



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

“MORTALIDAD Y FACTORES RELACIONADOS EN PACIENTES CON  
ACROMEGALIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI”

FOLIO: R-2014-3601-200

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

**ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

**DRA. PAOLA ROLDÁN SARMIENTO**

ASESOR DE TESIS:

**DR. MOISÉS MERCADO ATRI**

MEXICO D.F.

2014



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO

**“MORTALIDAD Y FACTORES RELACIONADOS EN PACIENTES CON  
ACROMEGALIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI”**

Folio: R-2014-3601-200

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

**ENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA:

**DRA. PAOLA ROLDÁN SARMIENTO**

ASESORES DE TESIS:

DR. MOISÉS MERCADO ATRI  
Asesor Principal  
Jefe de Investigación Endocrinología  
Titular del Curso Endocrinología

CO-ASESORES:

Dra. Claudia Ramírez  
Dr. Baldomero González  
Dra. Guadalupe Vargas

MEXICO D.F.

2014

---

DRA. DIANA G. MÉNEZ DÍAZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

DR. MOISÉS MERCADO ATRI.  
Titular del curso de Especialidad en Endocrinología  
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social

## TUTOR PRINCIPAL

---

DR. MOISÉS MERCADO ATRI.  
Titular del curso de Especialidad en Endocrinología  
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social

## ASESORES

---

DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA  
Médico Adscrito al servicio de Endocrinología  
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación 3 Suroeste

Unidad de adscripción: HE CMN SIGLO XXI

ASESOR: DR MOISÉS MERCADO ATRI                      MATRÍCULA: 5810787

AUTORA: Apellido paterno: Roldán    Materno: Sarmiento    Nombre: Paola

Matrícula: 98375195    Especialidad: Endocrinología

No. Registro: Folio R-2014-360I-200

Título de tesis: Mortalidad y factores relacionados en pacientes con acromegalia del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

**Resumen:** *Antecedentes,* La acromegalia es una enfermedad causada en su mayoría por presencia de un tumor hipofisiario productor de hormona de crecimiento. Debido a la exposición constante por largo tiempo a hormona de crecimiento y a las comorbilidades asociadas a esta enfermedad, como diabetes, hipertensión arterial y cardiopatías, la mortalidad en estos pacientes sin tratamiento se ha visto que es mayor a la de la población general, con causas de muerte más frecuentemente reportadas cardiovasculares.

El Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de concentración de varios estados de la República Mexicana lo que permite al servicio de endocrinología contar con cerca de 500 pacientes en la clínica de acromegalia, lo cual se considera un número significativo considerando la prevalencia de esta enfermedad.

*Objetivos:* determinar la tasa de mortalidad estandarizada de los pacientes de la clínica de acromegalia de Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como causas de muerte y factores asociados.

*Material y métodos:* se realizará un estudio retrolectivo de los pacientes de la clínica de acromegalia del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se analizarán SMR (tasas de muerte estandarizada) y causas de muerte, así como comorbilidades, niveles de hormona de crecimiento e IGF-1 asociados a mortalidad. Se utilizarán curvas de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia de distintos estratos de niveles de HC (<1, >2, <2 µg/L).

*Conclusiones:* El control estricto y vigilancia estrecha de las metas de tratamiento y las comorbilidades como diabetes hipertensión y cardiopatías en los pacientes con acromegalia, puede llegar a disminuir la mortalidad significativamente.

Palabras clave: 1) Acromegalia    2) mortalidad    3) Factores relacionado

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres por apoyarme incondicionalmente en la vida y en mi carrera

A mis hermanos por estar ahí siempre, por sus consejos y por aguantarme.

A mi esposo por siempre alentarme a continuar aún en momentos difíciles y apoyarme tanto.

Al Dr José Halabe y Dr. Moisés Mercado por ser mis grandes maestros, siempre considerarme y ayudar a que esto se haga posible.

## ÍNDICE

	Páginas
1. RESUMEN	1
2. ANTECEDENTES	2
3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	19
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
5. JUSTIFICACIÓN	20
6. OBJETIVOS	21
7. CRITERIOS DE SELECCIÓN	22
8. VARIABLES DEL ESTUDIO	23
9. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	27
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
11. FACTIBILIDAD Y CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
12. RESULTADOS	30
13. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	42
14. CONCLUSIÓN	46
15. BIBLIOGRAFÍA	47
16. ANEXOS	49

## **Mortalidad y factores relacionados en pacientes con acromegalia del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI**

### **Resumen**

*Antecedentes,* La acromegalia es una enfermedad causada en su mayoría por presencia de un tumor hipofisiario productor de hormona de crecimiento. Debido a la exposición constante por largo tiempo a hormona de crecimiento y a las comorbilidades asociadas a esta enfermedad, como diabetes, hipertensión arterial y cardiopatías, la mortalidad en estos pacientes sin tratamiento se ha visto que es mayor a la de la población general, con causas de muerte más frecuentemente reportadas cardiovasculares.

El Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de concentración de varios estados de la República Mexicana lo que permite al servicio de endocrinología contar con cerca de 500 pacientes en la clínica de acromegalia, lo cual se considera un número significativo considerando la prevalencia de esta enfermedad.

*Objetivos:* determinar la tasa de mortalidad estandarizada de los pacientes de la clínica de acromegalia de Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como causas de muerte y factores asociados.

*Material y métodos:* se realizará un estudio retrolectivo de los pacientes de la clínica de acromegalia del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se analizarán SMR (tasas de muerte estandarizada) y causas de muerte, así como comorbilidades, niveles de hormona de crecimiento e IGF-1 asociados a mortalidad. Se utilizarán curvas de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia de distintos estratos de niveles de HC (<1, >2, <2 µg/L).

*Conclusiones:* El control estricto y vigilancia estrecha de las metas de tratamiento y las comorbilidades como diabetes hipertensión y cardiopatías en los pacientes con acromegalia, puede llegar a disminuir la mortalidad significativamente

## ANTECEDENTES

La hipófisis, localizada sobre la silla turca en la base del cráneo, es la glándula en la cual se reciben e integran señales hipotalámicas y sistémicas, traducidas en inhibición o síntesis y secreción de diferentes tipos de hormonas.

Anatómicamente se divide de acuerdo a su localización en adeno y neurohipófisis.

La adenohipófisis está integrada por diferentes grupos de células divididas de acuerdo a características y funciones muy particulares (Gráfica 1):

- a) Somatotropo – células que expresan y sintetizan hormona de crecimiento (HC)
- b) Lactotropo - células que expresan y sintetizan prolactina (PRL)
- c) Mamosomatotropo – grupo de células que expresan tanto HC como prolactina
- d) Tirotropo - células que expresan y sintetizan tirotropina
- e) Gonadotropo - células que expresan y sintetizan gonadotropinas (hormona folículo estimulante y luteinizante)
- f) Corticotropo - células que expresan gen de POMC (pro-opiomelanocortina), POMC se escinde para formar - hormona estimulante de melanocitos, y adrenocorticotropina. <sup>4</sup>

La estimulación de la secreción de cada una de estas hormonas proviene, además de la circulación sistémica, de la circulación porta -hipotálamo – hipofisaria, en la cual se vierten hormonas liberadoras de hormonas hipofisarias y factores inhibitorios provenientes del hipotálamo.(Figuras 1 y 2)

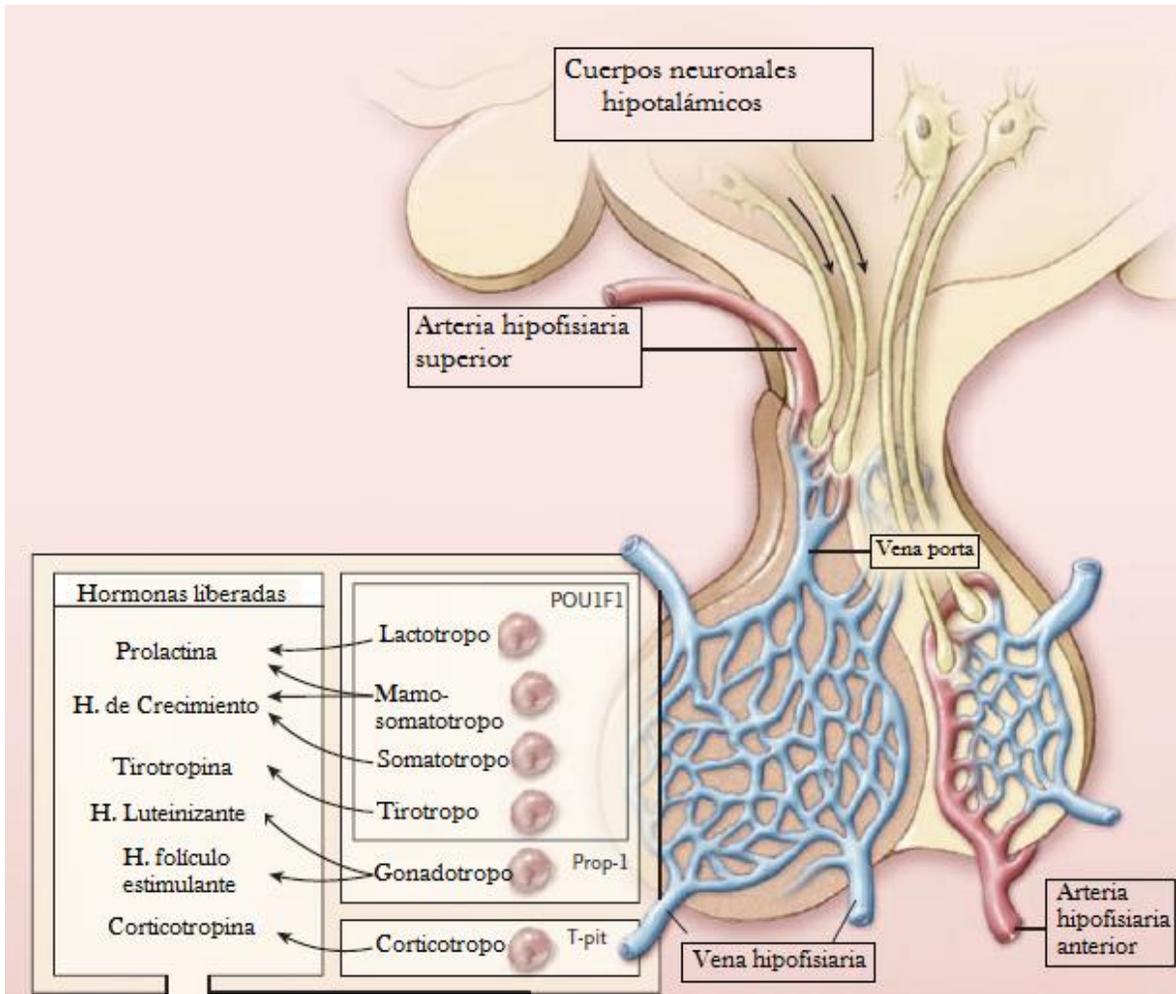


Figura 1. Adaptado y modificado de: *Acromegaly. Melmed, S. NEJM 2006*

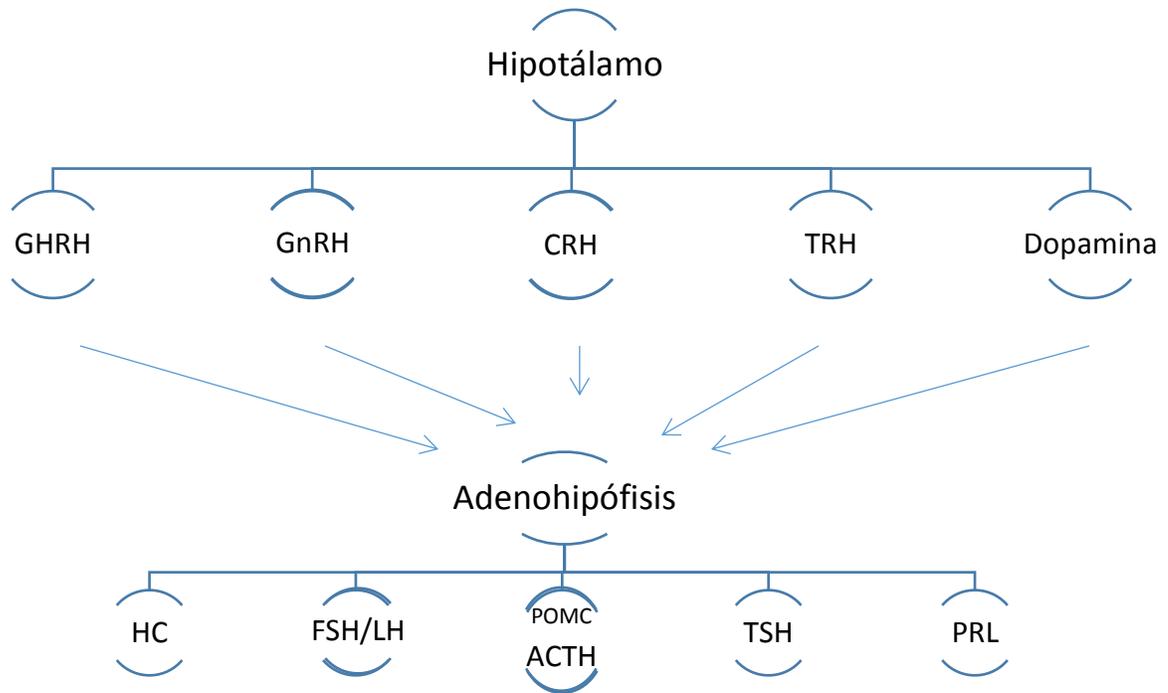


Figura 2. *GHRH* - hormona liberadora de hormona de crecimiento, *HC* - hormona de crecimiento, *GnRH* - hormona liberadora de gonadotropinas, *FSH* - hormona folículo estimulante, *LH* - hormona luteinizante, *CRH* - hormona liberadora de corticotropina, *ACTH* - adrenocorticotropina, *TRH* - hormona liberadora de tirotrina, *TSH* hormona estimulante de tiroides, *PRL* - prolactina

La neurohipófisis contiene axones provenientes de cuerpos neuronales localizados en el hipotálamo, las cuales sintetizan vasopresina y oxitocina; estas hormonas son transportadas a las terminales axonales que conforman la neurohipófisis en donde son secretadas a la circulación sistémica.

En ocasiones, existen mutaciones monoclonales las cuales confieren exceso de función y proliferación celular, formando adenomas que secretan exceso de sus respectivas hormonas. Por ejemplo: la secreción excesiva de HC se traduce en acromegalia; exceso de secreción de cortisol, traduce enfermedad de Cushing, etc.

El desarrollo y proliferación de somatotropos está determinada por el gen PROP1 (*Prophet of Pit1*) que controla el desarrollo embrionario de las células de linaje de factor de transcripción Pit1 (POU1F1). Pit1 se une al promotor de HC en el núcleo lo cual desencadena el desarrollo y proliferación de somatotropos y transcripción de HC <sup>1</sup>. La familia de genes que codifican para HC, lactógeno placentario, PRL se localiza en el brazo largo del cromosoma 17q22-24<sup>1</sup>.

Los somatotropos constituyen del 35-45% de las células hipofisarias funcionales y su actividad es estimulada por factores como GHRH, grelina (secretada a nivel gastrointestinal) y otros secretagogos de HC como opioides, arginina, insulina; y es inhibida por somatostatina.

Tabla 1. Factores que modifican secreción de HC

Estimulan	Suprimen
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sueño de ondas lentas</li> <li>- Estimulación <math>\alpha</math> adrenérgica</li> <li>- Ayuno</li> <li>- Estimulación acetil colina</li> <li>- Esteroides sexuales</li> <li>- Estrés</li> <li>- Hipoglucemia</li> <li>- Aminoácidos</li> <li>- Ghrelina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obesidad</li> <li>- Esteroides</li> <li>- Estimulación <math>\beta</math> adrenérgica</li> <li>- Ácidos grasos de cadena larga</li> <li>- Hiperglucemia</li> <li>- Hipotiroidismo</li> <li>- IGF-1</li> <li>- Desnutrición</li> <li>- Enfermedad aguda o crónica</li> </ul>

La hormona de crecimiento secretada es una hormona peptídica, constituida por 191 aminoácidos, su estructura forma 4 hélices, necesarias para la interacción funcional con su receptor. Su secreción se caracteriza por ser pulsátil, regulado y determinado por género, edad, ingesta de ciertos nutrientes, neurotransmisores, ejercicio y estrés entre otros (Tabla 1). Los picos más pronunciados ocurren por la noche de hasta 15  $\mu\text{g/L}$ . Al ser liberada de los somatotropos, ~50% de la HC se une a la proteína fijadora de GH (GHBP) para circular de esta manera. Esta proteína se genera por clivaje proteolítico del dominio extracelular del RGH, siendo liberada a circulación sistémica. El complejo GH-GHBP constituye un fragmento importante del receptor de HC para su activación en el momento de la unión.<sup>7</sup>

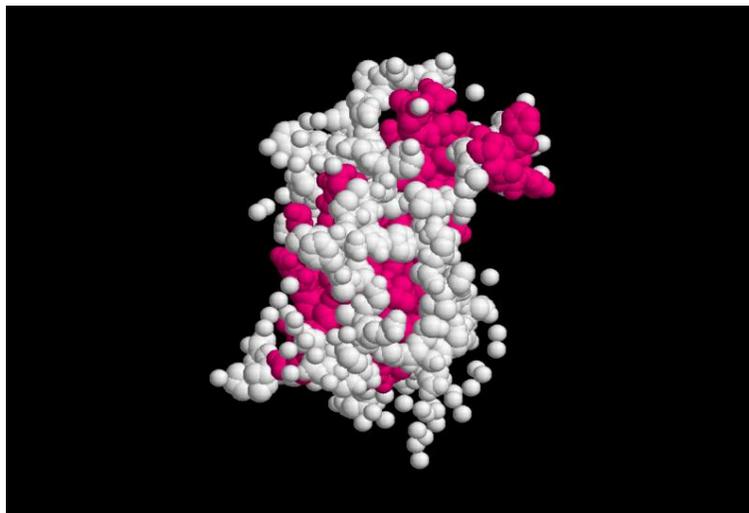


Figura 3. Estructura tridimensional de hormona de crecimiento.

El receptor de HC (RGH) está ampliamente distribuido en todo el organismo aunque su expresión más importante es a nivel hepático. El RGH está constituido por un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular asociado a moléculas con actividad tirosincinasa (JAK2). El complejo HC-GHBP,

se une al dominio extracelular, desencadenando un cambio conformacional y activando, por medio de la aproximación de 2 moléculas de JAK2, mecanismos intracelulares de fosforilación. Al activarse el receptor y ser fosforiladas las proteínas, se genera reclutamiento de proteínas intracelulares transductoras de señal y activadoras de transcripción (STAT). Las proteínas STAT (específicamente en este caso STAT5b) se fosforilan, dimerizan y translocan al núcleo, uniéndose a secuencias específicas de ADN, induciendo transcripción de genes para iniciar la síntesis de IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1). La interacción de HC con su receptor también induce activación de otros factores pleiotrópicos como metabolismo de glucosa (fosfatidilinositol 3 fosfato cinasa), proliferación celular (MAPK) y cambios citoesqueléticos (importinas).<sup>1,4,7</sup>

## IGF-1

Por estimulación de HC, el IGF-1 es sintetizado en hígado principalmente (80%), y tejidos extrahepáticos como hueso, músculo y riñón. Tiene efectos endocrinos y parácrinos, además de ejercer retroalimentación negativa para la síntesis de HC a nivel hipofisario. El IGF-1 se transporta unido a proteínas (IGFBP – IGF binding protein), principalmente IGFBP-3 y actúa estimulando proliferación celular e inhibiendo apoptosis<sup>8</sup>. Los niveles de IGF-1 están determinados por factores genéticos, de género y se elevan en el embarazo. En los pacientes desnutridos, con hepatopatías, hipotiroidismo o DM-2 la secreción de IGF-1 está disminuida. El receptor de IGF-1 está expresado en prácticamente todas las células y tejidos durante la embriogénesis, lo cual habla de la importancia de la integridad de este eje hormonal.

## Regulación del eje Hormonal

La GHRH actúa sobre los somatotropos vía receptor acoplado a proteína G $\alpha$ s. Su activación genera incremento de AMP cíclico, activación de adenilciclase e incremento de calcio (Ca<sup>2+</sup>) intracelular, el cual induce transcripción del gen de GH a RNA mensajero, síntesis y secreción de nueva HC y HC preformada (por unión de Ca<sup>2+</sup> a las vesículas)<sup>6</sup>. Existen otros secretagogos de HC que como su nombre lo menciona, incrementan secreción de HC. Dentro de éstos, la grelina se considera de los más importantes y estudiados; es sintetizada a nivel gástrico y actúa a nivel hipotalámico e hipofisario, incrementando la síntesis de GHRH y HC<sup>1</sup>.

La somatostatina se sintetiza en el hipotálamo en los núcleos paraventriculares y es transportada a través de la circulación porta hipofisaria, en hipófisis inhibe la secreción de HC. También actúa a nivel intrahipotalámico, inhibiendo la liberación de GHRH.<sup>6</sup> Su acción es ejercida a través de estimulación hipotalámica de receptores SSTR<sub>1</sub> y SSTR<sub>5</sub> principalmente, disminuyendo tanto amplitud como frecuencia de pulsos de secreción de HC<sup>1</sup>.

La HC ejerce un efecto de retroalimentación negativa a nivel de hipotálamo, disminuyendo directamente la secreción de GHRH y a través de receptores en las neuronas de los núcleos paraventriculares, que al sentir la presencia de HC, incrementan síntesis y liberación de somatostatina.<sup>6</sup>

## ACROMEGALIA

### Definición

La acromegalia es una enfermedad crónica causada por producción y secreción excesiva de hormona de crecimiento (HC), la cual en el 98% de los casos es resultado de un adenoma de somatotropos hipofisarios productor de HC<sup>2</sup>. Otras causas de acromegalia dependientes de HC o GHRH secretadas ectópicamente (fuera de hipófisis / hipotálamo respectivamente) por tumores fuera de sistema nervioso central (SNC). Algunos tumores localizados en islotes pancreáticos pueden ser causa de acromegalia por producción excesiva de HC. En cuanto a la etiología tumores productores de GHRH como causa de acromegalia podemos encontrar reportados los provenientes de SNC: adenomas hipotalámicos, hamartomas, ganglioneuomas, gliomas; periféricos: carcinomas bronquiales, carcinomas pulmonares de células pequeñas, tumores de células pancreáticas, adenomas suprarrenales, carcinoma medular de tiroides o feocromocitomas.

Veinticinco por ciento de los adenomas productores de HC también secretan prolactina. En estos tumores se incluyen adenomas coproductores de HC y PRL, adenomas mamosomatotropos monomórficos o adenomas de células más primitivas e indiferenciadas que cosecretan HC y PRL.<sup>5</sup>

### Epidemiología

Se estima que la incidencia anual aproximada es de 5 nuevos casos por millón<sup>3</sup>; y la prevalencia es de aproximadamente de 400 -1000 casos por millón en la población general<sup>4</sup>. En México se realizó el primer registro de acromegalia en el

cual se encontró una prevalencia global de 13 casos por millón de habitantes, cifras relativamente bajas si se comparan con los reportados en la literatura de los registros de otros países (Tabla 2.), lo que orienta a que en nuestro país aún puede estar subdiagnosticada esta enfermedad. Aunque se ha visto un incremento en los últimos años en nuestro país debido a la mayor sospecha diagnóstica por parte de los médicos y la mayor sensibilidad de los ensayos de detección de HC<sup>3</sup>; a pesar de esto aún hay un retraso importante en el diagnóstico y aún las cifras son más bajas que en otros países como ya se mencionó.

Tabla 2.

Registro/Autor	País	Año	Prevalencia (casos por millón)
EpiAcro	México	2012	13
Maestron	España	2004	36
Acrobel	Bélgica	2007	40
Reincke	Alemania	2006	55

#### Manifestaciones clínicas

La acromegalia se puede presentar con síntomas compresivos propios del tumor, o por exceso de GH/IGF1 debido sus efectos biológicos, con varias comorbilidades como son: la diabetes mellitus tipo 2 o alguna alteración en el

metabolismo de carbohidratos, hipertensión arterial, cardiopatía, dislipidemia, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, osteoartropatías (Tabla 3).

Tabla 3.

Manifestaciones clínicas de acromegalia

Efectos directos sobre el tumor	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalea</li> <li>• Alteraciones visuales</li> </ul>	<p>Hemianopsia bitemporal</p> <p>cuadrantopsia</p> <p>amaurosis</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipopituitarismo</li> <li>• Hiperprolactinemia</li> </ul> <p>Dopaminérgica</p>	<p>Compresión de vía</p>
Exceso de HC/IGF1	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tejidos blandos</li> <li>• Articulaciones</li> <li>• Glándulas sudoríparas</li> </ul>	<p>Crecimiento acral,</p> <p>engrosamiento de la piel,</p> <p>acantosis nigricans</p> <p>engrosamiento de cartílago,</p> <p>articular, osteoartrosis,</p> <p>síndrome túnel del carpo</p> <p>Hiperhidrosis</p>

• Cardiovasculares	Hipertensión, HV,HS, disfunción diastólica, arritmias, disfunción endotelial
• Respiratorios	Obstrucción - SAOS, macroglosia
• Metabólicos	Glucosa alterada en ayuno, intolerancia a carbohidratos, DM-2, hipertrigliceridemia
• Otras glándulas	Hipertiroidismo, nódulos tiroideos, bocio multinodular, hipercalcemia

HV – hipertrofia ventricular, HS- hipertrofia del septum, SAOS – síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño. (Adaptado y modificado de ColaoA et.al. *Systemic Complications of Acromegaly Endocrine Reviews 2004*)

Dentro de los síntomas compresivos, resaltan las alteraciones visuales por compresión descritas en la Tabla 3. También como resultado de la presencia misma del tumor hipofisario, una elevada proporción de estos pacientes (20-30%) padece de deficiencias de otros ejes hormonales, como el hipocortisolismo, hipotiroidismo e hipogonadismo. La mayoría de los efectos periféricos se deben a la presencia excesiva del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1)<sup>9</sup>. Las consecuencias de estas alteraciones hormonales son multisistémicas mencionadas en la Tabla 3. Las deformidades físicas se deben a la expansión de tejidos blandos y óseos, consecuencia de la estimulación directa de la HC a la proliferación de los condrocitos<sup>10</sup>. Así, además del usual crecimiento de manos y pies, estos pacientes desarrollan problemas máxilofaciales que incluyen

prognatismo separación dentaria y macroglosia que contribuyen a toda una serie de trastornos en la masticación, la digestión e incluso la dinámica respiratoria<sup>9</sup>

### Comorbilidades Asociadas

#### Alteración en metabolismo de carbohidratos

Los pacientes con acromegalia presentan alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos con mayor frecuencia que la población general. Esto se explica debido a los efectos de la HC sobre el estímulo de gluconenolisis, gluconeogénesis y efectos antiinsulina. El exceso de HC se ha demostrado que genera un estado de resistencia a la insulina, ocasionando así alteración en el metabolismo de la glucosa y desencadenando hiperinsulinemia y eventualmente alteración en el metabolismo de los carbohidratos hasta diabetes mellitus tipo 2 (DM-2). La prevalencia de DM-2 se estima que es de 20-56%<sup>10</sup>. En el reporte del registro nacional mexicano de acromegalia, se encontró un 28% de DM-2, 17% de intolerancia a la glucosa y 17% de glucosa alterada en ayuno, esto quiere decir que en más del 50% de los pacientes se encontró alguna alteración en el metabolismo de los carbohidratos<sup>2</sup>.

#### Hipertensión arterial

Aproximadamente el 30% de los pacientes con acromegalia sufren de hipertensión arterial, la cual contribuye significativamente a la elevada mortalidad cardiovascular de estas personas. En México se observó una prevalencia del 32%<sup>2</sup>.

## Cardiopatía acromegálica y otras alteraciones cardiacas

A pesar de la elevada frecuencia de comorbilidades como hipertensión, que condicionan a cambios en las células miocárdicas, la cardiopatía acromegálica explica por la presencia de niveles elevados, tanto de HC como de IGF-1, sobre el miocardio, generando crecimiento de las células miocárdicas, independientes de la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial o diabetes. La manifestación más frecuentemente encontrada en estudio de los pacientes acromegálicos es la hipertrofia biventricular<sup>11</sup>. Se ha visto relación del grado de hipertrofia con el status bioquímico (activos/inactivos), en el cual los pacientes activos presentan mayor grado de hipertrofia que los pacientes inactivos<sup>11</sup>. La cardiopatía acromegálica se desarrolla en 3 etapas: 1) hipertrofia miocárdica inicial, con incremento del gasto cardiaco y frecuencia cardiaca (constituye un estado hiperquinético cardiaco). 2) la hipertrofia se hace más pronunciada generando como consecuencia disfunción diastólica. 3) En caso de no haber recibido tratamiento, los cambios progresan a disfunción sistólica y falla cardiaca, en ocasiones hasta llegar a miocardiopatía dilatada.<sup>10</sup>

Las valvulopatías y los trastornos del ritmo también son más frecuentemente encontrados en acromegálicos que en controles, como latidos ectópicos, fibrilación auricular paroxística, taquicardia supraventricular, síndrome del seno enfermo, bloqueos AV o de rama.

## Diagnóstico

Una vez identificados los signos y síntomas que orientan al diagnóstico de acromegalia se debe proceder a la determinación de niveles séricos de IGF-1. Los niveles de IGF-1 elevados con respecto a los valores de IGF-1 ajustados a edad y género de pacientes sanos son parte del diagnóstico de acromegalia. Posteriormente, debido a la variabilidad y pulsatilidad de la secreción de HC, se debe realizar curva de supresión con 75 gramos de glucosa y realizar determinaciones de HC y glucosa cada 30 minutos durante 2 horas. Confirma acromegalia si los niveles de HC después de la carga oral de glucosa no descienden igual o  $< 0.4$  mcg/L.<sup>15</sup>

## Mortalidad

Se ha visto que los pacientes con acromegalia sin control de la enfermedad tienen una expectativa de vida reducida, aunque en los últimos años se ha documentado una reducción en mortalidad en estos pacientes, probablemente por los nuevos tratamientos y el mejor control de la enfermedad a partir de la aparición de los análogos de la somatostatina a partir de 1997 y de la nueva evidencia que ha logrado modificar a metas de tratamiento en cuanto a niveles de HC.

Estudios realizados han encontrado factores que afectan la mortalidad en los pacientes con acromegalia: edad al diagnóstico<sup>16,19</sup>, comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, hipopituitarismo, tratamiento con radioterapia, niveles de HC en la última visita, entre otros<sup>13,14,15</sup>. El papel de los niveles de IGF-1 con respecto a la

mortalidad aún está poco claro debido a que los resultados de los diferentes estudios son inconsistentes.

De los determinantes de mortalidad por causas cardiovasculares, la hipertensión fue el único factor independiente asociado a mortalidad en pacientes con acromegalia en un metaanálisis, el resto de factores como diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo debe ser evaluado en estudios subsecuentes para comprobar la asociación que se ha encontrado<sup>18</sup>.

Las causas de muerte más frecuentes en el estudio de Holdaway 2004 fueron: en primer lugar las cardiovasculares en 50% (infarto miocárdico en su mayoría), por malignidad en segundo lugar con un 24% (cáncer de colon fue el más frecuente) y en tercer lugar las cerebrovasculares con un 11%<sup>14,16</sup>. Coincidiendo con estos resultados, Ayuk<sup>13</sup> reporta como causas más frecuentes de mortalidad: cardiovascular en primer lugar, cerebrovascular en segundo lugar y malignidad en tercer lugar. Cabe mencionar que este mismo autor encontró que la tasa de mortalidad en los pacientes que recibieron radioterapia fue mayor que los que no recibieron, predominantemente por causas cerebrovasculares, independientemente de si había o no control de la enfermedad (SMR=1.58 (CI 1.22-2.04))<sup>13</sup>. La misma relación se vio entre el tratamiento con radioterapia y el incremento en el SMR por causas cerebrovasculares en un estudio nacional en Finlandia<sup>19</sup>.

Orme<sup>20</sup> realizó un estudio de cohorte en el cual se evaluó el papel del cáncer en pacientes con acromegalia y encontró un incremento de muertes por malignidad

aunque no fue estadísticamente significativo (SMR 1.16 95% CI 0.92-1.44). Se observó una mayor incidencia de cáncer de colon y tiroides aunque finalmente la incidencia de cáncer fue menor a la esperada para la población general; al igual que en estudios subsecuentes, las muertes esperadas por malignidad fueron mayores que las muertes por malignidad en pacientes acromegálicos<sup>14</sup>.

Estudios previos han determinado con tasas de mortalidad estandarizada y los niveles de HC, la relación directa que existe entre ellas. La tasa de mortalidad estandarizada (SMR) se utiliza como una forma de comparar los valores de mortalidad ajustada por edad de la población general con los de los grupos de acromegálicos estudiados.

En 1998 se realizó un estudio de cohorte que incluyó a 1362 pacientes con acromegalia del Reino Unido<sup>20</sup>. Se encontró un incremento de la mortalidad general (SMR 1.6 95% CI 1.44-1.77) y específicamente por causas cardiovasculares (SMR 1.76;95% CI 1.47- 2.07) y cerebrovasculares (SMR 2.06; 95% CI 1.50 – 2.76)<sup>20</sup>. Encontraron relación, al igual que estudios previos, entre los niveles de HC postratamiento >5 µg/L y la tasa de mortalidad.

Estudios posteriores evaluaron efecto de mortalidad con niveles menores de HC. Holdaway<sup>14</sup> realizó un estudio en 2004 en población de Nueva Zelandia en el cual comparó SMR de diferentes grupos separados por distintos niveles de HC (>5, <5, <2, <1 µg/L). Demostró que los pacientes con niveles de HC postratamiento <1 µg /L alcanzaban un SMR muy similar al de la población general de Nueva Zelandia. En un metaanálisis realizado por Dekkers en 2008 se

encontraron variables que influían en la mortalidad: HC postratamiento IGF-I postratamiento (controversial), edad, tiempo de evolución antes del diagnóstico, hipertensión arterial y tratamiento con radioterapia. Reportan que con niveles de HC > 2.5 µg/L el SMR incrementaba significativamente<sup>16, 17</sup>. Holdaway propone con esta evidencia fijar como objetivo niveles basales de HC < 1 µg /L y o niveles de HC posterior a una carga de glucosa < 0.4 µg /L por ensayos por quimioluminiscencia, o incluso < 0.14 µg /L por ensayos ultrasensibles.<sup>16</sup>

En México existe poca estadística y análisis de causas de mortalidad en pacientes acromegálicos. Se tiene registro que en el 2012 se reportaron 13 muertes por acromegalia<sup>21</sup>, aunque en realidad no se conoce si la causa de muerte fue por alguna de las comorbilidades asociadas que desarrollan estos pacientes, por complicaciones quirúrgicas como parte del tratamiento u otra causa. Además esta cifra registrada engloba pacientes con acromegalia y gigantismo, por lo tanto no contamos con una cifra real únicamente de acromegalia.

La población mexicana por raza se considera de mayor riesgo para desarrollo de diabetes mellitus, así como de obesidad y dislipidemia, que las poblaciones anglosajonas; esta situación pudiera estar en relación a mayor riesgo de desarrollo de estas comorbilidades en pacientes mexicanos con acromegalia y por lo tanto estar en mayor riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares (considerando que estas enfermedades se consideran factores de riesgo para enfermedad cardiovascular).

## **Preguntas de investigación**

1. ¿Cuál es la tasa de mortalidad estandarizada en la población acromegálica en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI?
2. ¿Cuáles son las causas de mortalidad en estos pacientes?
3. ¿Cuál es la prevalencia de diabetes mellitus/intolerancia a los carbohidratos e hipertensión arterial?
4. ¿Cuáles son las comorbilidades y factores asociados a mortalidad?
5. ¿Cuál es la tasa de pacientes activos e inactivos?
6. ¿Cuál fue el tipo de tratamiento utilizado?
7. ¿Cuáles son los niveles de HC/IGF1 index asociados a disminución de la mortalidad?
8. ¿Si el tipo de tratamiento utilizado se relaciona con la mortalidad?

## **Planteamiento del Problema**

Durante los últimos años se ha tratado de determinar la mortalidad que existe en los pacientes con acromegalia, las causas de mortalidad y si las intervenciones como la cirugía, radioterapia, logran modificar o disminuir las tasas de mortalidad. Hasta ahora las causas más frecuentes de mortalidad son las cardiovasculares y cerebrovasculares, y aún queda poco claro si la acromegalia incrementa el riesgo de desarrollo de neoplasias y si éstas incrementan la mortalidad.

Se ha intentado determinar con qué niveles de HC se considera predictor de mortalidad. Algunos estudios han demostrado que los niveles de hormona de crecimiento que se relacionaban con mayor mortalidad eran  $>2 \mu\text{g/L}^{13}$ .

Recientemente se ha visto que manteniendo niveles de HC  $<1\mu\text{g/L}$  el riesgo de mortalidad disminuye aún más incluso llegando a igualar a la mortalidad esperada de la población general aunque esta propuesta aún está en debate<sup>14</sup>.

### **Justificación del Estudio**

En el Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI se tiene una de las clínicas que atienden a más pacientes con acromegalia en el país. Se cuenta con una base de datos de 442 pacientes seguidos desde 1999. En la literatura se menciona que la mortalidad en los pacientes con acromegalia sin tratamiento se encuentra incrementada de 2-3 veces con respecto a la población general sana ajustada a edad y género<sup>12</sup>. Esta elevada mortalidad se debe principalmente a causas cardio y cerebrovasculares según los estudios. A lo largo de los últimos años se ha intentado identificar los factores de riesgo relacionados a la mortalidad, tanto clínicos como bioquímicos en cuestión de control de la enfermedad. Se han encontrado relación directa con mortalidad: niveles de HC  $>2.5\mu\text{g/L}$ , hipertensión arterial, edad avanzada al diagnóstico, tiempo de retraso del diagnóstico, género masculino, tratamiento con radioterapia.

Si bien estos estudios incluyen a una cantidad considerable de pacientes por ser multicéntricos, una de las desventajas de estos estudios mencionados, es la heterogeneidad de criterios diagnóstico, metas de control y tratamiento.

En este trabajo se incluye a una cantidad importante de pacientes (por ser el Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI un hospital de concentración del país de una población de cerca de 20 millones de habitantes) y

el hecho de que se analicen los datos de un solo centro de tercer nivel, nos da una muestra más homogénea ya que los criterios diagnóstico, metas de control de la enfermedad son las mismas para todos los pacientes en general.

Este es el primer estudio en México de experiencia en un solo centro, enfocado a análisis de mortalidad en pacientes con acromegalia, que permitirá determinar sus causas, características clínicas y bioquímicas, y en un futuro hacer mayor énfasis en la vigilancia de algunas comorbilidades asociadas directa o indirectamente a la mortalidad. Además este estudio nos ayudará a obtener información sobre los niveles de HC asociados a una disminución en la mortalidad y a partir de esto tomar medidas para fijar metas específicas e, idealmente, modificar las tasas de mortalidad.

## **Objetivos**

### *General*

Determinar la tasa de mortalidad estandarizada en la población acromegálica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### *Específicos*

Determinar causas de mortalidad en la población acromegálica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Determinar un punto de corte de niveles de HC con el cual exista una relación con la disminución de la mortalidad en los pacientes acromegálicos del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI

Determinar comorbilidades asociadas a la mortalidad.

Comparar si el tipo de tratamiento implementado modifica el riesgo de mortalidad.

### **Criterios de selección**

- Criterios de selección: pacientes con diagnóstico de acromegalia que están o estuvieron en seguimiento (de 1999 a 2012), del Hospital de Especialidades CMN XXI
- Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de acromegalia que hayan recibido atención médica en la clínica de acromegalia (vivos y finados) del Hospital de Especialidades CMN XXI
- Criterios de exclusión: pacientes que recibieron atención en la Clínica por primera vez antes de 1999 o después de 2012
- Criterios de eliminación: pacientes que hayan recibido menos de 3 consultas, cuya información no haya sido posible recuperar para su inclusión.

Tipo de estudio:

- Observacional
- Transversal
- Retrolectivo
- Descriptivo

## Variables:

### *Independientes:*

- Edad
- Género
- Tiempo de evolución de la enfermedad
- Tabaquismo
- Tipo de tratamiento
- Niveles de HC al diagnóstico y última evaluación
- Niveles de IGF1 e índice al diagnóstico y última evaluación
- Tamaño del tumor al diagnóstico: micro/macroadenoma (< o >1cm)

### *Dependientes:*

- Hipertensión
- Diabetes mellitus
- Hipopituitarismo
- Cardiopatías
- Dislipidemia
- Enfermedad cerebrovascular
- Neoplasias
- Mortalidad ajustada

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Unidad de variable</b>	<b>Definición operacional</b>
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Continua	Años	Tiempo que ha vivido la persona en años desde la fecha de nacimiento
<b>Género</b>	Cualitativa	Dicotómica	Hombre/mujer	Sexo al que pertenece la

				persona
<b>Tiempo de evolución de enfermedad</b>	Cuantitativa	Continua	Años	Tiempo de inicio de los síntomas hasta la última evaluación
<b>Tabaquismo</b>	Cualitativa	Dicotómica	Si/no	Hábito de fumar tabaco previo o actual
<b>Tipo de tratamiento</b>	Cualitativa	Nominal	Cirugía transesfenoidal, transcraneal, análogos de somatostatina agonistas dopaminérgicos radioterapia o combinación de éstos	Modalidad de tratamiento al que se sometió el paciente
<b>Hipertensión</b>	Cualitativa	Dicotómica	Presente/ausente	Detección de TAS >140 mmHg o >90 mmHg de TAD
<b>Diabetes mellitus</b>	Cualitativa	Nominal	Diabetes mellitus, intolerancia a carbohidratos, glucosa alterada en ayuno	Niveles de glucosa >126 mg/dl en ayuno, glucosa >200 al azar o 2 hrs posterior a carga de 75g de glucosa VO
<b>Niveles de HC al diagnóstico</b>	Cuantitativa	Continua	ng/mL	Niveles de hormona de crecimiento posterior a carga de 75 g de glucosa VO con los cuales se hizo el diagnóstico
<b>Niveles de HC última</b>	Cuantitativa	Continua	ng/mL	Niveles de hormona de crecimiento

				posterior a carga de 75 g de glucosa VO en última evaluación
<b>IGF-1 al diagnóstico (index)</b>	Cuantitativa	Continua	veces por encima del límite superior	Niveles de IGF-1 en el momento del diagnóstico (index- veces por encima del límite superior normal de acuerdo a edad y género) en el momento del diagnóstico
<b>IGF-1 último (index)</b>	Cuantitativa	Continua	veces por encima del límite superior	Niveles de IGF-1 en el momento del diagnóstico (index- veces por encima del límite superior normal de acuerdo a edad y género) en la última evaluación
<b>Actividad</b>	Cualitativa	Nominal	Activo/inactivo/discordante	Actividad de la enfermedad en base a niveles de HC e IGF-1. Inactivo – niveles de HC basal < 1 ng/ml, niveles de HC con carga de glucosa oral HC nadir <0.4 ng/ml e IGF-1 no mayor a 1.2 veces el límite superior normal

				Activo – por encima de los valores antes mencionados para HC e IGF-1 y discordante – niveles de HC normales con respuesta normal a curva con glucosa + IGF-1 por encima de 1.2 veces el límite superior o viceversa
<b>Tamaño del tumor</b>	Cualitativa	Ordinal	Microadenoma/macroadenoma	Tamaño del tumor al momento del diagnóstico expresado como microadenoma < 1 cm y macroadenoma >1cm
<b>Hipopituitarismo</b>	Cualitativa	Nominal	Hipotiroidismo, hipocortisolismo, hipogonadismo,  O una combinación de 2 o más de las anteriores	Presencia de deficiencias hormonales hipofisarias al momento del diagnóstico
<b>Cardiopatía</b>	Cualitativa	Nominal	Si/no	Desarrollo de enfermedad cardíaca a lo largo del seguimiento, ya sea estructural, isquémica o del sistema de conducción
<b>Dislipidemia</b>	Cualitativa	Nominal	Si/no	Presencia de alteración en las concentraciones de colesterol

				total (>200 mg/dl), triglicéridos(>150 mg/dl), LDL (>150 mg/dl) o HDL <50 mg/dL en hombres o <40 en mujeres
<b>Enfermedad cerebrovascular</b>	Cualitativa	Nominal	Si/no	Desarrollo de enfermedad cerebrovascular a lo largo del seguimiento ya sea EVC isquémico o hemorrágico
<b>Neoplasias</b>	Cualitativa	Nominal	Si/no	Desarrollo de malignidad a lo largo del seguimiento
<b>Mortalidad</b>	Cuantitativa	Continua	Tasa	Porcentaje o tasa de mortalidad de la población comparada contra la tasa de mortalidad de la población general

### Descripción del estudio

Se obtuvieron datos de las hojas de seguimiento de la clínica de acromegalia del Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Siglo XXI y del sistema de información de Registro Nacional de Acromegalia “Epiacro” y se introdujeron los siguientes datos en una hoja del sistema SPSS: nombre, edad al diagnóstico, género, tabaquismo, consumo de

alcohol, antecedentes heredofamiliares de acromegalia, tamaño tumoral, niveles de HC basal y nadir al diagnóstico , niveles de IGF1 al diagnóstico, niveles de prolactina y presencia de hipopituitarismo al diagnóstico. Presencia de HAS DM-2 o intolerancia a carbohidratos o glucosa alterada en ayuno, dislipidemia al diagnóstico y en última visita (en caso de presentarla al diagnóstico, si remitió o se encuentra controlada o descontrolada en última visita); cardiopatías, neoplasias, evento vascular cerebral; Tipo de tratamiento, tratamiento primario y secundario fecha de última visita, HC basal y nadir e IGF1 en última visita, actividad de la enfermedad, si existe o no hiposomatotropismo en última visita. Tiempo de seguimiento en meses, tiempo de enfermedad en meses, retraso en el diagnóstico; si continúa vivo o si falleció. Se contactaron a los pacientes que suspendieron seguimiento por teléfono para corroborar si continuaban con vida y en caso de haber fallecido, obtener información acerca de la causa de muerte.

Se realizó una base de datos con los pacientes fallecidos y las causas de muerte. Se analizaron las principales causas de muerte, edad, género y características clínicas y bioquímicas en la última visita de estos pacientes (niveles de HC, IGF-1, IGF-1 index, déficits hormonales, tipo de tratamiento utilizado)

### **Análisis estadístico**

Se realizó la comparación de tasa de mortalidad con respecto al de la población general de acuerdo a edad y género para calcular la tasa de mortalidad estandarizada (SMR). Los datos de estadísticas de mortalidad se extrajeron del de

registros reportados por parte del INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía).

Variables cualitativas se analizaron utilizando t Student y cualitativas  $\chi^2$

Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier de supervivencia para distintos estratos de niveles de HC (<2.5, >2.5, <1 ng/mL).

Se realizará análisis de univariado (variables ya descritas) y de supervivencia con modelo de regresión de Cox para los niveles de HC, IGF-1, cardiopatía, malignidad.

### **Factibilidad**

En el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI se cuenta con alrededor de 500 pacientes en la clínica de acromegalia y se cuenta con expedientes clínicos y radiológicos de cada paciente. Se cuenta con la infraestructura necesaria para captar y valorar adecuadamente a los pacientes con acromegalia en el servicio de Endocrinología del Hospital.

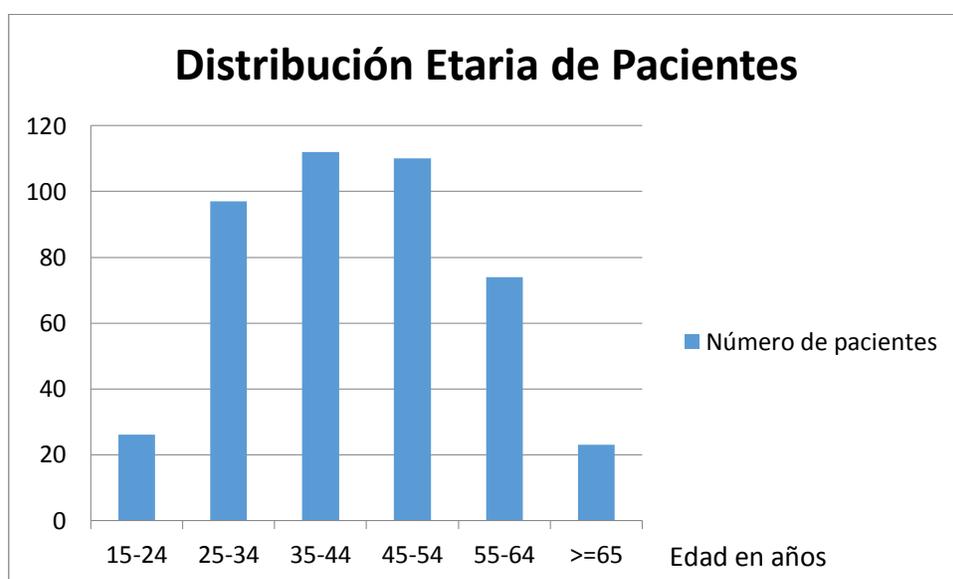
### **Consideraciones éticas**

No existen riesgos para los pacientes incluidos en el estudio, ya que es un estudio retrospectivo. Siempre respetando las normas de la Declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

Se logró la obtención de datos de 442 pacientes diagnosticados de acromegalia en seguimiento desde 1999 hasta 2012. La edad media al diagnóstico fue de 43.5 años  $\pm$  13.1 (rango 16-77) y la mediana del retraso en el diagnóstico fue de 5 años (RQ 3-8) (Gráfica 1).

**Gráfica 1.**



**Tabla 1.**

Características demográficas, clínicas, bioquímicas y de tratamiento

N (%hombres/%mujeres)	442 (34.6%/65.4%)
Edad media al diagnóstico	43.5 $\pm$ 13.1 (rango 16-77)
Tabaquismo	24%
Microadenoma/Macroadenoma	133/309 (30%/70%)
HC media al diagnóstico	14.5 ng/mL (RQ 5.5-30)
Mediana IGF-1 al diagnóstico	2.3 x LSN (RQ 1.69-2.94)
Tratamiento primario quirúrgico	75%
Tratamiento médico primario	17%
Tratamiento farmacológico agregado	52%

### **Mortalidad**

Veintidós pacientes fallecieron durante el periodo analizado (16 mujeres y 6 hombres), lo que integra un 4.9% de la población de acromegálicos incluidos en el estudio. Seis pacientes murieron por neoplasia maligna (27.2%): dos por cáncer anaplásico de tiroides, 2 por cáncer pulmonar, uno por glioblastoma multiforme, y uno por adenocarcinoma de ovario. Tres pacientes (13.6%) murieron por complicaciones de la cirugía. Tres pacientes murieron por complicaciones de sepsis abdominal. En 2 pacientes (9%) la causa de muerte fue considerada por causas cardiovasculares: uno de ellos contaba con diagnóstico de cardiopatía acromegálica y falleció por ruptura de cuerdas tendinosas; el segundo por infarto miocárdico. En 2 de los pacientes la causa de muerte fue por violencia (9%). De 3 casos se desconoce la causa de muerte (13.6%). Los 2 casos restantes las causas de muerte fueron por insuficiencia respiratoria en un paciente con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por tromboembolia pulmonar masiva posterior a cirugía de cadera, el último por estado hiperosmolar hiperglucémico en otro paciente (Tabla 2).

**Tabla 2.**

**Causas de muerte**

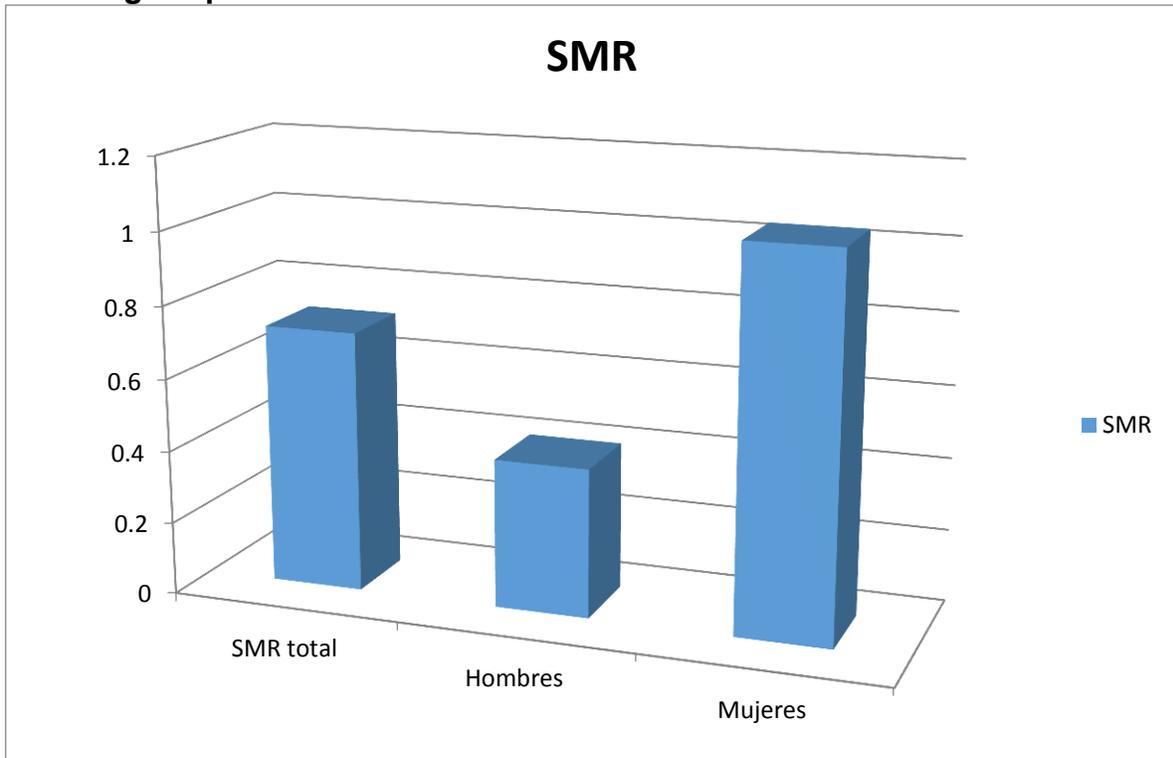
<b>Causa de muerte</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Malignidad:</b>	6	27.2
• Cáncer de pulmón	2	
• Carcinoma anaplásico de tiroides	2	
• Glioblastoma multiforme	1	
• Adenocarcinoma de ovario	1	

<b>Desconocidas</b>	3	13.6
<b>Sepsis abdominal</b>	3	13.6
<b>Complicaciones quirúrgicas</b>	3	13.6
<b>Causas cardiovasculares</b>	2	9
<b>Otras causas</b>	5	22.7
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Violencia</li> <li>• Respiratoria</li> <li>• Estado hiperosmolar hiperglucémico</li> <li>• Tromboembolia pulmonar</li> </ul>	2 1 1 1	
<b>Total</b>	22	

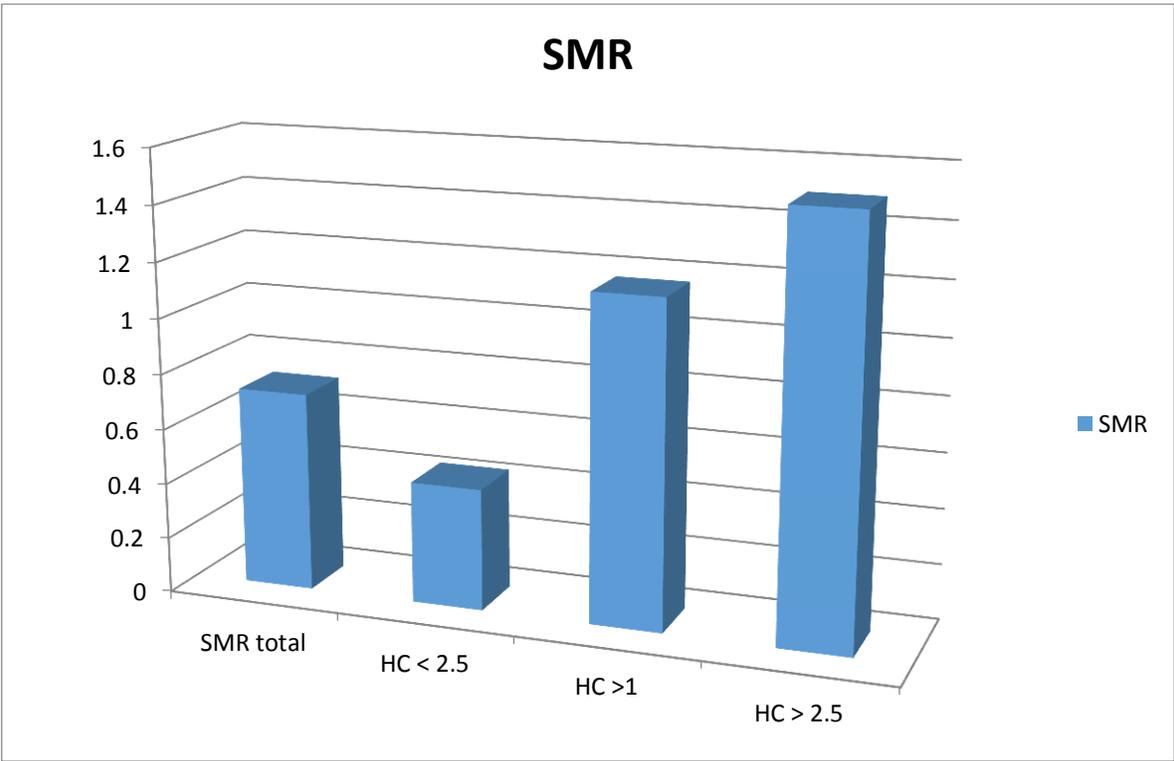
Dentro de la población estudiada de acromegálicos el número de muertes fue de 22 pacientes (16 mujeres y 6 hombres). El número de muertes esperadas en la población mexicana fue de 29. Dados estos resultados se calculó un **SMR total de 0.72** (95% CI 0.41-1.03). El SMR específico por género fue de 1.04 en mujeres (95%CI 0.53-1.57) y 0.41 en hombres (95% CI 0.20-0.69). En los pacientes en quienes IGF-1 fue <1.2 veces por encima del límite superior, el SMR fue de 0.46 (5% CI 0.087-0.83) mientras que para los que tuvieron niveles de IGF-1 por arriba de 1.2 veces el límite superior normal se calculó un SMR de 0.94 (95% CI 0.93-1.44). El SMR calculado para los pacientes **con GH <2.5 ng/mL en la última visita fue de 0.44** (95% CI 0.16-0.72); y para los que tuvieron **HC >2.5 ng/mL fue de 1.5** (95% CI 0.52-2.48). Se calculó un SMR de 1.17 (95% CI 0.6-1.57) en los pacientes con HC >1 ng/mL en la última visita.

**Gráfica 2.**

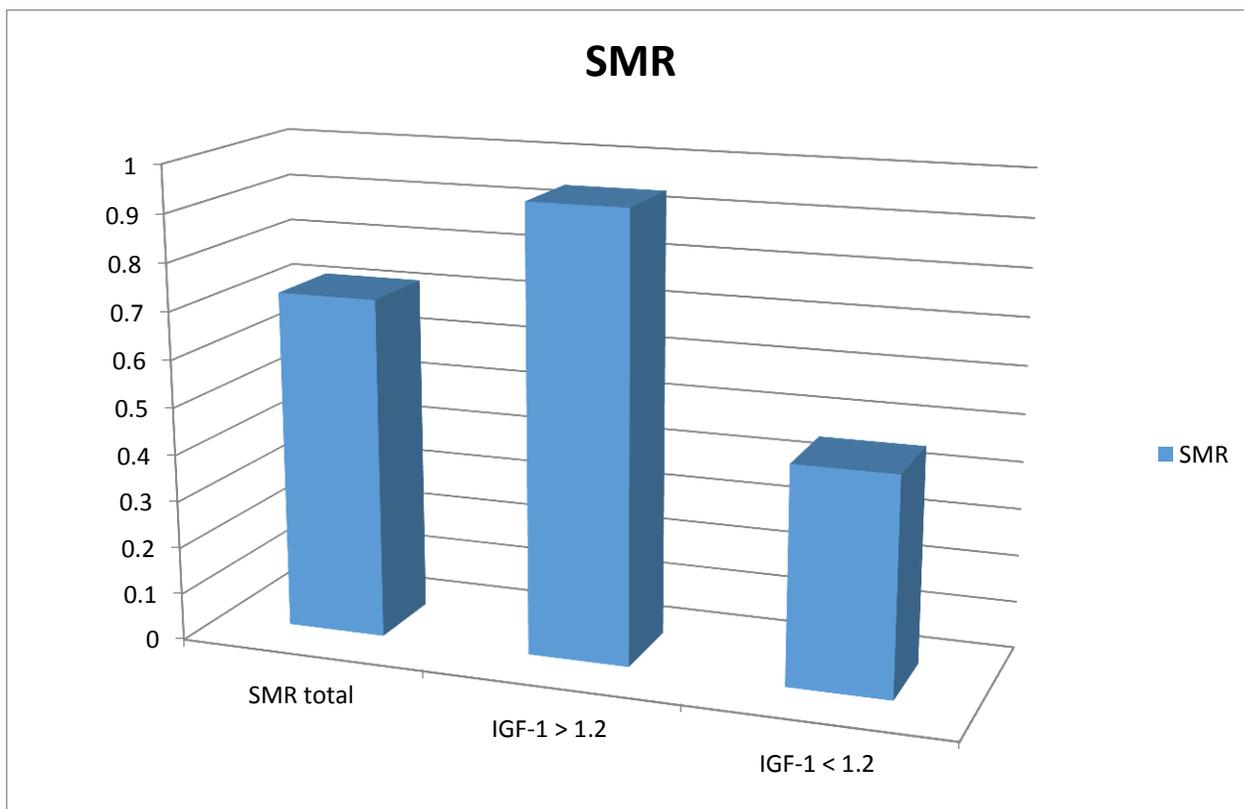
**Tasa de Mortalidad Estandarizada en los Pacientes de la Clínica de Acromegalia por Género**



**Gráfica 3. Tasa de Mortalidad Estandarizada por niveles de HC**

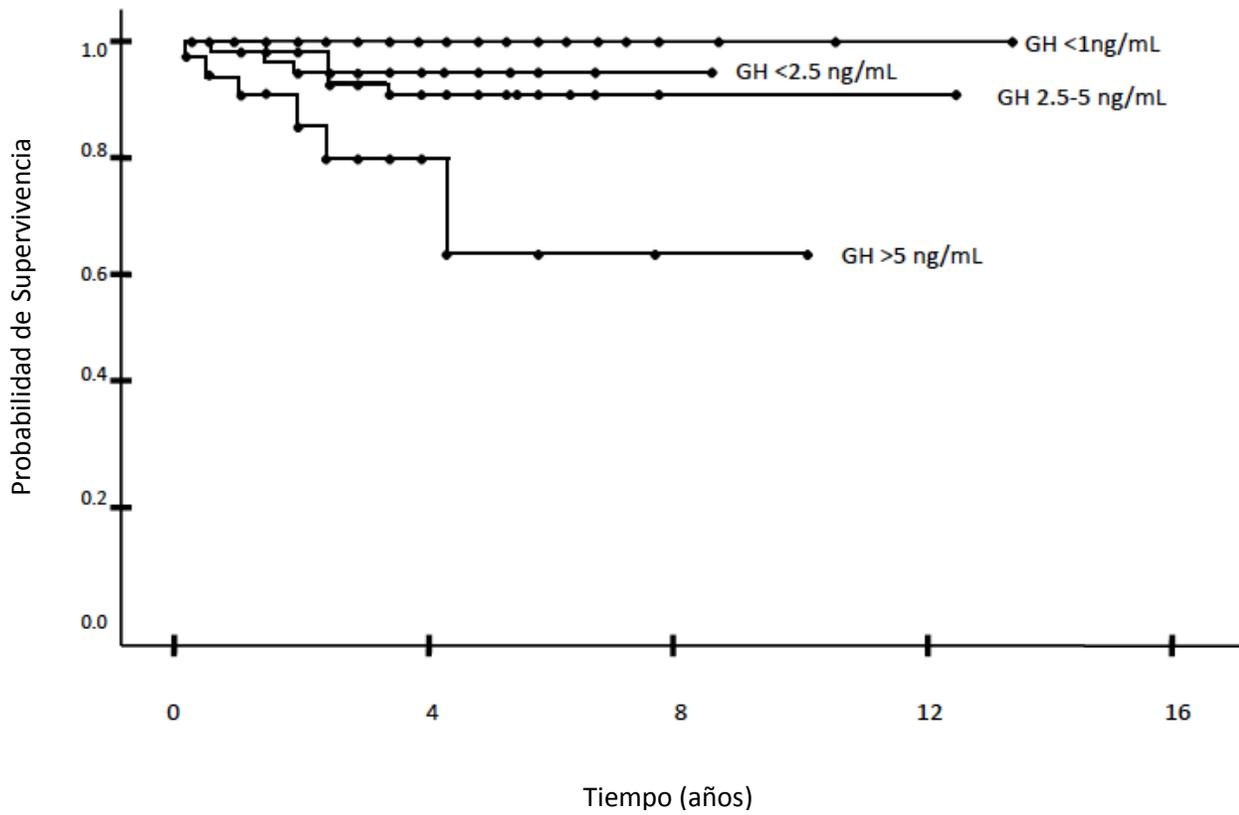


**Gráfica 4. Tasa de Mortalidad Estandarizada por niveles de IGF-1**

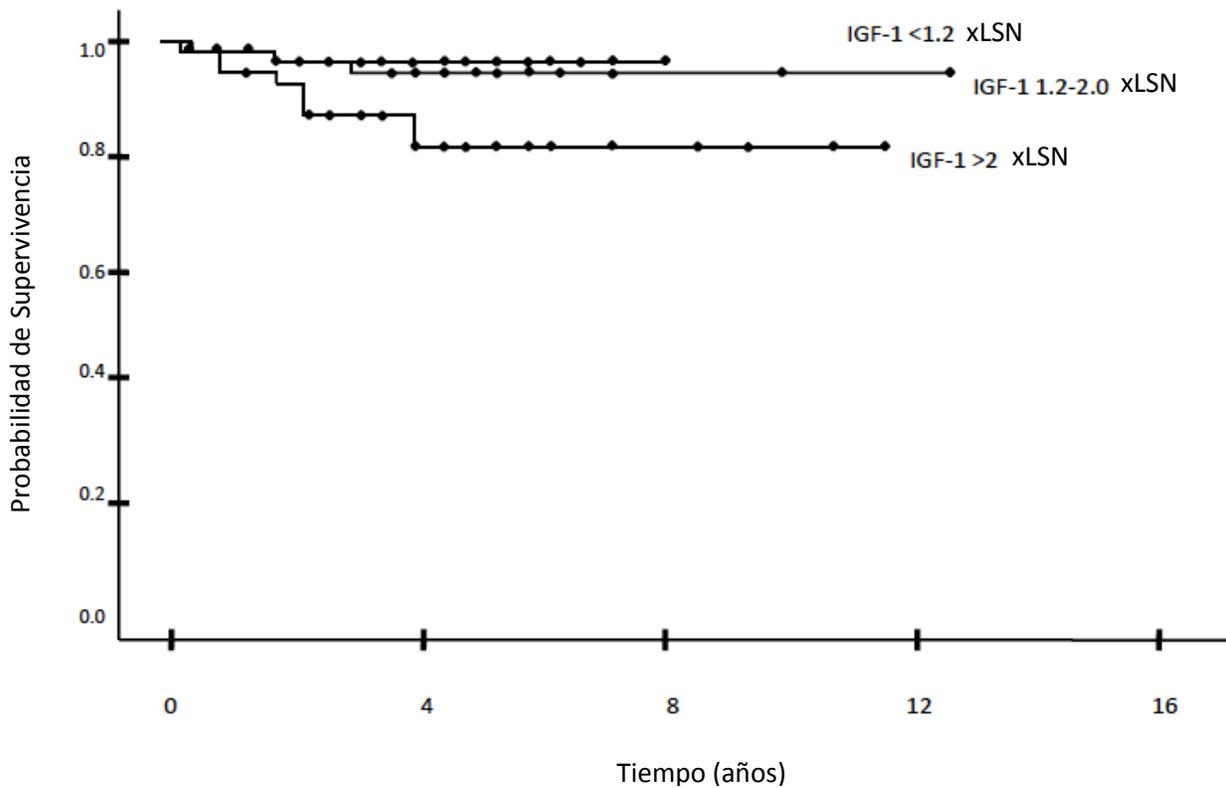


El impacto en la supervivencia se puede observar en las curvas de Kaplan Meier (Gráfica 5) las cuales demuestran una supervivencia progresivamente mayor conforme disminuyen las concentraciones de hormona de crecimiento a hasta <1 ng/mL. En la Gráficas 5 y 6 se observa cómo la supervivencia cae significativamente con niveles >5 ng/mL de hormona de crecimiento y de IGF-1 >2 x LSN

Gráfica 5. Curvas de Kaplan Meier de acuerdo a última determinación de HC



Gráfica 6. Curvas de Kaplan Meier de acuerdo a última determinación de IGF-1



### Comorbilidades relacionadas

La prevalencia de hipertensión arterial en esta población fue de 35%, diabetes mellitus de 30% e intolerancia a los carbohidratos 20%. Cuarenta y uno por ciento de los pacientes presentaban evidencia electro o ecocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda. Datos de cardiopatía isquémica (antecedente o desarrollo de angina o infarto miocárdico) se encontraron en un 8% de los pacientes. En cuanto a malignidad, se diagnosticaron 21 pacientes con neoplasias malignas, lo cual correspondió a un 4.7% de los pacientes (Tabla 3). El cáncer de tiroides fue los más frecuentes con 7 casos, seguido de cáncer de mama en 4 casos. El resto: 1 caso de cáncer de ovario, 1 caso de glioblastoma multiforme, 1 caso de linfoma, 1

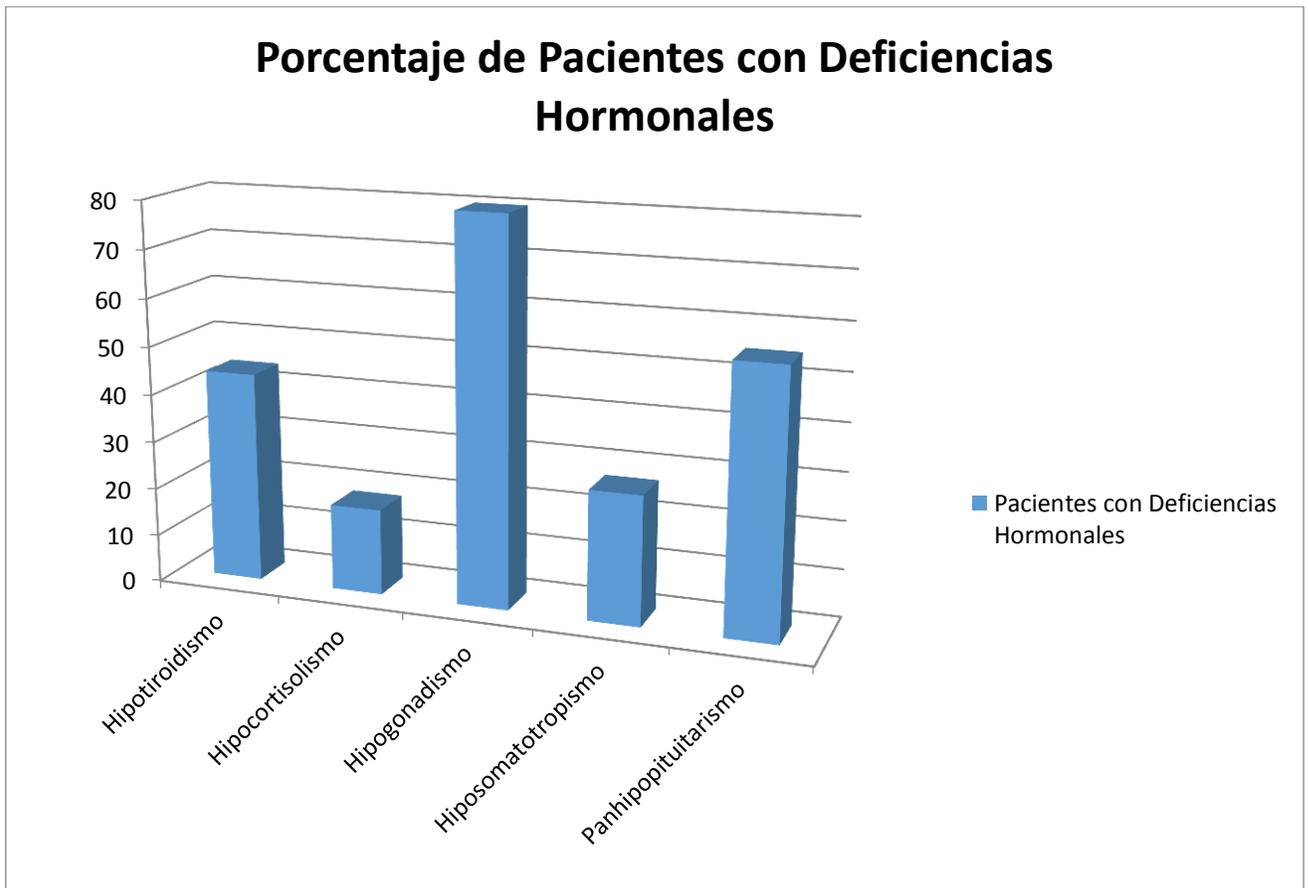
caso de cáncer pulmonar, 1 de cáncer de próstata, 1 de cáncer cervicouterino (Tabla 1).

Tabla 3. Comorbilidades

<b>Enfermedad</b>	<b>N</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Hipertensión arterial	155	35
Diabetes mellitus	133	30
Intolerancia a carbohidratos	89	20
Hipertrofia ventricular izquierda	181	41
Cardiopatía isquémica	35	8
Malignidad:	21	4.7
• Tiroides	7	
• Mama	4	
• Pulmón	2	
• Glioblastoma multiforme	2	
• Linfoma	2	
• Próstata	1	
• Ovario	1	
• Cervicouterino	1	

Se detectó la presencia de deficiencias hormonales hipofisarias en 197 pacientes (4.4%). De los cuales 44 presentó hipotiroidismo central (22%), 18 pacientes hipocortisolismo (9%) y 80 pacientes hipogonadismo hipogonadotrópico (41%). La coexistencia de 2 o más deficiencias hormonales se encontró en 55 pacientes (28%)

Gráfica 7. Porcentaje de Pacientes con Deficiencias Hormonales



Dentro de las características clínicas y bioquímicas de los pacientes (Tabla 4) que se encontraron más frecuentemente en los pacientes fallecidos fueron la edad al diagnóstico de acromegalia, la cual fue mayor en los pacientes fallecidos, la presencia de hipertensión arterial, cardiopatía y los niveles de HC e IGF-1 en la última evaluación.

Tabla 4. Comparación de características clínicas y bioquímicas de los pacientes fallecidos y vivos.

	<b>Fallecidos</b>	<b>Vivos</b>	<b>P</b>
<b>Edad (media ± DE)</b>	<b>53.2 ± 15</b>	<b>43 ± 12.6</b>	<b>0.004</b>
Género: hombres/mujeres(%)	6/16 (24/76%)	273/148 (65/35%)	0.28
Tabaquismo	3 (14%)	101 (24%)	0.33
<b>Hipertensión</b>	<b>12 (57%)</b>	<b>143 (34%)</b>	<b>0.03</b>
Diabetes mellitus	8 (38%)	122 (29%)	0.39
<b>Cardiopatía</b>	<b>15 (71%)</b>	<b>160 (38%)</b>	<b>0.003</b>
Macro/Microadenoma	13/8	294/125	0.42
Hipotiroidismo	5 (23.8%)	39 (9.2%)	0.22
Hipocortisolismo	1 (4.7%)	17 (4.12%)	0.22
Hipogonadismo	5 (23.8%)	75 (18.6%)	0.22
Panhipopituitarismo(> 2 deficiencias)	2 (9.52%)	53 (12.83%)	0.22
Mediana de niveles de HC al diagnóstico, ng/mL	18.2 (IQR 10-26)	14.3 (IQR 5.4-30)	0.37
Mediana de IGF-1 al diagnóstico x LSN (límite superior normal)	2.4 (IQR 1.9-2.9)	2.28 (IQR 1.6-3.14)	0.41
<b>Mediana última HC, ng/mL</b>	<b>2.85 (IQR 1.4-8.5)</b>	<b>1.09 (IQR 0.38-2.01)</b>	<b>0.001</b>
<b>Mediana última IGF-1, x LSN</b>	<b>1.45 (IQR 1.1-3.7)</b>	<b>1.2 (IQR 0.9-1.7)</b>	<b>0.03</b>

En la Tabla 5 se puede observar que las concentraciones de HC >10ng/mL, la presencia de cardiopatía o malignidad y la HC e IGF-1 en la última evaluación se asociaron significativamente a un incremento en la mortalidad en un análisis univariado ajustado a edad. Se realizó un análisis multivariado (modelo de riesgo proporcional de Cox) incluyendo las variables que encontramos estadísticamente significativas en el análisis univariado. En este modelo encontramos que permanecieron estadísticamente significativas la presencia de malignidad y niveles de IGF-1 en la última evaluación.

Tabla 5. Características asociadas a mortalidad. Análisis uni y multivariado

	<u>ANÁLISIS UNIVARIADO</u>			<u>ANÁLISIS MULTIVARIADO</u>		
	<u>HR</u>	<u>95% CI</u>	<u>p</u>	<u>HR</u>	<u>95% CI</u>	<u>p</u>
Mujeres	1.26	0.45-3.53	0.65			
Retraso en el Dx	0.99	0.92-1.07	0.89			
Volumen tumoral	1.28	0.49-3.37	0.61			
HC al Dx	0.99	0.98-1	0.61			
<b>HC &gt;10 ng/mL al Dx</b>	<b>2.81</b>	<b>1-7.9</b>	<b>0.05</b>	1.51	0.5-4.6	0.46
IGF-1 al Dx	0.98	0.9-1.06	0.7			
IGF-1 > 2 x LSN al Dx	1.6	0.66-4.32	0.27			
Hipopituitarismo	1.19	0.9-1.58	0.21			
Hipertensión	2	0.76-5.2	0.15			
Diabetes mellitus	1.16	0.45-2.9	0.7			
<b>Cardiopatía</b>	<b>3.07</b>	<b>1.1-8.54</b>	<b>0.03</b>	2.02	0.61-6.7	0.24
<b>Malignidad</b>	<b>4.4</b>	<b>1.6-11.8</b>	<b>0.003</b>	<b>3.54</b>	<b>1.2-10.4</b>	<b>0.022</b>
Radioterapia	0.76	0.22-2.6	0.76			
Terapia con AS	1.8	0.65-5.14	0.20			
<b>Última HC</b>	<b>1.03</b>	<b>1-1.05</b>	<b>0.01</b>	<b>1.03</b>	<b>0.99-1.06</b>	<b>0.104</b>
<b>Última IGF-1</b>	<b>1.33</b>	<b>1.12-1.58</b>	<b>0.001</b>	<b>1.26</b>	<b>0.99-1.6</b>	<b>0.05</b>

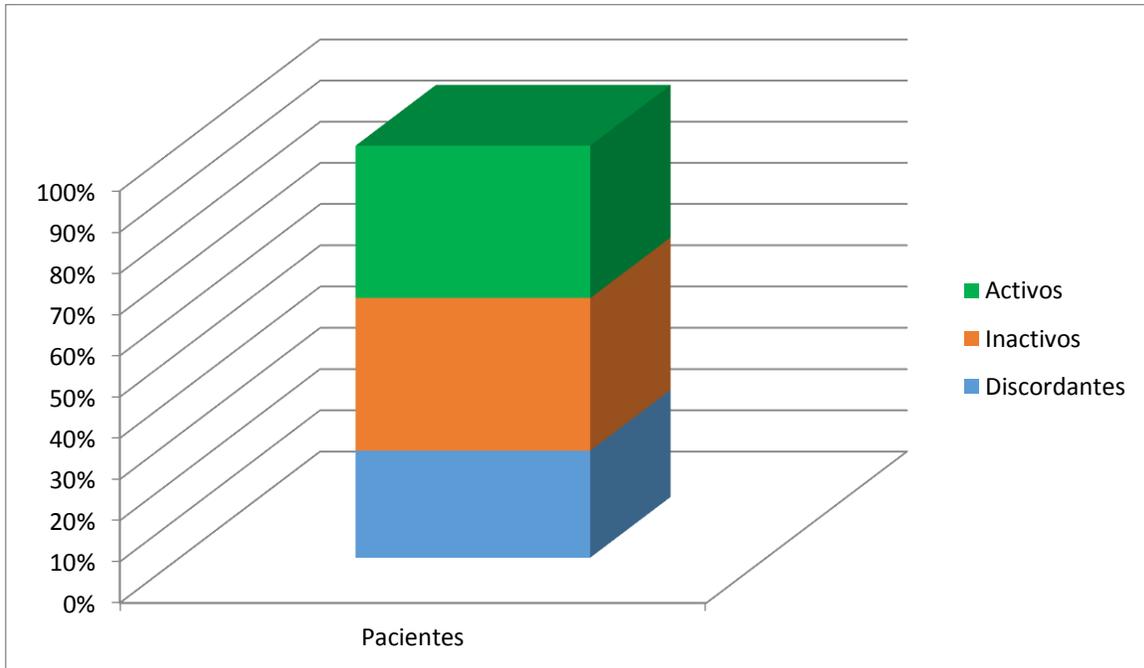
**Dx – diagnóstico, AS análogos de somatostatina,**

## Tratamiento

El tratamiento inicial con cirugía se utilizó en 75% de los pacientes, de los cuales el 72% fue por cirugía transesfenoidal y 3% por cirugía transcraneal. El tratamiento inicial farmacológico con análogos de somatostatina (específicamente octreótide) se utilizó en 17% de los pacientes. En cuanto a tratamiento secundario farmacológico 52% de los pacientes recibió análogos de somatostatina, solos o en combinación con cabergolina. Se utilizó radioterapia como tratamiento secundario en caso de no lograr remisión con tratamiento farmacológico o en los casos de irresecabilidad del tumor. Se utilizó en un 17% de los pacientes

Se alcanzó remisión clínica y bioquímica en 36% de los casos, 37% se mantuvo con actividad bioquímica y 26% presentó resultados bioquímicos discordantes (Gráfica 8.).

Gráfica 8. Porcentaje de pacientes que permanecían activos, en remisión y discordancia entre niveles de HC/IGF-1.



## Análisis y Discusión

A lo largo de los años la mortalidad en los pacientes con acromegalia ha ido disminuyendo como consecuencia de los nuevos tratamientos y las metas de control más estrictas

Los resultados de mortalidad en la población estudiada llaman la atención ya que las muertes esperadas en la población general mexicana eran de 29 y en la población estudiada resultó de 22, con lo cual se calculó el SMR total de 0.72 con

un intervalo de confianza de 95% 0.4-1.03 lo que se considera estadísticamente significativo; esto quiere decir que la mortalidad de la nuestros pacientes fue menor a la esperada comparada, no solo con pacientes acromegálicos en general si no con la población general. Estos resultados resaltan ya que sabe que la acromegalia disminuye la supervivencia por sí misma y por la presencia de comorbilidades asociadas.

En nuestra población de pacientes (se puede ver en las Gráficas 5 y 6), la supervivencia fue mayor en los pacientes con un adecuado control de la enfermedad, tomando como referencia los niveles de HC <1ng/mL en la última evaluación (100% de supervivencia). La supervivencia fue cayendo conforme los niveles de HC en la última evaluación incrementaban: niveles de HC >2.5 ng/mL 90% de supervivencia y HC>5 ng/mL – 60% de supervivencia. En este estudio se obtuvieron resultados similares a lo que reporta Holdaway en su estudio de Nueva Zelanda<sup>14</sup>.

Existe controversia en si los niveles de IGF-1 en la última evaluación se relacionan también con la mortalidad; algunos de ellos no han encontrado relación<sup>13,19</sup> y otros estudios<sup>14, 22</sup>, como el nuestro sí encontraron asociación de niveles de IGF-1 y mortalidad. En nuestra población se observó una disminución significativa de la mortalidad en los pacientes quienes tenían niveles de IGF-1 < 1.2 xLSN en la última evaluación y es claro que incrementó la mortalidad en los pacientes con niveles de corte de >2 xLSN.

Consideramos la mortalidad en nuestros pacientes fue menor debido al control y vigilancia estrecha de las comorbilidades ya que los pacientes acudían a consulta cada 3-6 meses, (dependiendo de las características y control de cada paciente) en la cual se corroboraba el adecuado control o se replanteaba el tratamiento para alcanzar un mejor control.

En cuanto a las causas de muerte reportadas, en la literatura se menciona que las principales causas son cardiovasculares, cerebrovasculares y complicaciones respiratorias<sup>1,17,13</sup>. Este estudio muestra que en nuestra población la causa de muerte más frecuente fue por malignidad coincidiendo con los resultados de recientemente publicados en población italiana<sup>22</sup>.

Dentro de las características de los pacientes que fallecieron, comparando con los pacientes que permanecen vivos, fueron más frecuentes la edad mayor al diagnóstico, la presencia de hipertensión arterial, cardiopatía y los niveles de HC e IGF-1 en la última evaluación. Llama la atención que la presencia de hipopituitarismo no fue característico de los pacientes que fallecieron ya que en estudios previos se ha reportado la asociación de hipopituitarismo con mortalidad<sup>13,22</sup>. El tamaño del tumor no se relacionó con mortalidad.

En el último reporte de ENSANUT 2012 se reporta una prevalencia de diabetes mellitus 2 en la población mexicana de 9.2%; en la población de pacientes acromegálicos estudiados se encontró un 30% de prevalencia. Se reporta en ENSANUT 2012 una prevalencia de 31% de hipertensión en la población general

mexicana comparado con un 35% de prevalencia en los pacientes del presente estudio.

En cuanto al tratamiento, Arosio et. al<sup>22</sup> reporta la asociación entre radioterapia y el incremento de enfermedad cerebrovascular y mortalidad. En nuestro estudio no hubo una relación directa de tratamiento con radioterapia y mortalidad y tampoco encontramos mayor enfermedad cerebrovascular en los pacientes que recibieron radioterapia; De los 75 pacientes que recibieron radioterapia solamente 1 presentó un evento vascular cerebral hemorrágico.

#### Factores a considerar

Dentro de los factores a considerar del estudio son los diferentes métodos analíticos que se han utilizado a lo largo del periodo comprendido de estudio de los pacientes (de 1999 al 2012), éstos difieren en cuanto sensibilidad y metodología, lo que puede dar una gran variabilidad de niveles tanto de HC como de IGF-1.

Considerando que previamente las metas de tratamiento eran más altas (HC<2ng/mL) se podría considerar incluso que la tasa de mortalidad sería discretamente más alta, que si las metas en cuanto a HC se refiere, hubieran sido de <1 ng/mL estos 10 años que considera el estudio. Esta premisa podría apoyar la propuesta de si se mantienen estos niveles de HC/IGF-1, además de la vigilancia estrecha y el control estricto de las comorbilidades, la tasa de mortalidad podría disminuir y el SMR igualarse a la de la población general. Con esto

resultados se recomiendan dichas conductas a seguir dentro del manejo del paciente con acromegalia.

### Conclusiones

El control estricto y la vigilancia estrecha de la acromegalia y sus comorbilidades pueden disminuir significativamente la mortalidad de estos pacientes.

De acuerdo a este estudio y a previos ya mencionados el cáncer es una de las comorbilidades asociadas a la acromegalia la cual hay que considerar siempre que se evalúe un paciente con acromegalia ya que puede llegar a impactar significativamente en la mortalidad de estos pacientes

## Bibliografía:

---

- <sup>1</sup>Melmed S. *Acromegaly: Pathogenesis and Treatment*. J ClinInvest 119:3189–3202 (2009)
- <sup>2</sup>Primer Reporte del Registro Nacional de Acromegalia. Programa: Epiacro Revista de Endocrinología y Nutrición. 2010;18; 176-180
- <sup>3</sup>Ribeiro-Oliveira, A; Barkan, A. *The Changing Face of Acromegaly-advances in Diagnosis and Treatment*. Nat Rev. Endocrinol. 8,605-611(2012)
- <sup>4</sup>Melmed S. *Acromegaly*. N Engl J Med 2006;355:2558-73
- <sup>5</sup> Lugo G, Pena L, Cordido F. *Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly*.International Journal of Endocrinology. 1-10 (2012)
- <sup>6</sup> Chappels S.*Can GHRH or GH secretagogues re-initiate pituitary GH pulsatility?*.Clin Endocrinology 50;547-556 (1999)
- <sup>7</sup> Ballerini MG. Ropelato MG. *El Receptor de la Hormona de Crecimiento y la Proteína de transporte de alta afinidad de Hormona de Crecimiento*. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo 45; 28-46 (2008)
- <sup>8</sup> Laron Z. *Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone*. J ClinPathol: Mol Pathol;54:311–316 (2001)
- <sup>9</sup>Mercado M et. al. *Complicaciones sistémicas de acromegalia*. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. v.4 n.3 2006
- <sup>10</sup> ColaoA et.al. *Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis and Management*. Endocrine Reviews, February 2004, 25(1):102–152
- <sup>11</sup> López- Velasco, H, et al. *Cardiac Involvement in Acromegaly: Specific Miocardiopathy or Consequence of Systemic Hypertension*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1997 Vol.82. No. 4 1047-1053
- <sup>12</sup>Ayuk, J. *Does acromegaly enhance mortality?*.RevEndocrMetabDisord 2008;9;33-39
- <sup>13</sup> Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC. *Growth Hormone and Pituitary Radiotherapy, But Not Serum Insulin-Like Growth Factor-I Concentrations, Predict Excess Mortality in Patients with Acromegaly*. J ClinEndocrinolMetab 2004; 89:1613-1617
- <sup>14</sup> Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble G. *Factors Influencing Mortality in Acromegaly*. J ClinEndocrinolMetab 2004 ; 89;667-674
- <sup>15</sup>Katznelson L, Atkinson J, Cook DM et.al.American Association of Clinical Endocrinologists *Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly*.AAACE.EndocrPract. 2011; 17 (Suppl 4)
- <sup>16</sup> Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. *A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly*. European Journal of Endocrinology 2008;159; 89-95
- <sup>17</sup> Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al. *Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis*. J ClinEndocrinolMetab 2008; 93: 61-67
- <sup>18</sup>Shlomo BA.*Pituitary gland: predictors of acromegaly-associated mortality*. Nat Rev Endocrinol. 2010 Feb;6(2):67-9.

---

<sup>19</sup> Kauppinen M, Mäkelin S, Sane T, Reunanen A. *A National Survey of Mortality in Acromegaly*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005 90:4081-4086

<sup>20</sup> Orme SM, McNally RJQ, et al. *Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study*. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(8): 2730-2734

<sup>21</sup> INEGI 2012 Causas de Muerte por enfermedades endocrinológicas (acromegalia en el año 2012)

<sup>22</sup> Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, et al. *Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: An Italian survey*. Eur J Endocrinol 2012;167:189-198

---

## ANEXO 1.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

### PROTOCOLO : “MORTALIDAD Y FACTORES RELACIONADOS EN PACIENTES CON ACROMEGALIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

##### Datos Generales

1. Nombre del paciente : \_\_\_\_\_
2. Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_ Género H M
3. Retraso en el diagnóstico \_\_\_\_\_ años
4. Tamaño tumoral al diagnóstico: microadenoma macroadenoma
- 5.

Niveles de GH al diagnóstico (basal/nadir)	Niveles de IGF1 al diagnóstico	Index IGF1 al diagnóstico

##### Características al diagnóstico:

6. Hipopituitarismo: sin deficiencias hipogonadismo hipotiroidismo hipocortisolismo

7. Hipertensión: SI NO

8. Diabetes mellitus: SI NO INTOLERANCIA A CARBOHIDRATOS GLUCOSA ALTERADA EN AYUNO

9. Dislipidemia : SI NO

10. Cardiopatía: SI (especifique) \_\_\_\_\_ NO

11. Tipo de tratamiento:

- Primario: \_\_\_\_\_
- Secundario \_\_\_\_\_

---

### Características de Última Visita

12. Fecha última visita: \_\_\_\_\_

13. Edad última visita: \_\_\_\_\_

14.

Niveles de GH último (basal/nadir)	Niveles de IGF1 último	Index IGF1 último

15. ACTIVO                      INACTIVO

16. VIVO                              FINADO                      causa de muerte: \_\_\_\_\_

(especificar causa si es que se conoce)

17. Neoplasia:              SI especifique \_\_\_\_\_                      NO

18. Cardiopatía:              SI especifique \_\_\_\_\_                      NO

19. EVC:              SI especifique \_\_\_\_\_                      NO