



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TÍTULO

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA EN ACROMEGALIA

R-2016-3601-45

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA

DR. OCTAVIO RENÉ GARCÍA FLORES

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

ASESORES

DR. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2018



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.

TÍTULO

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA EN ACROMEGALIA



DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ

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



DRA. MARÍA EUGENIA GALVÁN PLATA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"



07 AGO 2017



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD



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



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 07/04/2016

M.C. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA

P R E S E N T E

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

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA EN ACROMEGALIA

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

Núm. de Registro
R-2016-3601-45

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

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

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

A mis padres Teresa y Raúl porque detrás de este logro están ustedes, gracias por su apoyo, confianza y cariño. Gracias por darme la oportunidad de hacer realidad este sueño compartido y por alentarme siempre.

A mis hermanos Miriam, Mirna y Raúl por ser mi compañía, mi apoyo y mi fuerza para seguir adelante.

A Belén por su compañía y apoyo incondicional.

A la Dra. Guadalupe Vargas y al Dr. Baldomero González por ser mis asesores de tesis y permitirme trabajar con ellos.

A mis maestros a quienes les debo gran parte de mis conocimientos, por prepararme para un futuro competitivo y por enseñarme no solo a ser buen internista sino una mejor persona.

ALUMNO

Dr. Octavio René García Flores

R4 de Medicina Interna

Matricula: 98386549

No. de cuenta UNAM: 514223562

Correo: chelsea_15@hotmail.com Teléfono: 5529412806

Residente de Medicina Interna Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

MC Baldomero José Gregorio González Virla.

Endocrinólogo, Biólogo de la Reproducción, SNI Nivel I.

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

INVESTIGADOR ASOCIADO

MC Guadalupe Vargas Ortega.

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción, SNI Nivel I.

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

DATOS DE LA TESIS

Título: Prevalencia de Enfermedad Nodular Tiroidea en Acromegalia

No. Páginas: 25

Año: 2018

Número de Registro: R-2016-3601-45

1. Datos del alumno	
Apellido paterno:	García
Apellido materno:	Flores
Nombre (es):	Octavio Rene
Teléfono:	55.29.41.28.06
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Especialidad en Medicina Interna
Número de cuenta:	514223562
2. Datos del asesor (es)	
Investigador Principal:	
Apellido paterno:	González
Apellido materno:	Virla
Nombre (es):	Baldomero José Gregorio
Investigador Asociado:	
Apellido paterno:	Vargas
Apellido materno:	Ortega
Nombre (es):	Guadalupe
3. Datos de la tesis	
Título:	Prevalencia De Enfermedad Nodular Tiroidea En Acromegalia
N° de páginas:	25
Año:	2017
Número de registro:	R-2016-3601-45

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
4. JUSTIFICACIÓN	6
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6
6. OBJETIVO PRINCIPAL	7
6.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS	
7. MATERIAL Y MÉTODOS	7
7.1 TIPO DE ESTUDIO	
7.2 POBLACIÓN Y LUGAR DE ESTUDIO	
7.3 PERIODO DE ESTUDIO	
8. CRITERIOS DE SELECCIÓN	7
8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
8.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
8.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	
9. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO	8
10. DISEÑO DEL ESTUDIO	8
10.1 DESCRIPCION DE LA MANIOBRA	
10.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA	
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	9
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS	9
13. RESULTADOS	10
14. DISCUSIÓN	14
15. CONCLUSIONES	16
16. BIBLIOGRAFÍA	18
17. ANEXOS	21
17.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
17.2 ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO	

1. RESUMEN

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD NODULAR TIROIDEA EN ACROMEGALIA

Introducción: La acromegalia es un desorden poco común, con una prevalencia de 40 a 125 casos por millón y una incidencia de 3 a 4 casos nuevos por millón. Los principales síntomas incluyen en orden de frecuencia, crecimiento acral, cambios maxilofaciales, diaforesis excesiva, artralgias, cefalea, hipogonadismo, déficit visual, fatiga, aumento de peso y galactorrea. La enfermedad nodular tiroidea y el bocio son condiciones frecuentes en la población general, con un aumento de la incidencia relacionada con la edad, alcanzando 30-50% en personas mayores de 50 años en estudios de ultrasonido. La mayoría de estos nódulos son benignos, pero la tasa global de neoplasias malignas reportada es aproximadamente de 5-10 %. Se ha reportado en varios estudios que la enfermedad tiroidea encontrada más frecuentemente en los pacientes con acromegalia son las lesiones nodulares benignas, tales como el bocio multinodular (BMN), nódulos solitarios y bocio simple. Existen estudios que han reportado una prevalencia de carcinoma de tiroides muy variable en pacientes con acromegalia en relación a la población general. Sin embargo, la prevalencia real de cáncer de tiroides y el impacto del hipersomatotropismo sobre el desarrollo de la misma es desconocida. Diversos estudios ha reportado una prevalencia de cáncer de tiroides que va desde el 3 % al 11 %.

Objetivos: Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con acromegalia y nódulos tiroideos.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo, se revisaron los expedientes clínicos, así como hojas de seguimiento de los pacientes vigentes en la consulta de Clínica de Acromegalia del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, México DF. Se verifico que el diagnóstico bioquímico se haya realizado en esta unidad y que se cuente con todos los valores correspondientes al diagnóstico. Se realizó una búsqueda intencionada con ultrasonido doppler color y se recabaron los datos reportados. Se recabaron además el reporte de patología de las lesiones encontradas.

Resultados: Se revisaron 583 expedientes de pacientes con diagnóstico de acromegalia, de los cuales se les realizó ultrasonido doppler tiroideo a 111 pacientes. De la población total estudiada con ultrasonido Doppler (US) tiroideo (n=111 pacientes), 77 (69.4 %) pacientes reportaron presencia de nódulos tiroideos y 34 (30.6 %) pacientes con ausencia de nódulos tiroideos. De los pacientes pertenecientes al grupo de nódulos tiroideos presentes 58 (52.3 %) de ellos presentaron bocio multinodular (BMN) y 19 (17.1 %) presentaron nódulo único. Se les realizó biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) a 40 pacientes que cumplían con criterios de sospecha de malignidad por el ultrasonido doppler tiroideo, de estos pacientes se decidió dividirlos en 2 grupos de acuerdo a las características histopatológicas (Clasificación Bethesda) de los nódulos tiroideos encontrados, en nódulos benignos y malignos. En el grupo perteneciente a los nódulos malignos n=4 se encontró que la media para la edad fue de 48.25 ± 13 años, en cuanto al género se observó que todos los nódulos malignos pertenecieron al sexo femenino con una frecuencia de 4 pacientes (100 %), la concentración basal de GH al diagnóstico presentó una mediana de 7.16 ng/dl (RI, 6-8.7), la mediana de la concentración nadir de GH al diagnóstico fue 6.21 ng/dl (RI, 3.6-8.7), la mediana de la concentración basal de IGF-1 al diagnóstico fue 685.1 ng/dl (RI, 502-705) y la mediana de la concentración basal de IGF-1 index al diagnóstico fue 2.66 (RI, 2.63-2.89).

Conclusiones: La frecuencia de enfermedad nodular tiroidea en pacientes con diagnóstico confirmado de Acromegalia de la clínica es elevada, superando la frecuencia de la población general. En nuestro estudio se encontró una prevalencia de 69.4%, de nódulos tiroideos y por análisis histopatológico la prevalencia de cáncer de tiroides fue de 9.5%. La Acromegalia confiere un alto riesgo de presentar enfermedad nodular tiroidea, predominando el patrón multinodular, en número de 1 a 3 nódulos al ultrasonido Doppler tiroideo. Se tiene 3 veces más riesgo de presentar cáncer de tiroides si el IGF-1 index se encuentra por arriba de 2.3 y aumenta el riesgo 2 veces de presentar enfermedad nodular tiroidea si el paciente cuenta con cifras mayores a 5 ng/dl de GH e igualmente si es mujer.

Palabras clave: acromegalia, tiroides, nódulo tiroideo, bocio, prevalencia

2. INTRODUCCIÓN

La acromegalia es un desorden poco común, con una prevalencia de 40 a 125 casos por millón y una incidencia de 3 a 4 casos nuevos por millón. Los principales síntomas incluyen en orden de frecuencia, crecimiento acral, cambios maxilofaciales, diaforesis excesiva, artralgias, cefalea, hipogonadismo, déficit visual, fatiga, aumento de peso y galactorrea.¹ El hipersomatotropismo (GH e IGF-1 elevadas) condicionado por la enfermedad ha sido asociado en múltiples estudios a una elevada morbilidad y mortalidad secundarias principalmente a enfermedad cerebrovascular, cardiovascular, complicaciones respiratorias y neoplasias malignas.² Las terapias en acromegalia tienen el objetivo de reducir o controlar el crecimiento del tumor, inhibir la hipersecreción de GH y normalizar las concentraciones IGF-1. Estas terapias consisten en cirugía, tratamiento médico y radioterapia; su uso óptimo debe resultar en la disminución de la mortalidad del paciente con acromegalia. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección y provee control bioquímico con normalización de IGF-1 en pacientes con microadenomas intracelares en 75-95% de los casos y en pacientes con macroadenomas no invasivos 40-68% de los casos. En aproximadamente 40-60% de los macroadenomas la cirugía no es suficiente para el control de la enfermedad, pero la desmasificación quirúrgica incrementa la proporción de pacientes que posteriormente alcanza un control de GH y normalizan las concentraciones de IGF-1 con el uso de análogos de la somatostatina, especialmente si se removi6 más del 75% del tumor.

Existen tres clases de fármacos para el tratamiento de acromegalia: agonistas dopaminérgicos, análogos de somatostatina y antagonistas del receptor de GH:

- Análogos de somatostatina: Actúan principalmente en los receptores de somatostatina subtipos 2 y 5. Su uso como terapia de primera línea es apropiado cuando no existe la posibilidad de cura con la cirugía además de que su uso está indicado cuando la cirugía ha fallado para alcanzar un adecuado control bioquímico, previo a la cirugía para prevenir comorbilidades severas y para mejorar el control durante el tiempo entre la aplicación de radiación y su máximo efecto. Se calcula que el 70% de los pacientes con este tratamiento tiene concentraciones de GH menores de 2.5 ng/ml y concentraciones de IGF-1 normales, con un máximo efecto después de 10 años de tratamiento. Se ha encontrado una reducción del tamaño del tumor de 20% en el 75% de los pacientes con este tratamiento.

- Antagonistas del receptor de hormona de crecimiento (pegvisomant): está indicado en pacientes que persisten con IGF-1 incrementado a pesar de la terapia máxima con otras modalidades de tratamiento.

- Agonistas dopaminérgicos: Solo cabergolina ha tenido eficacia en acromegalia y ésta ha sido limitada. Como monoterapia es efectiva en menos de 10 % de los pacientes. Puede considerarse cuando el paciente prefiere tratamiento oral, posterior a la cirugía en pacientes con prolactina elevada y/o con elevaciones modestas de GH e IGF-1 y en conjunto con análogos de somatostatina en pacientes con respuesta parcial a dosis altas de los mismos.

La radioterapia se considera la tercera línea de tratamiento y solo se administra en centros especializados. Son candidatos a esta terapia pacientes que no tienen control del crecimiento del tumor o normalización de la hormona de crecimiento con el tratamiento quirúrgico y/o terapia médica. Además se puede considerar en aquellos pacientes con terapia medica en los que se desea suspender la misma y que de otra manera duraría de por vida. La radioterapia convencional puede disminuir la concentración de GH y normalizar las concentraciones de IGF-1 hasta en 60% de los pacientes y la respuesta máxima se alcanza de 10 a 15 años después de la administración. Con la modalidad de Gamma Knife o acelerador lineal se alcanzan tasas de remisión a 5 años de 29 a 60%.³

Las metas del tratamiento incluyen disminuir la mortalidad, controlar la masa del tumor e identificar, prevenir y tratar las comorbilidades. Los principales predictores de mortalidad incluyen GH basal mayor de 2.5 ng/mL IGF-1 elevada, mayor edad, mayor duración de la enfermedad, presencia de hipertensión arterial sistémica diabetes y enfermedad cardiaca.⁴ Las metas para disminuir la mortalidad incluyen GH menor de 1 ng/mL (aunque se ha considerado la concentración de GH nadir posterior a la curva de tolerancia oral a la glucosa menor de 0.4 ng/mL para incrementar la sensibilidad) e IGF-1 normal para edad y sexo.⁵

Los resultados divergentes de GH e IGF-1(GH elevada e IGF-1 normal y viceversa) se pueden ver hasta en el 30% de los pacientes con acromegalia.⁶ Se ha descrito discordancia de 13.7% al diagnóstico, 13.8% posterior al tratamiento quirúrgico y 33.3% durante el tratamiento con octreótide LAR; estas prevalencias disminuyen al 3.9% 8.6% y 28.6% al diagnóstico, posterior al tratamiento quirúrgico y durante el tratamiento médico respectivamente si se considera como objetivo del tratamiento una concentración de GH menor de 1 ng/mL.⁷

El tratamiento multimodal (terapia quirúrgica, farmacológica y radioterapia) ha incidido en una reducción importante de estos desenlaces, mejorando la calidad y expectativa de vida de los pacientes, por lo que actualmente los pacientes con acromegalia alcanzan en forma regular la edad en que la incidencia de cáncer se incrementa en forma remarcable. Aunque recientes estudios epidemiológicos revelan una

considerable reducción de los cocientes de mortalidad estandarizada (SMRs), en la mayoría, el riesgo de muerte es aún más alto que en la población general.⁸⁻⁹ La relación entre acromegalia y malignidad ha sido reconocida previamente por el estudio de Ezzat y col.¹⁰ Múltiples estudios retrospectivos han señalado un que existe un incremento del riesgo de neoplasias de naturaleza maligna y benigna. Sin embargo otros estudios recientes han reportado tasas de incidencia estandarizada similares (no mayores significativamente) entre los diferentes tipos de cáncer en acromegalia en comparación con la población general.¹¹ Es bien conocido el potencial de la IGF-1 elevada como factor mitogénico y anti-apoptótico, y a su vez este evento fisiopatológico es responsable del aumento del cáncer en los pacientes con acromegalia. Chang et al., encontraron evidencia de un riesgo de cáncer 2.4 veces mayor en el caso de pacientes con concentraciones de IGF-1 en el cuartil superior de rango de normalidad.¹²

La secreción excesiva de GH genera resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, que se reporta entre el 30 y el 50 % de los pacientes con acromegalia. Es probable que la prevalencia de cáncer de mama, próstata y tiroides se encuentra incrementada en acromegalia, sin embargo, existe poca evidencia existente de estudios prospectivos y epidemiológicos.¹³⁻¹⁴

La enfermedad nodular tiroidea y el bocio son condiciones frecuentes en la población general, con un aumento de la incidencia relacionada con la edad, alcanzando 30-50% en personas mayores de 50 años en estudios de ultrasonido. La mayoría de estos nódulos son benignos, pero la tasa global de neoplasias malignas reportada es aproximadamente de 5-10%. La incidencia estandarizada por edad de cáncer de tiroides se estima en 0,9% (mujeres) y 0,2% (hombres) en los países desarrollados y en relación al estado de deficiencia de yodo. Recientemente, Eser y cols., reportaron que la incidencia de cáncer de tiroides en la población general fue de 2.6/100.000 para hombres y 10.8/100.000 para mujeres en el año de 2006.¹⁵⁻¹⁶

Se ha reportado en varios estudios que la enfermedad tiroidea encontrada más frecuentemente en los pacientes con acromegalia son las lesiones nodulares benignas, tales como el bocio multinodular (BMN), nódulos solitarios y bocio simple. Existen estudios que han reportado una prevalencia de carcinoma de tiroides muy variable en pacientes con acromegalia en relación a la población general. Sin embargo, la prevalencia real de cáncer de tiroides y el impacto del hipersomatotropismo sobre el desarrollo de la misma es desconocido.¹⁷ En nuestro estudio pretendemos describir la prevalencia real de la enfermedad tiroidea nodular benigna y maligna en nuestra serie de más de 400 pacientes con acromegalia.

En años recientes, algunos autores han señalado que la prevalencia de cáncer de tiroides es más alta que otros tipos de malignidades. Estudios retrospectivos señalan una incidencia general de 3.1% de cáncer de tiroides. El riesgo relativo de cáncer de tiroides fue de 2.5, 3.7 y 4.3 en estudios con gran número de pacientes. En el estudio de Baldys-Waligorska y col., la prevalencia de cáncer de tiroides fue de 3%(3/101 pacientes); dos pacientes presentaron cáncer folicular de tiroides y otro paciente con cáncer papilar de tiroides. Tita y col., encontraron una prevalencia 5.6% (7/125 pacientes) en pacientes acromegálicos cuando se comparó a 0.1% en la población general en áreas con deficiencia de yodo en Italia. Los tipos de cáncer encontrados fueron papilar, folicular y variantes folicular del papilar. Kurimoto y col., encontraron una prevalencia de 4.8% (4/83 pacientes) para cáncer de tiroides y señalan además que el cáncer de tiroides fue el segundo tumor más común en su serie en seguimiento de cáncer de colon (10.3%). En la serie de Gullu y col., fue detectado malignidad en 15% (16/105 pacientes) y el cáncer de tiroides fue el tipo más común de cáncer (4.7% 5/105 pacientes). Recientemente Rogozinski y col., prospectivamente evaluó la prevalencia de enfermedad tiroidea en 34 pacientes acromegálicos y demostró un porcentaje altamente significativo de citologías de riesgo alto y malignas durante las biopsias por aspiración con aguja fina (BAAF), en pacientes acromegálicos comparados con controles sanos (25 vs 9%). El cáncer de tiroides diferenciado estuvo presente en el 11% de los pacientes acromegálicos. De la misma manera dos Santos y col., reportaron la prevalencia de cáncer papilar de tiroides como 7.2% en 124 pacientes acromegálicos comparado a 0.7% de 263 sujetos controles con una razón de momios de 10.21 (IC 95% 2.17-48.01). En otro estudio, Dogan y cols., reportaron una prevalencia de 7.8% (5/64 pacientes) de los pacientes quienes tuvieron ultrasonido tiroideo.¹⁸⁻¹⁹

Las mutaciones puntuales de los genes BRAF y RAS así como reordenamiento genéticos de RET / PTC, PAX8 / PPAR se observan con frecuencia en los cánceres diferenciados de tiroides en población general. Recientemente Kadriye Aydin y cols, encontraron las mutaciones puntuales de los genes BRAF y NRAS en el 40-45% Y 10-20% respectivamente en los carcinomas papilares de tiroides (PTC) de su serie de pacientes con acromegalia, por lo que éste autor concluye que los pacientes con acromegalia con cáncer diferenciado de tiroides parecen tener alteraciones genéticas similares con la población general.¹⁹

La elastografía por ultrasonido, es una técnica dinámica para la estimación de la rigidez del tejido, ha demostrado ser útil para diferenciar los cánceres de lesiones benignas en la próstata, mama, páncreas, y los ganglios linfáticos, recientemente se ha utilizado para evaluar la elasticidad de los nódulos tiroideos y ha

demostrado que es la mejor herramienta no invasiva disponible para el diagnóstico de cáncer de tiroides identificando pacientes con alto riesgo de malignidad con alta sensibilidad (82-97%) y especificidad (81-100%) en pacientes con acromegalia y nódulos tiroideos.¹⁹

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El riesgo de cáncer asociado a acromegalia es un evento epidemiológico que se ha demostrado en diversos estudios; lo que ha llevado recientemente en la práctica clínica a la evaluación a través de examen físico o radiológico de la tiroides. No existen en la actualidad suficientes estudios que evalúen la prevalencia de la enfermedad nodular tiroidea en los pacientes con acromegalia que nos haga sospechar en lesiones malignas, por lo que se hace necesario realizar estudios de imagen en búsqueda de lesiones sospechosas de malignidad.

4. JUSTIFICACIÓN

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

En un análisis reciente de la clínica de acromegalia se ha encontrado que la mortalidad de los pacientes acromegálicos controlados con tratamiento multimodal (tratamiento quirúrgico, farmacológico, y radioterapia) es igual a la de la población general y que la causa más frecuente de mortalidad es la presencia de cáncer. Por tal motivo se hace necesario realizar un estudio de ultrasonido doppler color de tiroides en estos pacientes para buscar lesiones nodulares sospechosas de malignidad.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

1. ¿Cuál es la prevalencia de la enfermedad nodular tiroidea (benigna y maligna) en los pacientes con acromegalia del HE CMN SXXI?

2. ¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con acromegalia y enfermedad nodular tiroidea?

6. OBJETIVO GENERAL

- Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con acromegalia y nódulos tiroideos.

Objetivos Secundarios

- Conocer el tipo histopatológico más frecuente de nódulos tiroideos en pacientes con acromegalia.
- Conocer la localización más frecuente y cantidad de los nódulos tiroideos en pacientes con acromegalia.

7. MATERIAL Y METODOS

Tipo de Estudio

Ensayo observacional, transversal, descriptivo.

Población y Lugar de Estudio

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

Periodo de Estudio

Agosto 2016 a Julio-2017.

8. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

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

Criterios de Exclusión

- Pacientes con cirugías tiroideas previas.

Criterios de Eliminación

- Pacientes con datos incompletos durante su seguimiento

9. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

Variable	Tipo	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional
Edad	Cuantitativa continua	Años	Tiempo que ha vivido una persona	Edad consignada en el expediente clínico al momento del diagnóstico
Género	Cualitativa, nominal dicotómica	Mujer/Hombre	Individuos de la misma especie que comparten características reproductivas comunes	Género consignado en el expediente clínico
Nódulo tiroideo	Cualitativa dicotómica	Si/No	Presencia del nódulo tiroideo por ultrasonido	Presencia del nódulo tiroideo por ultrasonido
Tamaño del nódulo	Cuantitativa continua	Milímetros	Diámetro máximo del nódulo en mm, reportado en estudio de ultrasonido.	Diámetro máximo del nódulo en mm, reportado en estudio de ultrasonido
Número de nódulos	Cuantitativa continua	Números cardinales	Número de nódulos reportados en el USG.	Número de nódulos reportados en el USG.
Hormona del crecimiento	Cuantitativa continua	ng/mL	Hormona secretada en la adenohipósis que se encarga de regular la velocidad de crecimiento del individuo.	Hormona del crecimiento basal
IGF-1	Cuantitativa continua	ng/ml	Hormona similar en estructura molecular a la insulina. Papel importante en el crecimiento infantil y en el adulto continúa teniendo efectos anabolizantes.	IGF-1 normal para edad y género (Índex menor 1.2). IGF-1 elevado para edad y género (Índex mayor 1.2)

10. DISEÑO DEL ESTUDIO

Descripción de la Maniobra

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

Tamaño de Muestra

Para el cálculo de tamaño de muestra con base a dos proporciones, la prevalencia de enfermedad nodular tiroidea en pacientes con Acromegalia 72% y la prevalencia de pacientes sin la enfermedad nodular tiroidea 19%.

P= 0.72

Alfa: 0.05

Beta (Poder): 0.90

P1: 0.72

P2: 0.19

$n_2/n_1 = 1$

Tamaño de muestra requerido:

$n_1 = 20$

$n_2 = 20$

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión, acorde a la distribución de cada una de las variables. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks para establecer la distribución de las variables. Las variables cuantitativas de distribución paramétrica se describieron con media más menos DE, para las variables cuantitativas de distribución no paramétricas se utilizaron medianas y rangos intercuartílicos. Las variables cualitativas se describieron con proporciones.

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto: los pacientes no se verán beneficiados en forma directa. En cuanto a la utilidad del estudio, en caso de determinarse mayor o

igual prevalencia de comorbilidades en los pacientes acromegálicos discordantes posterior al tratamiento quirúrgico que en los activos, se deberán realizar estudios adecuados para establecer la necesidad de medidas terapéuticas para normalizar el IGF-1 o realizar consideraciones en cuanto a su vigilancia.

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

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

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

13. RESULTADOS

Se revisaron 583 expedientes de pacientes con diagnóstico de acromegalia, de los cuales se les realizó ultrasonido doppler tiroideo a 111 pacientes. De la población total estudiada con ultrasonido Doppler (US) tiroideo (n=111 pacientes), 77 (69.4%) pacientes reportaron presencia de nódulos tiroideos y 34 (30.6%) pacientes con ausencia de nódulos tiroideos. De los pacientes pertenecientes al grupo de nódulos tiroideos presentes 58 (52.3%) de ellos presentaron bocio multinodular (BMN) y 19 (17.1%) presentaron nódulo único. Los hallazgos encontrados en la enfermedad nodular tiroidea fueron los siguientes: el número de nódulos encontrados en los pacientes fueron 19 (17.1%) pacientes con nódulo único, 22 (19.8%) pacientes con 2 nódulos, 19 (17.1%) pacientes con 3 nódulos, 7 (6.3%) pacientes con 4 nódulos, 8 (7.2%) pacientes con 5 nódulos, 1 (0.9%) paciente con 8 nódulos y 1 (0.9%) paciente con 10 nódulos, el resto de pacientes 34 (30.6%) no presentaron nódulos. De los 111 pacientes se hizo el análisis descriptivo para las variables de interés, encontrando que es más frecuente la presencia de nódulos tiroideos en el sexo femenino n=61 (75.31%), la media para la edad fue de 46.89 ± 10.65 años, la mediana del retraso en el diagnóstico fue de 6 años (RI, 3-10), en cuanto a los parámetros bioquímicos de los pacientes con nódulos tiroideos la mediana de la

concentración nadir de GH al diagnóstico fue de 8.2 ng/dl (RI, 5.1-20.9), la mediana de la concentración basal de GH fue de 13.4 ng/dl (RI, 6-37.5), la mediana de la concentración de IGF-1 basal al diagnóstico fue de 634.2 ng/dl (RI, 498.9-758.2), la mediana de la concentración de IGF-1 index basal al diagnóstico fue de 2.51 ng/dl (RI, 1.8-3.8), la frecuencia de macroadenomas en los pacientes con nódulos tiroideos fue de 59 (67.82%) pacientes y la frecuencia de los que recibieron radioterapia fue de 13 que representa el 68.42%. Se les realizó biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) a 40 pacientes que cumplían con criterios de sospecha de malignidad por el ultrasonido doppler tiroideo, de estos pacientes se decidió dividirlos en 2 grupos de acuerdo a las características histopatológicas (Clasificación Bethesda) de los nódulos tiroideos encontrados, en nódulos benignos y malignos. Dentro del grupo de nódulos benignos n=38 la media de la edad fue de 47 ±10.8 años, la frecuencia del género femenino fue de 31, es decir, el 88.57% y para el género masculino fue de 7 que representa el 100% de los hombres, la mediana de la concentración de GH basal al diagnóstico fue de 15.8 ng/dl (RI, 7.3-38.6), la mediana de la concentración nadir de GH al diagnóstico fue de 10.7 ng/dl (RI, 5.9-22.5), la mediana de la concentración basal de IGF-1 al momento del diagnóstico fue 642.9 g/dl (RI, 502-758.2), la mediana de la concentración basal de IGF-1 index fue 2.5 (RI, 2.08-4.13), el retraso en años del diagnóstico tuvo una mediana de 5 años (RI, 3-7.5), la frecuencia de macroadenomas fue de 31, es decir, el 88.5% y sólo 7 pacientes que representa el 100% recibieron radioterapia. En el grupo perteneciente a los nódulos malignos n=4 se encontró que la media para la edad fue de 48.25 ± 13 años, en cuanto al género se observó que todos los nódulos malignos pertenecieron al sexo femenino con una frecuencia de 4 pacientes (100%), la concentración basal de GH al diagnóstico presentó una mediana de 7.16 ng/dl (RI, 6-8.7), la mediana de la concentración nadir de GH al diagnóstico fue 6.21 ng/dl (RI, 3.6-8.7), la mediana de la concentración basal de IGF-1 al diagnóstico fue 685.1 ng/dl (RI, 502-705) y la mediana de la concentración basal de IGF-1 index al diagnóstico fue 2.66 (RI, 2.63-2.89). En cuanto al retraso en el diagnóstico la mediana fue de 5.5 años (RI, 3-10.5), los 4 pacientes con nódulos malignos fueron macroadenomas, que representa el 11.4% de la población total estudiada y ninguno de estos pacientes fue sometido a radioterapia.

Se analizaron las variables de interés encontrando estadísticamente significativo la edad con una p de 0.007, el género femenino con una p de 0.03 y retraso en el diagnóstico con una p= 0.02 correspondientes a la presencia de enfermedad nodular. En cuanto a la presencia de nódulo maligno y benigno se encontró significancia estadística en la GH basal al diagnóstico con una p de 0.04.

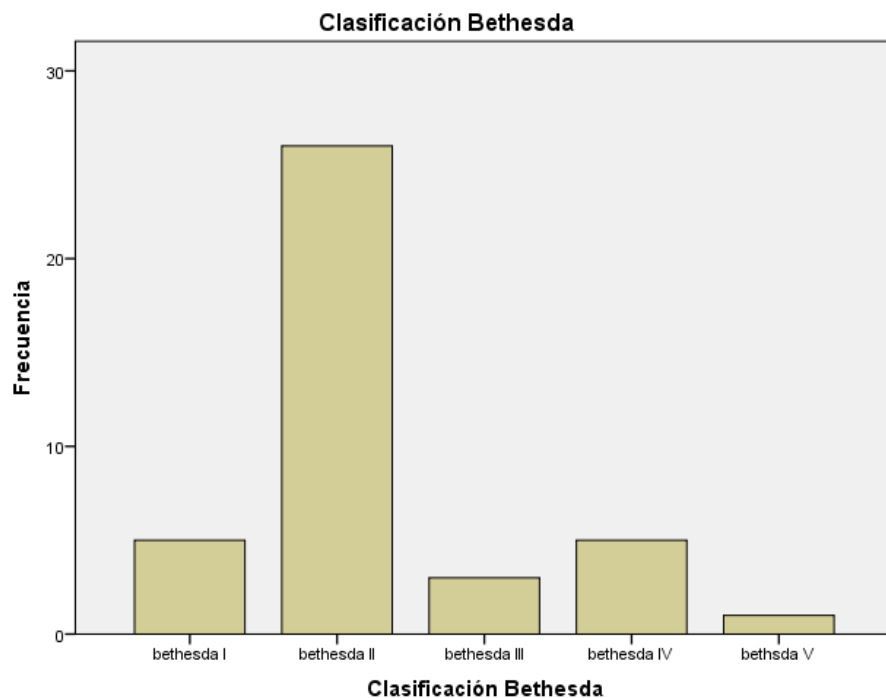
Se realizó un análisis de regresión logística para establecer la magnitud de la asociación de las variables con la presencia de nódulos benignos y malignos, siendo 35 casos y 7 controles, 3 casos expuestos y 32 casos no expuestos, dentro de los controles uno expuesto y 6 no expuestos, con un intervalo de confianza del 95% se calculó la proporción de expuestos, siendo de 0.085 para los casos y 0.142 para los controles, con un total de 0.95. Las razones de momios para la presencia de enfermedad nodular fueron las siguientes: Edad OR=1.05 (IC 95% 1.01-1.09, p=0.01), Género OR= 2.36 (IC 95% 0.9-6.5, p=0.07), de la GH>5 ng/ml OR= 2.28 (IC 95% 0.64-8.14, p=0.20), IGF-1 al Dx OR= 0.99 (IC 95% 0.9-1, p=0.14), Hipotiroidismo OR= 1.71 (IC 95% 0.68-4.3, p=0.25). Las razones de momios para presencia de nódulo benigno y maligno fueron las siguientes: Edad OR= 0.96 (IC 95% 0.85-1.09, p= 0.59), Retraso en el diagnóstico OR= 1.10 (IC 85% 0.85-1.43, p=0.45), IGF-1 index > 2.3 OR= 3.14 (IC 95% 0.19-49.8, p=0.41), la GH basal al diagnóstico OR= 0.84 (IC 95% 0.67-1.06, p=0.15).

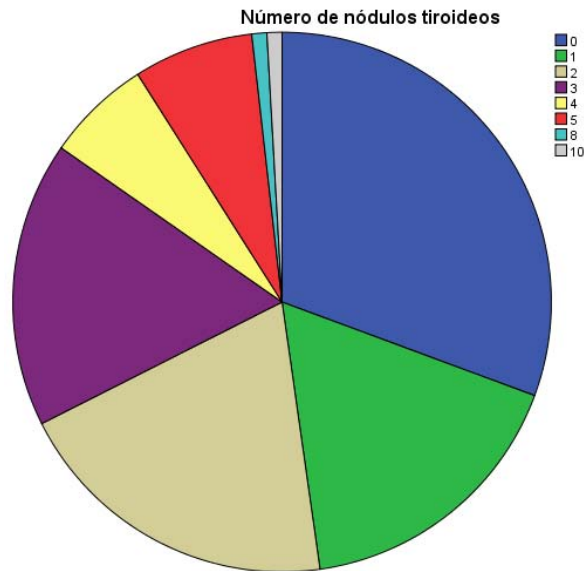
TABLA 1. HALLAZGOS DE NÓDULOS TIROIDEOS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

VARIABLE	PRESENCIA NÓDULOS n= 77	AUSENCIA NÓDULOS n=34	P
Edad (años, ±DE)	46.89 ±10.65	40.76±11.16	0.007
Género (%) F	61(75.31)	20(59)	0.02
GH basal al Dx (ng/dL) (RIQ)	13.4 (6-37.5)	16.4 (6.4-36)	0.67
GH nadir el Dx (ng/dL) (RIQ)	8.2 (5.1-20.9)	10.25 (3.3-23)	0.75
IGF-1 basal al Dx (ng/dL) (RIQ)	634.2 (498.9-758.2)	674.75 (549.1-905)	0.19
IGF-1 index basal al Dx (RIQ)	2.51 (1.8-3.8)	3.1 (2.1-3.7)	0.58
Retraso en Dx (años) (RIQ)	6(3-10)	2.97(1.95-3.75)	0.02
Tamaño tumoral al Dx (Macro%)	59(67.82)	28(32.18)	0.74
Radioterapia (%)	13(68.42)	6(31.5)	0.94

TABLA 2. HALLAZGOS DE NÓDULOS TIROIDEOS BENIGNOS Y MALIGNOS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

VARIABLE	NÓDULO BENIGNO N= 38	NÓDULO MALIGNO N= 4	P
Edad (años \pm DE)	47 \pm 10.8	48.25 \pm 13	0.96
Género (%)	Hombre 7 (100%) Mujer 31 (88.57%)	Hombre 0 (0%) Mujer 4 (11.43%)	0.34
GH basal al Dx (ng/dL) (RIQ)	15.8 (7.3-38.65)	7.16 (6-8.7)	0.07
GH nadir el Dx (ng/dL) (RIQ)	10.7 (5.9-22.5)	6.21 (3.6-8.7)	0.12
IGF-1 basal al Dx (ng/dL) (RIQ)	642.9 (502-758.2)	685.1 (502-705)	0.47
IGF-1 index basal al Dx (RIQ)	2.5 (2.08-4.13)	2.66 (2.63-2.89)	0.61
Retraso en Dx (años) (RIQ)	5 (3-7.5)	5.5 (3-10.5)	0.60
Tamaño tumoral al Dx (Macro%)	31 (88.5%)	4(11.4%)	0.42
Radioterapia (%)	Si 7 (100%)	Si 0 (0%)	0.33





14. DISCUSIÓN

Se analizaron retrospectivamente 111 pacientes pertenecientes a la clínica de Acromegalia del Servicio de Endocrinología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, a todos se les realizó US Doppler de tiroides, el resultado obtenido fue de 77 (69.4%) pacientes con presencia de nódulos tiroideos y 34 (30.6%) pacientes sin presencia de los mismos, por lo que la prevalencia de enfermedad nodular tiroidea coincide con las series revisadas de Selcuk Dagdelen et al., en 2013, donde se estudiaron 147 pacientes con acromegalia y se reportó una prevalencia de bocio multinodular del 72% y de bocio difuso 8.2%, así mismo menciona el autor que dentro de las neoplasias encontradas en pacientes con acromegalia ocupa el primer lugar el cáncer de tiroides con una prevalencia de 10.6%²¹, Jordi L. Reverter et al. 2015 en su estudio menciona una prevalencia encontrada de enfermedad nodular maligna y benigna en una serie de 123 pacientes de 64.6%²², en la serie de Helena Bandeira de Melo et al., 2013 donde analizaron a 106 pacientes acromegálicos para medir la prevalencia de enfermedad nodular tiroidea, lo que encontraron fue una prevalencia de 71% y la de cáncer de tiroides fue de 3.8%²³. En un estudio de Rogozinski y cols. 2012, evaluaron a 34 pacientes acromegálicos y encontraron una prevalencia del 67%²⁴; Makiko Kurimoto y cols., Japón en el 2008 estudiaron a 83 pacientes

con Acromegalia, les realizaron ultrasonido de tiroides encontrando una prevalencia de enfermedad nodular tiroidea de 73.5% y de cáncer de 4.8%²⁵.

En el presente estudio encontramos una prevalencia de enfermedad nodular tiroidea similar a la reportada en series realizadas en hospitales de otros países, la edad promedio encontrada en mi estudio fue de 46.9 ± 10.65 años, la cual corresponde a la reportada en la literatura, Selcuk y cols. mencionan que la media de la edad fue de 53.1 ± 8.0 años (rango 39–64 años)²¹.

Así mismo es importante mencionar que dentro de los pacientes con nódulos tiroideos, el sexo femenino fue el de mayor frecuencia 59 (79%) en enfermedad nodular tiroidea y la prevalencia de cáncer tiroideo fue del 100%, muy similar al reportado en el estudio de Bandeira y cols. donde se reportó una prevalencia en el sexo femenino de 81% para enfermedad nodular tiroidea²³.

En mi estudio los pacientes pertenecientes al grupo con presencia de nódulos tiroideos con datos ultrasonográficos sospechosos de malignidad, a 40 pacientes se les realizó biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), encontrando 2 nódulos malignos y 38 benignos, en la clasificación del sistema Bethesda de histopatología se reportaron 5 pacientes con Bethesda 1 (Inadecuado, es decir, se requiere repetir la BAAF); 26 pacientes con Bethesda II (hallazgos benignos); 3 pacientes con Bethesda III (atipia de significado incierto); 5 pacientes con Bethesda IV (Neoplasia o tumor folicular); 1 paciente con Bethesda V (Sospechoso de malignidad); ninguno Bethesda VI (Malignidad). Los pacientes con datos sospechosos de malignidad al USG y Bethesda con sospecha de malignidad fueron sometidos a cirugía (hemitiroidectomía o tiroidectomía), el reporte histopatológico del transoperatorio en estos pacientes resultó en 38 pacientes con reporte de benignidad (Hiperplasia, adenoma) y sólo 2 con confirmación de carcinoma papilar de tiroides. En el análisis retrospectivo de los expedientes de la población perteneciente a la clínica de Acromegalia, se reportaron 2 fallecimientos por cáncer anaplásico de tiroides, por lo que decidimos incluirlos en el reporte estadístico para malignidad. Lo reportado en la literatura en el estudio de Bandeira et cols. donde le realizaron BAAF a 22 pacientes y reportaron un paciente con Bethesda I, 10 con Bethesda II, 3 con Bethesda III, 4 con Bethesda IV, uno con Bethesda V y 3 con Bethesda VI es similar a los hallazgos encontrados en mi estudio, predominando Bethesda II en los pacientes y se reportaron 4 paciente con carcinoma papilar de tiroides ²³.

En el análisis multivariado encontramos que la variable IGF-1 por límite normal superior (index) >2.3, se asoció con una OR de 3.14 a la presencia de malignidad, ya que se ha demostrado en estudios como en el de John Weroha et al., que la IGF-1 al unirse través de su receptor IGF1R tipo tirosina quinasa manda una cascada de señalización intracelular que lleva a un aumento en la proliferación de la respuesta de las células a la IGF-1 mediada por la vía AKT y RAS, estimulando el crecimiento y la proliferación celular, inhibiendo así la apoptosis y promoviendo el desarrollo de cáncer en diferentes órganos ²⁶.

La concentración de GH > 5 ng/dl se asoció con una OR de 2.28 a la presencia de malignidad, ya que una serie realizada por Andrew G. Renehan en 2008 reportan la asociación que tiene la GH con el riesgo de desarrollar cáncer, ya que ésta actúa al unirse a su receptor específico en las células, activa la vía de la MAPK, estimulando la división y proliferación de las células. La GH también señala a través de la vía JAK-STAT estimulando la producción de IGF-1, ejerciendo efecto sobre los tejidos diana y favoreciendo la oncogénesis ²⁷.

15. CONCLUSIONES

La frecuencia de enfermedad nodular tiroidea en pacientes con diagnóstico confirmado de Acromegalia de la clínica es elevada, superando la frecuencia de la población general, la cual varía desde un 15 hasta un 33% según la literatura. Como se sabe el riesgo de presentar enfermedad nodular tiroidea aumenta con la edad y por lo tanto en los pacientes con acromegalia por prolongar el tiempo de exposición a IGF-1 y GH. En este estudio encontramos una prevalencia de 69.4%, que comparada con el estudio realizado en el 2014, donde se reportó una prevalencia de bocio multinodular por ultrasonido del 72% es muy similar, por análisis histopatológico la prevalencia de cáncer de tiroides fue de 9.5%, que comparado con la serie referida fue de 10.6%, 95% IC 6.3- 16.5, siendo muy similar.

Este estudio confirma que el hecho de tener Acromegalia confiere un alto riesgo de presentar enfermedad nodular tiroidea, predominando el patrón multinodular, en número de 1 a 3 nódulos al ultrasonido Doppler tiroideo.

Por otra parte, es de vital importancia que a todo paciente con diagnóstico confirmado de Acromegalia se le realice de rutina ultrasonido Doppler color de tiroides para evidenciar la presencia de nódulos tiroideos y si

éstos presentan características sospechosas de malignidad realizarles biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) y cirugía si fuera necesario.

En cuanto a la relación que tienen la GH y el IGF-1 en el desarrollo de cáncer de tiroides se tiene 3 veces más riesgo de presentar cáncer de tiroides si el IGF-1 index se encuentra por arriba de 2.3 y aumenta el riesgo 2 veces de presentar enfermedad nodular tiroidea si el paciente cuenta con cifras mayores a 5 ng/dl de GH e igualmente si es mujer.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Melmed, S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-2573
2. Melmed S. Acromegaly: Pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2009; 119:3189-3200.
3. Arellano S, Aguilar P, Dominguez B., Espinosa de los Monteros AL, González B., Sosa, E, Mercado M. et al. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 2007; 15(3 Supl-1):S7-S16.
4. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romjin JA, Vandebroucke JP. Mortality in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:61-67.
5. Holdaway IM, Rajasoorya RL, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:667-674
6. Horvath E, Kovacs K. Pathology of acromegaly. *Neuroendocrinology* 2006; 83:161-165.
7. Biermasz NR, Smit JW, Pereira AM, et al. Acromegaly caused by GH releasing hormone producing tumors: Long-term observational Studies in three patients. *Pituitary* 2007; 10:237-249
8. Colao A, Ferone D, Marzullo P. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25:102-152
9. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, et al. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. *Hormone Res* 2004; 62:293-299.
10. Swearingen B, Barker FG, 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3419-3426.
11. Espinosa-de-Los-Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Ochoa R, Sandoval C, Guinto G, et al. Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. *Clin Endocrinol* 2006; 64:245-249.

12. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1509-1517.
13. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3141-3148.
14. Barkan A, Bronstein M, Bruno OD, Cob A, Espinosa de los Monteros AL, Gadelha M, Garavito G, Guitelman M, Mangupli R, Mercado M, Portocarrero L, Sheppard M. Management of acromegaly in Latinamerica. *Pituitary* 2010; 13:168-175.
15. Brazeu P, Vale W, Burgus R, Ling N, Botheher M, Rivier J, Guillemin R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary GH. *Science* 1973; 179:77-79.
16. Heron I, Thomas F, Dero M, et al. Pharmacokinetics and efficacy of a long-acting formulation of the new somatostatin analog BIM 23014 in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:721-727.
17. Serkan D, Ayse Gul A, Selkucd E et al. Evaluation of thyroid disease and diffeffrentiated thyoid cáncer in acromegalic patients. *Endocrine* 2014; 45:114-121.
18. Mercado M, González B, Vargas O, et al. Successful Mortality Reduction and Control of Comorbidities in Patients With Acromegaly Followed at a Highly Specialized Multidisciplinary Clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:4448-4456.
19. Karina Acevedo et al., Primer reporte del registro nacional de acromegalia: Programa Epiacro. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 18;4 (Octubre-Diciembre 2010):176-180.
20. Diana S Dean et al., Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid Gland. NCBI library. National Institutes of Health. April 26, 2015; Bookshelf ID: NBK285544.
21. Selcuk Dagdelen et al., Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary* 2014; 17:299–306.
22. Jordi L. Reverter et al., Benign and Malignant Nodular Thyroid Disease in Acromegaly. Is a Routine Thyroid Ultrasound Evaluation Advisable?. *Journals Plos One*. August 2014; Spain.
23. Helena Bandeira de Melo Paiva Uchoa et al., Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly – Experience of a Brazilian center. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013; 57/9.

24. Rogozinski A, Furioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R, Reyes A, et al., Thyroid nodules in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012;56(5):300-4.
25. Makiko Kurimoto et al., The Prevalence of Benign and Malignant Tumors in Patients with Acromegaly at a Single Institute. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57/9.
26. S. John Weroha et al., The Insulin-Like Growth Factor System in Cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 41. 2012; 335–350.
27. Andrew G. Renehan et al., Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* Vol. 22, No. 4, 2008; 639–657.

17. ANEXOS

Anexo 1. Carta de Consentimiento Informado

Anexo 2. Hoja de Recolección de Datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Hospital De Especialidades UMAE SXXI

Servicio De Endocrinología

Hoja De Recolección De Datos

DATOS GENERALES

Nombre		Sexo	M	H
Afiliación		Edad		

Antecedentes familiares de importancia

DM2: si no _____

HAS: si no _____

Osteoporosis si no _____

Dislipidemia si no _____

Sobrepeso/obesidad si no _____

Otras enfermedades: _____

Cardiopatía isquémica si no _____

Cáncer de mama si no _____

Cáncer de tiroides: si no _____

Neoplasia endócrina múltiple: si no _____

Antecedentes personales de importancia:

DM2: si no _____

HAS: si no _____

Osteoporosis si no _____

Dislipidemia si no _____

Sobrepeso/obesidad si no _____

Menarca _____ IVSA _____

Cardiopatía isquémica si no _____

Cáncer de mama si no _____

Cáncer de tiroides: si no _____

Neoplasia endócrina múltiple: si no _____

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

CLINICA Peso _____ Talla _____ TA _____ IMC _____

Fecha de inicio de los síntomas: _____

Síntoma inicial: _____

Fecha de valoración inicial por un médico: _____

Fecha de diagnóstico del tumor : _____

¿Hallazgo incidental? Sí no _____

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

ULTRASONIDO TIROIDEO DOPPLER COLOR:

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

REPORTE HISTOPATOLÓGICO:



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	"Prevalencia de la enfermedad nodular tiroidea en pacientes con acromegalia".
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	México D.F. a
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>En el hospital de Especialidades se tiene una clínica con más de 400 pacientes con acromegalia. Recientemente hemos demostrado que con la vigilancia continua y el control de las enfermedades que acompañan a la acromegalia se puede reducir la mortalidad de este grupo de pacientes. El cáncer es actualmente la causa más frecuente de muerte en pacientes con acromegalia, siendo el carcinoma de tiroides uno de los más prevalentes.</p> <p>El objetivo del este estudio es evaluar la morfología de la glándula tiroidea a través de un ultrasonido de alta definición, con la finalidad de detectar lesiones sospechosas de malignidad.</p>
Procedimientos:	<p>Durante una de las visitas a la clínica de acromegalia, se le solicitará un ultrasonido tiroideo doppler color para descartar la presencia de nódulos tiroideos sospechosos de malignidad. El ultrasonido se realizará por médicos radiólogos adscritos al hospital de Especialidades sin representar algún costo económico para su persona.</p>
Posibles riesgos y molestias:	<p>El ultrasonido que se le realizará es un método diagnóstico no invasivo, no amerita la aplicación de contraste de ningún tipo ni la canalización de alguna vena periférica.</p>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>El beneficio de este estudio para usted será la posibilidad de detectar alguna lesión tiroidea hasta el momento desconozca. Ya sea para completar una evaluación más profunda de la misma o para vigilancia posterior.</p>

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Al analizar sus datos junto con los de otros pacientes, nos permitirá obtener información acerca de las características tiroideas en pacientes con Acromegalia así como la posibilidad de ofrecer tratamientos oportunos, sobre todo de tipo quirúrgico.

Participación o retiro:

Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.

Privacidad y confidencialidad:

Los datos de su enfermedad será manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.

En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

No aplica

Beneficios al término del estudio:

Al término del estudio tendremos conocimiento más profundo de las enfermedades tiroideas, así como la historia natural y evolución de las mismas.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Baldomero José Gregorio González Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: baldogonzal@hotmail.com

Colaboradores:

Dra. Guadalupe Vargas Ortega, matrícula 99379784 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: gvargas_ortega@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS:
Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00
extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013