



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**Asociación entre el control bioquímico y las comorbilidades en  
pacientes con acromegalia: un estudio longitudinal retrolectivo  
en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre**

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el título de:

**ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA**

Presenta:

**DR. ISMAEL ANTONIO QUINTAL MEDINA**

TUTOR DE TESIS:

**DRA. ADRIANA BALDERRAMA SOTO**

No de registro de protocolo:  
064.2021

Ciudad de México, octubre 2021





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**Asociación entre el control bioquímico y las comorbilidades en pacientes con acromegalia: un estudio longitudinal retrolectivo en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre**

Folio: 064.2021

**AUTORIZACIONES**

---

**DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ  
SUDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE**

---

**DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN  
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE**

---

**DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA  
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE**

---

**DRA. ADRIANA BALDERRAMA SOTO  
ASESOR DE TESIS DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA  
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE**

---

**DR. ISMAEL ANTONIO QUINTAL MEDINA  
MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA  
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **DEDICATORIAS**

A mis padres Arsenio y Rita María por el amor, por inculcar en mí los más nobles sentimientos de compasión, esperanza y perseverancia. Papá, eres parte de mis éxitos, tu espíritu y esencia siempre estarán en mi corazón.

A mis hermanos y a mi novia Virgen Barqueño por estar siempre a mi lado.

A la familia Méndez-Erosa, por demostrarme su amor incondicional.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por el don de la vida, por mantener en mí un motivo por el cual despertar día a día.

A la Dra. Alma Vergara López, profesora titular del curso, por ser guía en mi formación en la especialidad y ser ejemplo de pasión por la endocrinología y atención médica centrada en el paciente.

A la Dra. Adriana Balderrama Soto, mi asesora de tesis y profesora adjunta del curso, por sus enseñanzas en la especialidad y el apoyo en el desarrollo de la tesis.

A mis compañeros, hermanos del alma, por hacer más franqueable el camino y disfrutar del mismo.

A todos los pacientes, quienes con su colaboración hicieron posible el desarrollo y culminación del protocolo.

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	5
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>ANTECEDENTES</b> .....	7
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	11
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	12
<b>HIPÓTESIS</b> .....	12
<b>OBJETIVOS</b> .....	13
<b>METODOLOGÍA</b> .....	14
- Diseño y tipo de estudio.....	14
- Población de estudio.....	14
- Universo de trabajo.....	14
- Tiempo de ejecución.....	14
- Esquema de selección.....	14
- Tipo de muestreo.....	14
- Metodología para el cálculo del tamaño de muestra y tamaño de muestra....	15
- Descripción operacional de las variables.....	15
- Técnicas y procedimientos a emplear.....	18
- Procesamiento y análisis estadístico.....	18
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	19
<b>RECURSOS PARA EL ESTUDIO</b> .....	20
<b>CONFLICTO DE INTERESES Y FINANCIAMIENTO</b> .....	20
<b>RESULTADOS</b> .....	21
<b>DISCUSIÓN</b> .....	28
<b>CONCLUSIONES</b> .....	30
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....	31
<b>ANEXO</b> .....	35

## RESUMEN

**ANTECEDENTES.** En pacientes con acromegalia un objetivo clave del tratamiento es alcanzar el control bioquímico. Sin embargo, la hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1) pueden fluctuar en el tiempo antes de alcanzar el control bioquímico. Se desconoce el impacto potencial del control bioquímico sostenido sobre la incidencia de comorbilidades en pacientes con acromegalia.

**OBJETIVO.** Evaluar la asociación entre el control bioquímico y el inicio de las comorbilidades en pacientes con acromegalia.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio observacional, longitudinal, retrolectivo y analítico. Se revisaron los expedientes clínicos de adultos con acromegalia y  $\geq 12$  meses de seguimiento en la Clínica de Acromegalia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. El seguimiento fue desde el primer momento diagnóstico de acromegalia hasta la pérdida del seguimiento o la muerte. El estado de control bioquímico se evaluó anualmente y se definió como IGF-1  $< 1.2$  del límite superior de normalidad más GH  $< 1\mu\text{g/l}$ . Se utilizaron modelos de riesgo proporcionales de Cox para evaluar la asociación entre el estado de control bioquímico y el inicio de comorbilidades.

**RESULTADOS.** Se incluyeron 100 pacientes, el 59% fueron mujeres, la edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 45.4 años, la mediana en el retraso del diagnóstico fue de 4 años y la mediana de seguimiento fue de 13 años. El 87% fueron macroadenomas y el 68% presentaron invasión al menos a un seno cavernoso. El 91% fueron sometidos a cirugía de resección del adenoma hipofisario, el 88% recibieron análogos de somatostatina y el 55% sometidos a radioterapia. La remisión posquirúrgica se obtuvo en el 20% y el control bioquímico con farmacología médica en un 40%. El control bioquímico se asoció significativamente con un riesgo menor de diabetes (HR= 0.38, IC del 95%: 0.14- 0.97); la cual mantuvo significancia estadística al ajuste con edad y sexo. Las asociaciones para otras comorbilidades sin alcanzar significancia estadística.

**CONCLUSIONES.** Nuestros hallazgos subrayan la importancia del tratamiento multimodal en pacientes con acromegalia, enfocándose al control bioquímico, ya que puede reducir el riesgo de diabetes.

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad crónica y progresiva caracterizada por hipersecreción de GH. Más del 95% de los casos de acromegalia son secundarios a un adenoma pituitario: somatotropos o células productoras de GH. Los niveles elevados de GH inducen en el hígado la sobreproducción de IGF-1, conduciendo a una enfermedad multisistémica. Los pacientes experimentan cambios faciales y acrales debido a afección del hueso y tejidos blandos. La afección del sistema cardiovascular en asociación con complicaciones metabólicas y oncológicas contribuyen a la disminución en la calidad de vida y mortalidad prematura.<sup>1</sup>

El diagnóstico de acromegalia es sospechado con base en el cuadro clínico de la enfermedad y confirmado bioquímicamente por la detección de un incremento en las concentraciones de IGF-1 para edad y sexo, y niveles de GH altos que no suprimen a la curva de tolerancia oral de glucosa (CTOG).<sup>2</sup> El corte de GH posterior a CTOG es de 0.4 ng/ml cuando se usan ensayos ultrasensible.<sup>2,3</sup>

La cirugía pituitaria representa la primera elección de tratamiento para muchos pacientes, así como es el único tratamiento que resulta en un inmediato control de la enfermedad (remisión). Excepto para los pacientes con un alto riesgo quirúrgico o quienes se rehúsan a la cirugía, y pacientes en quienes el tumor está completamente localizado en el seno cavernoso. Una remisión quirúrgica es definida por un nadir de GH en la CTOG < 0.4 µg/l y un nivel de IGF-1 normal para la edad a los tres meses posteriores a la cirugía y es alcanzado en el 50% de pacientes. La otra mitad de pacientes con acromegalia requerirá tratamiento adyuvante dirigido a alcanzar el control bioquímico.<sup>4,5</sup>

El estatus de control bioquímico es la piedra angular del tratamiento exitoso y es definido acorde a una GH en ayuno <1.0 µg/l y un índice IGF-1 <1.2 del límite superior normal.<sup>2,6</sup> Se debe mantener los mismos ensayos para GH e IGF-1 en el mismo paciente a través del tratamiento; los cuales se conoce que fluctúan sobre el tiempo por razones relacionadas y no relacionadas a la acromegalia. Mientras la mayoría de los pacientes alcanzan control bioquímico sostenido sobre el tiempo cuando reciben tratamiento, el

ritmo al cual normalizan los niveles bioquímicos varía para cada paciente, y una considerable proporción de pacientes nunca alcanzan el control bioquímico.<sup>7</sup>

La acromegalia está asociada con múltiples complicaciones secundarias al exceso de niveles de GH y efectos de masa del tumor, incluyendo enfermedad cardiovascular, osteoartropatía, complicaciones metabólicas (resistencia a la insulina, hiperglicemia e hiperlipidemia), apnea del sueño, irregulares menstruales, posible incremento de algunas neoplasias, hipopituitarismo y más recientemente descrito complicaciones, como fracturas vertebrales y disminución en la calidad de vida.<sup>8,9</sup>

Un limitado número de estudios han asociado la elevación de los niveles de IGF-1 y GH al diagnóstico con artropatía<sup>10</sup>, enfermedad cardíaca<sup>11</sup>, neoplasias malignas<sup>12</sup>, diabetes mellitus, hipertensión<sup>13</sup> y apnea del sueño<sup>9</sup>. Sin embargo, estos estudios se basaron en mediciones de IGF-1 y GH en un punto de tiempo fijo. Por las razones descritas anteriormente, los estudios anteriores no tuvieron en cuenta las fluctuaciones temporales de IGF-1 y GH y pueden haber subestimado o exagerado el estado de control bioquímico de los pacientes sobre el tiempo.

El presente estudio tiene como objetivo determinar la asociación entre el estado de control bioquímico en el tiempo y la aparición de comorbilidades seleccionadas relacionadas con la acromegalia, usando datos longitudinales retrospectivos de historias clínicas de pacientes de un centro de endocrinología de tercer nivel.

## ANTECEDENTES

La acromegalia es una enfermedad rara caracterizada por hipersecreción de hormona de GH.<sup>14</sup> La prevalencia de 40 – 130 por millón y la incidencia de 3 – 4 por millón de personas.<sup>15,16</sup> El promedio de edad al diagnóstico de 40 – 50 años y el retardo en el diagnóstico de 8- 10 años.<sup>17,18</sup> Más del 95% de los casos de acromegalia son secundarios a un adenoma pituitario: somatotropos o células productoras de GH. En menos del 5% de los casos, la acromegalia está relacionada a tumores hipotalámicos o neuroendocrinos secretores de hormona liberadora de GH (GHRH); y a tumores secretores de GH o GHRH periférica.<sup>1</sup>

Los niveles elevados de GH inducen en el hígado la sobreproducción de IGF-1, conduciendo a una enfermedad multisistémica. Los pacientes comúnmente experimentan anormalidades en el crecimiento de hueso y tejidos blandos y alteración en el metabolismo de glucosa, con incremento de enfermedades cardiovasculares y mortalidad prematura.<sup>19</sup>

La acromegalia es sospechada con base en el cuadro clínico de la enfermedad y confirmada con una evaluación bioquímica. El diagnóstico es confirmado bioquímicamente por la detección de un incremento en las concentraciones de IGF-1 para edad y sexo, y niveles de GH altos que no suprimen durante una CTOG.<sup>2</sup> El corte de GH posterior a CTOG es de 0.4 µg/l cuando se usan ensayos ultrasensibles.<sup>2,3</sup>

La cirugía pituitaria representa la primera elección de tratamiento para muchos pacientes, así como es el único tratamiento que resulta en un inmediato control de la enfermedad (remisión). Excepto para los pacientes con un alto riesgo quirúrgico o quienes se rehúsan a la cirugía, y pacientes en quienes el tumor está completamente localizado en el seno cavernoso. Una remisión quirúrgica es definida por un nadir de GH en la CTOG < 0.4 µg/l y un nivel de IGF-1 normal para la edad a los tres meses posteriores a la cirugía y es alcanzado en el 50% de pacientes, con una resección tumoral completa más común en microadenomas (mayor del 85%) y la experiencia del neurocirujano tiene un gran impacto en las tasas de éxito quirúrgico. La mitad de los pacientes requerirá tratamiento adyuvante dirigido a alcanzar el control bioquímico.<sup>20,21</sup>

El tratamiento médico adyuvante es basado sobre tres clases de fármacos: el ligando de receptor de somatostatina (SRL), agonista de dopamina (AD) y antagonista del receptor de GH (GHR).<sup>22</sup> Los SRL (octreótide LAR y lanréotide autogel) son considerados el tratamiento médico de primera línea y son recomendados para muchos pacientes que no alcanzan la remisión con la cirugía y pacientes con contraindicaciones para el tratamiento quirúrgico.<sup>9</sup> En estudios prospectivos el control bioquímico es alcanzado en el 40% de los pacientes.<sup>23</sup> Para pacientes que reciben tratamiento médico, control bioquímico de la enfermedad es definido por niveles de GH en ayuno <1.0 µg/l y un índice IGF-1 <1.2 del límite superior normal.<sup>6</sup> El nadir de GH en la CTOG tiene baja exactitud y no debe ser usada, así como los SRL interfieren con la retroalimentación de la glucosa y la secreción de GH.<sup>24</sup>

El pasireotide difiere de otros SRL sobre su mayor afinidad para receptores de somatostatina (SSTR) 3 y 5.<sup>25</sup> En estudios prospectivos aleatorizados el control de la enfermedad fue alcanzado en 20% de los pacientes en que la enfermedad no fue controlada posterior al tratamiento con octreótide LAR o lanreótide autogel.<sup>26</sup>

La cabergolina actúa uniéndose a los receptores tipo 2 de dopamina que es expresado a altos niveles en somatotropomas. Es usada como monoterapia o en combinación con SRL en pacientes que son resistentes al último tratamiento.<sup>27</sup> Sin embargo, es menos eficaz que otras clases de fármacos (20% a 30% como monoterapia y 30% a 35% en terapia combinada).<sup>28</sup> La cabergolina puede ser usada como tratamiento adyuvante, particularmente en pacientes con enfermedad leve (niveles de IGF-1 mayores a 1.5 veces del límite del rango normal).<sup>21</sup>

La radioterapia es efectiva para controlar el volumen tumoral en >90% de los casos y conduce al control bioquímico en cerca del 60% de los casos, pero la normalización de GH puede tomar varios años.<sup>29</sup> Aunque es altamente efectiva, la radioterapia está asociada a muchos efectos adversos, incluyendo hipopituitarismo, evento vascular cerebral, daño a nervios craneales y, posiblemente, malignidad secundaria.<sup>30,31</sup> Además, está asociada con incremento de mortalidad.<sup>32</sup> Estos datos principalmente derivados de estudios usando radioterapia convencional (CRT) y menos frecuente con la radioterapia estereotáxica.<sup>33</sup> Por lo que la radioterapia es considerada la tercera línea de tratamiento y reservada para pacientes con tumor agresivo que son resistentes a tratamiento médico y quirúrgico.<sup>2</sup>

Estatus de control bioquímico (controlado versus no controlado) es definido acorde a los niveles de IGF-1 y GH, los cuales se conoce que fluctúan sobre el tiempo por razones relacionadas y no relacionadas a la acromegalia. Con la terapia farmacológica antes mencionada para alcanzar el control bioquímico, el IGF-1 y GH pueden aumentar o disminuir dependiendo de la respuesta del paciente al tratamiento. Las evaluaciones bioquímicas de IGF-1 y GH están sujetas a variaciones interensayos basadas sobre la confiabilidad de los instrumentos con los cuales fueron medidos.<sup>34</sup> Además, los niveles de IGF-1 y GH están sujetas a influencias por otros factores, incluyendo la dieta del paciente, patrones de sueño y ejercicio, enfermedades sistémicas y medicamentos concurrentes.<sup>35</sup>

Mientras la mayoría de los pacientes alcanzan control bioquímico sostenido sobre el tiempo cuando reciben tratamiento, el ritmo al cual normalizan los niveles bioquímicos varía para cada paciente, y una considerable proporción de pacientes nunca alcanzan el control bioquímico.<sup>36,37</sup> Por lo tanto, confiar en las mediciones de IGF-1 y GH de un solo punto en el tiempo puede ser inexacto, ya que esto puede ser insuficientemente representativo del verdadero estado de control bioquímico del paciente. Para obtener una caracterización más precisa del estado de control bioquímico del paciente, se necesitan múltiples mediciones de IGF-1 y GH a lo largo del tiempo, mediante monitorización longitudinal.

La acromegalia está asociada con múltiples complicaciones secundarias al exceso de niveles de GH y efectos de masa del tumor, incluyendo enfermedad cardiovascular, osteoartropatía, complicaciones metabólicas (resistencia a la insulina, hiperglicemia e hiperlipidemia), apnea del sueño, irregulares menstruales, posible incremento de algunas neoplasias, hipopituitarismo y más recientemente descrito complicaciones, como fracturas vertebrales y disminución en la calidad de vida.<sup>38</sup>

En el registro mexicano de acromegalia se reportó una prevalencia de hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus y dislipidemia en 27%, 18.4%, 30% y 24% de los pacientes, respectivamente.<sup>39</sup> Enfermedad cardiovascular fue considerada la principal causa de muerte por muchos años.<sup>40</sup> Sin embargo, esta perspectiva ha cambiado en recientes estudios, así como la severidad del involucro cardiaco en acromegalia ha cambiado.<sup>41</sup>

Niveles elevados de IGF-1 y GH están asociados con incremento en la mortalidad. La razón de mortalidad estandarizada (RME) de pacientes con acromegalia con elevación de niveles de IGF-1 (arriba del límite superior normal del paciente) es mayor al de la población general (RME= 1.9, IC 95%: 1.5- 2.4). Sin embargo, las curvas de mortalidad de pacientes con niveles de GH < 1 µg/l e IGF-1 normales son similares a aquellos individuos no afectados. Acromegalia activa es todavía asociada con incremento de la mortalidad, pero el control de la enfermedad ha reducido el riesgo de mortalidad para un equivalente al nivel de la población normal en más recientes estudios, usando modalidades de tratamiento previamente no disponibles.<sup>42</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la acromegalia, el exceso de niveles circulantes de GH e IGF-1 tienen un efecto deletéreo sobre una amplia gama de tejidos y procesos fisiológicos. Estos pacientes presentan una prevalencia aumentada de comorbilidades cardiovasculares, endócrinas, metabólicas y oncológicas, así como apnea del sueño y alteraciones osteoarticulares que impactan sobre la calidad de vida y mortalidad. Las comorbilidades pueden estar presentes al diagnóstico de la acromegalia o pueden aparecer posteriormente en el transcurso de la vida.

Con las actuales intervenciones terapéuticas disponibles, más del 50% de los pacientes con acromegalia pueden alcanzar, sino una normalización absoluta del eje somatotropo, un control estricto sin precedentes en los excesos de GH e IGF-1; lo cual puede modificar el curso y la severidad de las comorbilidades de la acromegalia.

Un limitado número de estudios han evaluado la relación entre el control bioquímico y el inicio de las siguientes comorbilidades: artropatía, enfermedad cardíaca, neoplasias malignas, diabetes mellitus, hipertensión y apnea del sueño. Sin embargo, todos estos estudios se basaron en mediciones de IGF-1 y GH en un punto de tiempo fijo. No tuvieron en cuenta las fluctuaciones temporales de IGF-1 y GH y pueden haber subestimado o exagerado el estado de control bioquímico de los pacientes sobre el tiempo. Por lo tanto, no está claro cuál es la asociación entre el control bioquímico, cuando se evalúa a lo largo del tiempo, y un rango de comorbilidades relacionadas a la acromegalia.

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la asociación entre el estatus de control bioquímico evaluado a través del tiempo y el inicio de comorbilidades en pacientes con acromegalia?

## **JUSTIFICACIÓN**

La acromegalia es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada en México de 18 por millón de habitantes. El retraso en el diagnóstico reportado va de 8 a 10 años.

La acromegalia está asociada con múltiples complicaciones sistémicas secundarias al exceso de niveles de GH, incluyendo enfermedad cardiovascular, osteoartropatía, complicaciones metabólicas (resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlipidemia), enfermedad respiratoria, posible incremento de riesgo de algunas neoplasias, hipopituitarismo y fracturas vertebrales. Las cuales pueden identificarse antes o después del diagnóstico de acromegalia, siendo el control bioquímico uno de los factores asociados a su incidencia. La enfermedad cardiovascular fue considerada la principal causa de muerte por muchos años. Sin embargo, esta perspectiva ha cambiado conforme disminuyó la severidad del involucro cardiaco asociada a la efectividad del tratamiento multimodal de acromegalia.

Mientras la mayoría de los pacientes alcanza el control bioquímico sobre el tiempo cuando recibe tratamiento, el paso al cual normaliza los niveles bioquímicos de GH e IGF-1 varía para cada paciente y una considerable proporción de pacientes nunca alcanzará el control bioquímico.

Determinar la asociación entre el control bioquímico y el inicio de las comorbilidades en los pacientes con acromegalia, considerando el tiempo para la normalización y las fluctuaciones de GH e IGF-1 permitirá mejorar el protocolo diagnóstico y manejo óptimo de las comorbilidades, así como mejorar el pronóstico a largo plazo de estas enfermedades crónicas.

## **HIPÓTESIS**

H1= El control bioquímico está asociado a una disminución significativa en la incidencia de comorbilidades en pacientes con acromegalia.

H0= No hay asociación entre el control bioquímico y el inicio de las comorbilidades en pacientes con acromegalia.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la asociación entre el control bioquímico y las comorbilidades en pacientes con acromegalia.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Para alcanzar este objetivo general, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

- a) Describir las características demográficas y las comorbilidades al momento del diagnóstico de acromegalia.
- b) Identificar las terapias y procedimientos relacionados a la acromegalia durante el periodo de observación.
- c) Estratificar a los pacientes con acromegalia en quienes presentan control bioquímico y aquellos que no, con base en la presencia de GH  $<1\mu\text{g/l}$  e índice IGF-1  $<1.2$ .
- d) Determinar la incidencia de anormalidades en el metabolismo de glucosa, dislipidemia, hipopituitarismo, enfermedades del sistema cardiovascular, cáncer y pólipos colónicos en el grupo de control bioquímico y en el grupo de no control bioquímico.
- e) Determinar el efecto del control bioquímico sobre la incidencia de comorbilidades en pacientes con acromegalia.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- f) Comparar las características clínicas y bioquímicas en los grupos de remisión, control bioquímico, enfermedad activa, discordancia de IGF-1 y discordante de GH en pacientes con acromegalia.

## METODOLOGÍA

### **Diseño y tipo de estudio.**

Diseño: observacional, longitudinal, retrolectivo y analítico.

### **Población de estudio.**

Pacientes con un expediente clínico en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

### **Universo de trabajo.**

Pacientes con diagnóstico de acromegalia en seguimiento por el servicio de Endocrinología.

### **Tiempo de ejecución.**

La ejecución del estudio se realizó del 01 de enero al 31 de marzo del 2021. Se consultaron los expedientes clínicos del servicio de endocrinología del periodo comprendido entre el 01 de enero 2000 al 31 de diciembre del 2020.

### **Esquema de selección:**

#### **- Criterios de inclusión**

- Hombres y mujeres.
- Diagnóstico de acromegalia confirmado por médico endocrinólogo.
- Mayores a 18 años de edad al momento del diagnóstico de acromegalia.
- Contar con al menos dos determinaciones de GH e IGF-1 en el expediente clínico.

Tener al menos 12 meses de seguimiento en la consulta externa de endocrinología.

#### **- Criterios de exclusión**

- Paciente con tratamiento médico-quirúrgico para acromegalia de más de 12 meses iniciado en otro centro hospitalario.

#### **- Criterios de eliminación**

- Expediente clínico incompleto para el análisis.

### **Tipo de muestreo:**

**No probabilístico:** se realizó un muestreo por conveniencia consecutivo, de acuerdo a los criterios de selección.

## Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se calculó con la fórmula de evento por variable para evaluar el efecto protector del control bioquímico sobre la incidencia de diabetes mellitus, alteraciones en el sistema cardiovascular, dislipidemia y cáncer en pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Colao y cols.<sup>43</sup>, reportaron que el estatus de control bioquímico en pacientes con acromegalia fue asociado a una reducción de riesgo relativo del 64% para diabetes mellitus (HR= 0.36, IC 95%: 0.15-0.83) y reducción del riesgo relativo del 46% para alteraciones en el sistema cardiovascular (HR= 0.54, IC 95%: 0.31- 0.93). Debiendo incluir 96 pacientes.

$$n = (x) 10 \left( 1 + \frac{p \text{ mayor}}{P \text{ menor}} \right)$$

Dónde:

- X:** Número de variables X.  
**P mayor:** Prevalencia mayor en variables.  
**P menor:** Prevalencia menor en variables.

$$n = (4) 10 \left( 1 + \frac{64}{46} \right) = 96 \text{ pacientes}$$

## Descripción operacional de las variables

### Variable dependiente:

Comorbilidades: diabetes mellitus, alteraciones en el sistema cardiovascular, dislipidemia y cáncer

### Variables independientes:

Control bioquímico.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	UNIDADES DE MEDICIÓN
<b>Diabetes mellitus</b>	Dependiente	Glucosa en ayuno >126 mg/dl o A1C >6.5% en dos mediciones consecutivas o glucosa $\geq$ 200 mg/dl 2 horas después de CTOG	Cualitativa, dicotómica.	Si No
<b>Cardiomiopatía acromegálica</b>	Dependiente	La presencia de hipertrofia biventricular o ventricular izquierda confirmada por ECOTT, arritmias, fibrilación auricular, bloqueo cardíaco, cardiopatía isquémica o insuficiencia valvular.	Cualitativo, dicotómico	Si No
<b>Enfermedad cerebrovascular</b>	Dependiente	La presencia de síntomas neurológicos, como déficit motor o sensitivo, disartria, afasia, cefalea o disminución en el estado de alerta; de origen isquémico o hemorrágico corroborado por estudios de imagen.	Cualitativo, dicotómico	Si No
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Dependiente	Presión arterial sistólica $\geq$ 140 mmHg o diastólica $\geq$ 90 mmHg	Cualitativa, dicotómica.	Si No
<b>Dislipidemia</b>	Dependiente	Presencia de hipercolesterolemia: colesterol total >200 mg/dl, o Hipertrigliceridemia: Triglicéridos >150 mg/dl.	Cualitativa, dicotómica.	Si No
<b>Síndrome metabólico</b>	Dependiente	Según ATP III: la presencia de al menos tres de cinco condiciones: obesidad central, hipertrigliceridemia, colesterol LDL baja, hipertensión arterial sistémica y alteración en el metabolismo de glucosa.	Cualitativa, dicotómica.	Si No
<b>Obesidad</b>	Dependiente	Presencia de un índice de masa corporal $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	Cualitativa, dicotómica	Si No
<b>Pólipos colónicos</b>	Dependiente	Todo tumor circunscrito que protruye desde la pared hacia la luz intestinal colónica, detectada por colonoscopia.	Cualitativa, dicotómica	Si No
<b>Cáncer</b>	Dependiente	Presencia de neoplasia a nivel tiroides, colon, estomago, mamas o plexo coroideo.	Cualitativa, dicotómica.	Si No

<b>Muerte</b>	Dependiente	Ausencia de signos vitales.	Cualitativa, dicotómica.	Si No
<b>Control bioquímico</b>	Independiente	Presencia de índice IGF1 <1.2 más GH ≤ 1 µg/l	Cualitativa, dicotómica.	Si No
<b>Actividad de la enfermedad</b>	Independiente	Remisión: tratados quirúrgicamente con GH post CTOG <0.4 µg/l e índice IGF-1 normal para edad y sexo. Control bioquímico: tratados con análogos de somatostatina y presencia de índice IGF1 < 1.2 más GH ≤ 1µg/l, la mayoría de segunda línea, posterior a falla de tratamiento quirúrgico. Discordante por IGF-1: índice IGF-1 >1.2 más GH post CTOG <0.4 µg/l. Discordante por GH: GH post CTOG >0.4 µg/l más índice IGF-1 <1.2. Activo: tratados quirúrgicamente con GH post CTOG >0.4 µg/l más índice IGF-1 >1.2 y tratados con análogos de somatostatina con GH basal > 1 µg/l e índice IGF-1 >1.2.	Cualitativa, ordinal.	1.Remisión. 2.Control bioquímico. 2.Discordante por IGF-1. 3.Discordante por GH. 4.Activo.
<b>Tratamiento</b>	Independiente	Uso de terapias asociadas a acromegalia, incluyendo la cirugía hipofisaria, farmacológica y/o radioterapia.	Cualitativa, politónica.	1.Cirugía hipofisaria. 2.Farmacológico 3.Radioterapia.
<b>Edad</b>	Confusora	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión en el proyecto.	Cuantitativa discreta	años
<b>Sexo</b>	Confusora	Perfil genético y bio-psico-social identificado en el expediente clínico.	Cualitativa, dicotómica.	Femenino Masculino

## **Técnicas y procedimiento empleados:**

Con la aprobación del protocolo por el Comité de Bioseguridad, Ética e Investigación institucional, el Investigador responsable realizó una revisión de expedientes clínicos y electrónicos de pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre que cumplieron con los criterios de selección.

Se identificaron y seleccionaron a través del expediente electrónico los pacientes con diagnóstico de acromegalia atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del periodo del 2000 al 2020, que cumplieron con los criterios de selección.

Se recabó la siguiente información a través de un instrumento de recolección de datos:

- Características demográficas: sexo, edad, lugar de nacimiento, lugar de residencia, escolaridad y estado civil.
- Comorbilidades: cáncer, alteraciones del sistema cardiovascular, enfermedad cerebro vascular, pólipos colónicos, enfermedades del sistema metabólico y endócrino y síndrome metabólico.
- Datos sobre el diagnóstico de acromegalia: meses del inicio del padecimiento, cuadro clínico y fecha de diagnóstico.
- Terapias relacionadas y procedimientos para la acromegalia durante el periodo de observación: cirugía hipofisaria, tratamiento farmacológico y radioterapia.
- Presencia de control bioquímico y en qué mes.
- Presencia de casos incidentes de comorbilidades en el tiempo.

## **Procesamiento y análisis estadístico**

Las características demográficas y la presencia de comorbilidades durante el periodo basal fueron reportadas usando estadística descriptiva. Las variables cualitativas se reportaron en frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se determinó su tipo de distribución con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, posteriormente se calculó las medidas de tendencia central: media o mediana y, como medidas de dispersión: la desviación estándar (DE) o el rango intercuartil 25 y 75 (RIC<sub>25,75</sub>) de acuerdo al tipo de distribución.

Para el uso de terapias dirigidas a la acromegalia y comorbilidades durante el periodo de observación se reportaron en frecuencias y porcentajes.

La asociación entre el control bioquímico e inicio de comorbilidades se estimó usando el modelo de regresión de Cox. Para respetar la temporalidad de las comorbilidades resultantes del estado de control bioquímico, los pacientes que tuvieron un diagnóstico de la comorbilidad antes de la fecha índice analítico no se ingresaron en el modelo multivariado. Las variables que se utilizaron para el ajuste del modelo multivariado, incluyeron la edad y el sexo. Se reportaron los Hazard Ratios (HR), intervalos de confianza al 95% (IC95%) y los valores de  $p$ .

Se usó el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 24 para analizar los datos. Un IC al 95% sin atravesar la unidad y un valor de  $p < 0.05$  definieron la significancia estadística.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Este proyecto consideró todos los aspectos de Ética y Bioseguridad del paciente. El estudio que se ajustó a los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki, en la Secretaria de Salud y en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE, en materia de investigación clínica. El protocolo se sometió a evaluación por los comités de Bioseguridad, Ética e Investigación institucional. Se asignó el folio: 064.2021.

Según la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la investigación se clasificó como "sin riesgo", ya que se emplearon métodos de investigación documental retrospectivos a través de revisión de expedientes clínicos y electrónicos.

Este estudio sostiene el compromiso de no identificar al participante en presentaciones o publicaciones que deriven de la investigación clínica; a través de su codificación; así mismo, mantener la confidencialidad de la información y resguardar los instrumentos de recolección de datos a través de una caja fuerte con llave, la cual se encuentra bajo resguardo del investigador principal.

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

Recursos humanos: el autor y la asesora de tesis.

Recursos financieros: propios del autor de la tesis.

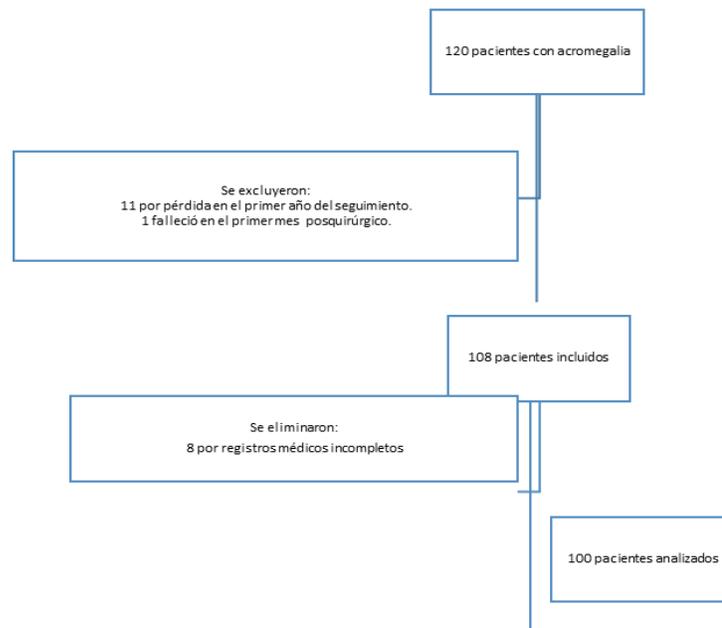
Recursos materiales: Laptop personal, hoja de recolección de datos en formato impreso y papelería diversa. Expediente clínico y electrónico.

## **CONFLICTOS DE INTERÈS Y FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

El autor de este trabajo no tiene ningún conflicto de interés personal o político. Así mismo esta investigación no se encuentra financiada por ninguna institución.

## RESULTADOS

En total, se revisaron ciento veinte expedientes clínicos de pacientes con acromegalia que cumplieron los criterios de selección entre el periodo del 1 de enero del 1990 al 31 de diciembre de del 2020; se excluyeron doce casos, once por pérdida en el primer año de seguimiento y uno falleció en el primer mes posquirúrgico; se eliminaron ocho casos por registros médicos incompletos. Cien pacientes cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos para el análisis.



**Figura 1. Flujograma para la selección de pacientes.**

El periodo de observación fue de 13 años con un rango intercuartilar (RIC) de 6 a 18 años. El 45% de los pacientes tuvo como rango de fecha índice del 2000 al 2009. En la **tabla I** se muestran las características basales de los pacientes con acromegalia. De los 100 pacientes incluidos, el 59% fueron femeninos. La media de edad fue de 45.4 años DE 10.3 años, la mediana de índice de masa corporal fue 29.3 kg/m<sup>2</sup> con RIC de 26.1 a 34 Kg/m<sup>2</sup>. La mediana de retraso en el diagnóstico fue de 4 años con RIC de 2 a 8 años. En relación a las características del adenoma hipofisario productor de GH, el 87% fue macroadenoma y el 68% presentó invasión a uno o ambos senos cavernosos. En relación a las características bioquímicas del adenoma hipofisario al diagnóstico de la acromegalia, la mediana de la GH fue de 10.8 µg/l con un RIC 8.1- 16.5 µg/l y la mediana del índice IGF-1 fue de 3.4 con RIC 2.3– 4.3.

**Tabla I. Características basales de los pacientes con acromegalia.**

Variable	n = 100
<b>Sexo (No y %)<sup>a</sup></b>	
Masculino	41 (41)
Femenino	59 (59)
<b>Edad (años)<sup>b</sup></b>	45.4 ± 10.3
<b>Índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)<sup>c</sup></b>	29.3 (26.1 – 34.0)
<b>Año de la fecha índice (No y %)<sup>a</sup></b>	
Antes de 1990	6 (6)
1990 - 1999	19 (19)
2000 – 2009	45 (45)
2010 y después	30 (30)
<b>Retraso en el diagnóstico (años)<sup>b</sup></b>	4 (2 - 8)
<b>Tiempo de seguimiento (años)<sup>b</sup></b>	13 (6 - 18)
<b>Tamaño tumoral (No y %)<sup>a</sup></b>	
Microadenoma	13 (13)
Macroadenoma	87 (87)
<b>Extensión tumoral (No y %)<sup>a</sup></b>	
Invasión a senos cavernosos	68 (68)
Supraselar	17 (17)
<b>Hormona de crecimiento (µg/l) <sup>b</sup></b>	10.8 (8.1 - 16.5)
<b>Índex IGF-1 <sup>b</sup></b>	3.4 (2.3 - 4.3)

Abreviaturas: IGF-1, factor de crecimiento insulinoide tipo 1. <sup>a</sup> Los valores son presentados en frecuencia y porcentajes. <sup>b</sup> Los valores son presentados en media y desviación estándar. <sup>c</sup> Los valores son presentados como mediana y rango intercuartilar 25 y 75.

Las comorbilidades basales de los pacientes con acromegalia se muestran en la **Tabla II**. El 3% presentó cáncer, uno de tiroides, uno de colon y uno melanoma. El 35% presentó al menos una alteración en el sistema cardiovascular, la más prevalente con 29% la hipertensión arterial y con 10% la hipertrofia ventricular izquierda. El 5% presentó al menos un pólipo en colon. El 73% presentó al menos una alteración en el sistema endócrino y metabólico, la más prevalente con 43% la alteración de la glucosa en ayuno, seguido con el 33% la hipercolesterolemia; solo el 10% presentó diabetes mellitus. El 88% presentó un peso corporal por arriba de lo normal, el 45% con obesidad y el 43% con sobreobesidad. En relación a las líneas hipofisarias, el 11% presentó hipogonadismo, el 8% hipotiroidismo y el 2 % hipocortisolismo.

**Tabla II. Comorbilidades basales de los pacientes con acromegalia**

Variable	n = 100
<b>Cáncer<sup>a</sup></b>	3 (3)
<b>Tiroides<sup>a</sup></b>	1 (1)
<b>Colon<sup>a</sup></b>	1 (1)
<b>Melanoma<sup>a</sup></b>	1 (1)
<b>Alteraciones en el sistema cardiovascular<sup>a</sup></b>	35 (35)
<b>Hipertensión<sup>a</sup></b>	29 (29)
<b>Miocardiopatía hipertrófica<sup>a</sup></b>	10 (10)
<b>Hipertrofia ventricular izquierda<sup>a</sup></b>	6 (6)
<b>Insuficiencia cardiaca diastólica<sup>a</sup></b>	7 (7)
<b>Insuficiencia cardiaca sistólica<sup>a</sup></b>	1 (1)
<b>Enfermedad cerebrovascular<sup>a</sup></b>	0
<b>Pólipos colónicos<sup>a</sup></b>	5 (5)
<b>Alteraciones en el sistema endócrino y metabólico<sup>a</sup></b>	73 (73)
<b>Enfermedad tiroidea nodular<sup>a</sup></b>	16 (16)
<b>Afección de líneas hipofisarias<sup>a</sup></b>	15 (15)
<b>Hipogonadismo<sup>a</sup></b>	11 (11)
<b>Hipotiroidismo<sup>a</sup></b>	8 (8)
<b>Hipocortisolismo<sup>a</sup></b>	2 (2)
<b>Anormalidades en el metabolismo de la glucosa<sup>a</sup></b>	59 (59)
<b>Alteración de la glucosa en ayuno<sup>a</sup></b>	43 (43)
<b>Intolerancia a los carbohidratos<sup>a</sup></b>	24 (24)
<b>Diabetes mellitus<sup>a</sup></b>	16 (16)
<b>Dislipidemia<sup>a</sup></b>	44 (44)
<b>Hipercolesterolemia<sup>a</sup></b>	33 (33)
<b>Hipoalfalipoproteinemia<sup>a</sup></b>	21 (21)
<b>Hipertrigliceridemia<sup>a</sup></b>	29 (29)
<b>Sobrepeso<sup>a</sup></b>	43 (43)
<b>Obesidad<sup>a</sup></b>	45 (45)
<b>Síndrome de apnea del sueño<sup>a</sup></b>	4 (4)

<sup>a</sup> Los valores son presentados en frecuencia y porcentajes.

**La tabla III** describe las terapias relacionadas a la acromegalia para alcanzar el control bioquímico durante el periodo de observación. La cirugía de resección del adenoma hipofisario productor de GH fue realizada en el 91% de los pacientes, el 82% con abordaje transesfenoidal y el 9% con abordaje transcraneal. El tratamiento farmacológico otorgado fueron análogos de somatostatina en el 88% y agonistas de dopamina en el 34%. El análogo de somatostatina más usado fue el octreótide en el 84% de los pacientes, como primera línea de tratamiento en el 32% y segunda línea de tratamiento en el 39%. El agonista de dopamina más usado fue la cabergolina en el 34% de los pacientes, principalmente como tercera o cuarta línea de tratamiento. El 55% de los pacientes requirió radioterapia, el 50% fue sometido a la modalidad estereotáctica conformal de 50.4 Gy, principalmente como terapia de tercera o cuarta línea.

**Tabla III. Terapias relacionadas a la acromegalia durante el periodo de observación.**

Variable	n = 100
Cirugía <sup>a</sup>	91 (91)
Transectfenoidal <sup>a</sup>	82 (82)
Transcraneal <sup>a</sup>	9 (9)
<b>Tratamiento farmacológico</b>	
Análogos de somatostatina <sup>a</sup>	88 (88)
Medicamentos	
Octreótide <sup>a</sup>	84 (84)
Lanreótide <sup>a</sup>	4 (4)
Línea de tratamiento <sup>a</sup>	
Primera línea <sup>a</sup>	32 (32)
Segunda línea <sup>a</sup>	39 (39)
Tercera o cuarta línea <sup>a</sup>	17 (17)
Agonistas de dopamina <sup>a</sup>	36 (36)
Medicamentos	
Cabergolina <sup>a</sup>	34 (34)
Bromocriptina <sup>a</sup>	2 (2)
Línea de tratamiento <sup>a</sup>	
Primera línea <sup>a</sup>	5 (5)
Segunda línea <sup>a</sup>	8 (8)
Tercera o cuarta línea <sup>a</sup>	23 (23)
<b>Radioterapia <sup>a</sup></b>	
Estereotáctica conformal <sup>a</sup>	55 (55)
Radiocirugía <sup>a</sup>	50 (50)
Radiocirugía <sup>a</sup>	5 (5)
Línea de tratamiento	
Primera línea <sup>a</sup>	2 (2)
Segunda línea <sup>a</sup>	9 (9)
Tercera o cuarta línea <sup>a</sup>	44 (44)

<sup>a</sup> Los valores son presentados en frecuencia y porcentajes.

El estatus de actividad de la enfermedad posterior al tratamiento multimodal en pacientes con acromegalia se clasificó: en remisión quirúrgica, control bioquímico, activo, discordante por GH y discordante por IGF-1. En la **Tabla IV** se describe la asociación de las características clínicas y bioquímicas basales con el estatus de actividad de la enfermedad posterior al tratamiento multimodal. Una diferencia significativa fue identificada en la invasión a senos cavernosos entre los grupos de estatus de actividad de la enfermedad posterior al tratamiento multimodal con una  $p= 0.012$ . En el análisis post hoc, con diferencias entre el grupo de remisión versus actividad con  $p= 0.011$  y el grupo remisión versus control, lo que indica que la invasión a senos cavernosos del adenoma hipofisario se asocia negativamente con la probabilidad de alcanzar la remisión posquirúrgica y mantenerse en estatus de activo. Por el contrario, el sexo femenino, la edad, el IMC, macroadenoma, retraso en el diagnóstico y valores séricos de GH e IGF-1 no fueron diferentes entre los grupos de estatus de actividad de la enfermedad posterior al tratamiento multimodal.

**Tabla IV. Asociación de variables clínicas y bioquímicas con el estatus de actividad de la enfermedad posterior al tratamiento multimodal en pacientes con acromegalia.**

Variables	Total	Remisión	Controlado	Activo	Discordante por GH	Discordante por IGF-1	P
n =	100	20	40	18	13	9	
Femenino <sup>a</sup>	59 (59)	13 (65)	21 (52.5)	8 (44.4)	10 (76.9)	6 (66.6)	0.322
Edad (años) <sup>b</sup>	45.57 ±10.3	46.2 ±10.0	45.3 ± 10.0	46.0 ± 11.3	44.7 ±13.4	45.8 ±5.7	0.994
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>	29.3 (26.1- 34.0)	28.0 (25.0- 28.0)	28.6(27.2- 32.6)	30.9 (26.2- 35.5)	27.6 (24.3- 32.6)	32.7 (29.6- 34.7)	0.268
Macroadenoma <sup>a</sup>	84 (84)	16 (80)	36 (90)	16 (88.8)	11 (84.6)	7 (77.7)	0.918
Invasión a senos cavernosos <sup>a</sup>	68 (68)	7 (35) <sup>d</sup>	31 (77.5)	14 (77.7)	8 (61.5)	7 (77.7)	0.012*
Retraso en el diagnóstico (años) <sup>a</sup>	4 (2 - 8)	2 (2- 8.7)	4 (1.3- 7)	3.5 (1.4- 7.7)	7 (2- 12)	4.5 (3-10)	0.460
GH (µg/l) <sup>c</sup>	10.8 (8.1 - 16.5)	9.6 (4.6- 10.9)	10.8 (10.8- 21.0)	10.8 (6.4- 14.9)	10.8 (7.8- 26.4)	9.9 (3.5-13.9)	0.197
Index IGF-1 <sup>c</sup>	3.4 (2.3 - 4.3)	3.4(2.7- 3.4)	3.4 (3.4- 3.4)	3.4 (3.4- 4.7)	3.4 (3.4-3.4)	3.7 (3.4-4.2)	0.070

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; IGF-1, factor de crecimiento insulinoide tipo 1. <sup>a</sup> Los valores son presentados en frecuencia y porcentajes; el valor de p fue calculado con la prueba de X<sup>2</sup> para diferencias en proporciones. <sup>b</sup> Los valores son presentados en media y desviación estándar; el valor de p fue calculado con la prueba de Anova 1 factor <sup>c</sup> Los valores son presentados como mediana y rango intercuartil 25 y 75; el valor de p fue calculado con la prueba de Kruskal-Wallis. \* diferencia estadísticamente significativa.

<sup>d</sup> Análisis Post hoc:

Remisión vs controlado, p= 0.001. Remisión vs activo: p=0.011. Remisión vs discordante por GH, p= 0.168. Remisión vs discordante por IGF 1, p= 0.472

Los pacientes con acromegalia que recibieron terapia multimodal fueron divididos en dos grupos de acuerdo al control bioquímico, definido como IGF-1 < 1.2 del límite superior de normalidad más GH <1µg/l. Sin encontrar diferencia significativa en las variables clínicas y bioquímicas basales con el control bioquímico (**Tabla V**).

**Tabla V. Asociación de variables clínicas y bioquímicas con el estatus de control bioquímico posterior al tratamiento multimodal en pacientes con acromegalia.**

Variables	Control bioquímico n = 60	Sin control bioquímico n = 40	p
Femenino <sup>a</sup>	34 (57.4)	25 (42.4)	0.561
Edad (años) <sup>b</sup>	45.6 ± 9.9	45.2 ± 11.1	0.916
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>	28.6 (26.1-32.8)	30.4 (25.9-34.9)	0.461
Macroadenoma <sup>a</sup>	52(59.8)	35 (40.2)	0.903
Invasión a senos cavernosos <sup>a</sup>	38 (55.9)	30 (44.1)	0.220
Retraso en el diagnóstico (años) <sup>a</sup>	3.5 (1.6- 7)	5(2-10)	0.140
GH (µg/l) <sup>c</sup>	10.8 (8.8-17.1)	10.8 (7.2-16.4)	0.797
Index IGF-1 <sup>c</sup>	3.4( 3.4- 3.9)	3.4 (3.4- 4.0)	0.051

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; IGF-1, factor de crecimiento insulinoide tipo 1. <sup>a</sup> Los valores son presentados en frecuencia y porcentajes; el valor de p fue calculado con la prueba de X<sup>2</sup> para diferencias en proporciones. <sup>b</sup> Los valores son presentados en media y desviación estándar; el valor de p fue calculado con la prueba de t Student para muestras independientes <sup>c</sup> Los valores son presentados como mediana y rango intercuartilar 25 y 75; el valor de p fue calculado con la prueba de U Mann-Whitney.

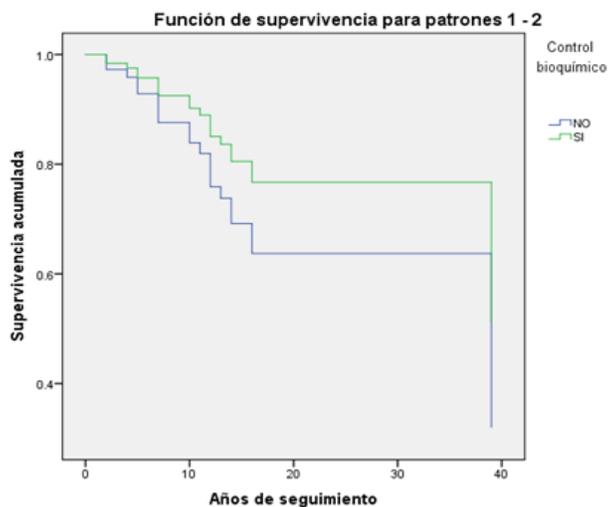
La asociación entre el control bioquímico y en el inicio de las comorbilidades en los pacientes con acromegalia se muestra en la **tabla VI**. Entre los pacientes en riesgo (es decir, aquellos no diagnosticados antes de la fecha del índice analítico), los diagnósticos más comunes incluyeron alteraciones en el sistema endócrino y metabólico (n= 18/27 [92.5%]), dislipidemia (n= 41/56 [73.2%]), afección de líneas hipofisarias (n= 56/85 [65.8%]) anormalidades en el metabolismo de la glucosa (n= 25/41 [60.9%]) y alteraciones en el sistema cardiovascular (n=31/65 [47.6%]). Al análisis multivariado, el control bioquímico se asoció estadísticamente significativa con un menor riesgo de presentar diabetes mellitus (HR = 0.38, IC del 95%: 0.15-0.99, p= 0.049). Los coeficientes de riesgo para otras comorbilidades no alcanzaron significancia estadística.

La **figura 2** presenta las curvas de supervivencia ajustada por edad y sexo para los estatus de control y no control bioquímico, es decir, se observa cómo disminuye el riesgo de presentar diabetes mellitus en los pacientes con acromegalia que alcanzan el control bioquímico posterior al tratamiento multimodal.

**Tabla VI. Asociación entre el control bioquímico y las comorbilidades en el seguimiento.**

Comorbilidades	Casos incidentes <sup>a</sup> , n casos/n riesgo (%)	Control bioquímico No (%)	Hazard ratio <sup>b</sup> (IC 95%)	p
<b>Cáncer</b>	8/97 (8.2)	1/8 (12.5)	0.59 (0.24-1.47)	0.263
<b>Alteraciones en el sistema cardiovascular</b>	31/65 (47.6)	20/31 (64)	0.67 (0.29-1.55)	0.357
Hipertensión	14/71 (19.7)	9/14 (64.3)	0.51 (0.13-2.01)	0.339
Miocardiopatía hipertrófica	43/90 (47.7)	27/43 (62.8)	0.87 (0.45-1.70)	0.695
Hipertrofia ventricular izquierda	25/94 (26.5)	13/25 (52)	0.60 (0.27-1.35)	0.222
Insuficiencia cardiaca diastólica	38/93(40.8)	25/38 (65.8)	0.75 (0.36-1.57)	0.457
<b>Pólipos colónicos</b>	8/95 (8.4)	4/8 (50)	0.69 (0.16-2.95)	0.620
<b>Alteraciones en el sistema endócrino y metabólico</b>	25/27 (92.5)	17/25 (68)	2.38 (0.71-7.96)	0.159
Enfermedad tiroidea nodular	17/84 (20.2)	7/17 (41.2)	0.52 (0.18-1.44)	0.209
Afección de líneas hipofisarias	56/85 (65.8)	35/56 (62.5)	1.02 (0.57-1.82)	0.939
Hipogonadismo	51/89 (57.3)	31/51 (60.8)	0.96 (0.52-1.75)	0.895
Hipotiroidismo	50/92 (54.3)	36/50 (72)	1.59 (0.83- 3.05)	0.156
Hipocortisolismo	30/98 (30.6)	18/30 (60)	0.98 (0.45-2.13)	0.978
<b>Anormalidades en el metabolismo de la glucosa</b>	25/41 (60.9)	14/25 (56)	0.71 (0.29-1.73)	0.460
Alteración de la glucosa en ayuno	14/57 (24.5)	7/14 (50)	0.43 (0.14-1.37)	0.156
Intolerancia a los carbohidratos	14/76 (18.4)	10/14 (71.4)	1.93 (0.50-7.33)	0.333
Diabetes	20/84 (23.8)	7/20 (35)	0.38 (0.15-0.99)	0.049*
<b>Dislipidemia</b>	41/56 (73.2)	26/41 (63.4)	1.26 (0.62- 2.53)	0.517
Hipercolesterolemia	41/67 (61.1)	25/61 (61.2)	1.09 (0.55- 2.17)	0.796
Hipoalfalipoproteinemia	26/79 (32.9)	17/26 (65.4)	1.23 (0.51-2.93)	0.633
Hipertrigliceridemia	28/71 (39.4)	19/28 (67.9)	1.42 (0.60- 3.36)	0.415
<b>Sobrepeso</b>	10/57 (17.5)	6/10 (60)	1.09 (0.30-3.98)	0.896
<b>Obesidad</b>	5/55 (9.0)	3/5 (60)	0.71 (0.11-4.31)	0.712
<b>Síndrome de apnea del sueño</b>	10/96 (10.4)	5/10 (50)	0.74 (0.18-2.99)	0.673

Abreviaturas: IC 95%, Intervalo de confianza del 95%; HR, hazard ratio o razón de riesgos. <sup>a</sup> Pacientes en riesgo fueron aquellos que no tenían un diagnóstico antes de la fecha de índice analítico. <sup>b</sup> Las razones de riesgo y los valores de p se estimaron utilizando modelos de regresión de Cox, variables en el tiempo ajustados por edad y sexo. HR <1 significa que el control bioquímico se asocia negativamente con el inicio del diagnóstico (es decir, el efecto protector del control bioquímico). \* Se obtuvo significancia estadística. Sólo se informan las comorbilidades con al menos cinco eventos.



**Figura 2. Curva de supervivencia por control bioquímico.**

## DISCUSIÓN

Este estudio presentó datos sobre 100 pacientes con acromegalia seguidos durante una mediana de 13 años y demostró que el control bioquímico se asoció de manera estadísticamente significativa una disminución del riesgo de presentar diabetes mellitus. A diferencia de investigaciones anteriores sobre el tema, este estudio consideró las fluctuaciones en los niveles de GH e IGF-1 antes de alcanzar las metas para la definición de control bioquímico de manera longitudinal, lo que capturó las diferentes tasas de progreso de los pacientes durante su enfermedad hasta la remisión, persistencia de actividad o al estatus de discordancia por GH o por IGF-1.

En el presente estudio, un 59% fueron del sexo femenino y la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de  $45.4 \pm 10.3$  años. Prevalencia similar a la reportada en el Registro Mexicano de Acromegalia.<sup>39</sup> En cuanto a la duración de síntomas hasta el diagnóstico, en este estudio se reportó una mediana de retraso en el diagnóstico de 4 años, similar a lo reportado en el Registro Español de Acromegalia.<sup>44</sup>

En este estudio, el 87% fue un macroadenoma hipofisario productor de GH, la mediana de la GH fue de  $10.8 \mu\text{g/l}$  y la mediana del índice IGF-1 fue de 3.4. Valores similares reportados en el Registro Mexicano del Acromegalia; sin embargo, los niveles séricos de GH y la IGF-1 son reportados mayores en pacientes con diabetes.<sup>39</sup>

En este estudio, al momento del diagnóstico de acromegalia la prevalencia de hipertensión fue del 29% y de diabetes mellitus del 10%. Lo cual concuerda con la reportado en el Registro Mexicano de Acromegalia para la prevalencia de hipertensión, pero difiere para diabetes con una prevalencia de 30%.<sup>39</sup> Lo cual puede ser debido al menor tiempo de retraso en el diagnóstico de acromegalia en este estudio.

El manejo multimodal tiene el objetivo de normalizar el eje del somatotropo, con un control estricto del exceso de GH e IGF-1. En este estudio, la cirugía fue realizada en el 91% de los pacientes, se manejó análogos de somatostatina en el 88% y agonistas de dopamina en el 34%; y el 55% de los pacientes requirió radioterapia. Lo previo concuerda con lo reportado para la misma institución de salud en el Registro Mexicano de Acromegalia en relación a las prevalencias similares para la cirugía y farmacología

médica; en este estudio fue mayor la frecuencia de uso de la radioterapia.<sup>39</sup> Por lo que concluimos que actualmente el tratamiento multimodal y multidisciplinario es fundamental para alcanzar el control bioquímico.

En este estudio, se alcanzó el control bioquímico en el 60% de los pacientes con acromegalia posterior al tratamiento multimodal (20% remisión postquirúrgica y 40% requirió tratamiento farmacológico adyuvante). La tasa de remisión posquirúrgica es similar a lo reportado Baldomero y Cols en un estudio mexicano, pero es menor al 67% de remisión porquirúrgica reportado por Wang y Cols, en un estudio del Reino Unido.<sup>4</sup> El control bioquímico farmacológico adyuvante reportado en este estudio fue del 40%, lo que concuerda con lo reportado en el Registro Mexicano de Acromegalia, donde se reportó que el control bioquímico definido por GH aleatorio  $<2.5 \mu\text{g/l}$  e IGF-1  $< 1.2 \text{ LSN}$  fueron alcanzados en el 46.5% y con lo reportado por Colao y Cols.<sup>23</sup>

En este estudio, la invasión del adenoma hipofisario a los senos cavernosos se asoció negativamente con la probabilidad de alcanzar la remisión posquirúrgica y mantenerse en estatus de activo (RR 0.42, IC 95%: 0.22-0.82)  $p= 0.011$ . Lo previo es discordante con lo reportado por Wang y Cols, donde la invasión (Hardy III-IV, D-E) no fue diferente con el estatus de no invasión para alcanzar la remisión posquirúrgica.<sup>48</sup> Lo cual puede deberse a que en dicho centro hospitalario el porcentaje de remisión de macroadenomas fue del 67%, que es un 47% mayor a las tasas de remisión de nuestro hospital.

Debido a las fluctuaciones de los niveles séricos de GH e IGF-1 de los pacientes con acromegalia sometidos a tratamiento multimodal durante el curso de su seguimiento, la bioquímica debe considerarse como un factor dinámico en lugar de un indicador fijo de gravedad de la enfermedad.<sup>43</sup> En un estudio retrospectivo del 2011, Jayasena y Cols, encontraron que los pacientes con exposición prolongada a niveles elevados de IGF-1 y GH tuvieron mayor probabilidad de tener diagnósticos de intolerancia a la glucosa, trastornos del sistema cardiovascular y diabetes en comparación con aquellos con una menor carga bioquímica acumulada.<sup>45</sup> El análisis multivariado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox, utilizado en este estudio, tuvo en cuenta tanto las variaciones temporales en los niveles de GH e IGF-1 antes de alcanzar el control bioquímico

permanente como la exposición acumulada de los niveles de GH e IGF-1 durante el estatus de actividad.

En nuestro estudio, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el control bioquímico y la reducción del riesgo de diabetes mellitus (HR= 0.38, IC 95%: 0.15- 0.99,  $p= 0.049$ ). La alteración de la glucosa en ayuno (HR= 0.43, IC 95%: 0.014- 1.37,  $p= 0.209$ ), la obesidad (HR= 0.71, IC 95%: 0.11- 4.31,  $p= 0.712$ ) y la enfermedad tiroidea nodular (HR= 0.52, IC 95%: 0.18- 1.44,  $p= 0.209$ ), son trastornos del sistema endocrino y metabólico que parecen tener una tendencia similar; sin embargo, en este estudio no alcanzaron significancia estadística. La asociación entre el control bioquímico y la diabetes encontrada en este estudio, concuerda con lo reportado por Baldomero y Cols<sup>46</sup>, Mercado y Cols<sup>12</sup>, Portocarrero y Cols<sup>39</sup> y Jayasena y Cols<sup>45</sup>. La disminución del riesgo del 62% (HR= 0.38, IC 95%: 0.15- 0.99,  $p= 0.049$ ) para desarrollar diabetes mellitus en pacientes con acromegalia que alcanzan el control bioquímico reportado en este estudio es similar a lo reportado por Colao y Cols, con un HR= 0.36, IC 95%: 0.15- 0.83,  $p= 0.017$ .<sup>23</sup>

En este estudio, se encontró una asociación entre el control bioquímico y la reducción del riesgo de presentar cáncer extrahipofisario (HR= 0.10, IC 95%: 0.01- 0.86,  $p=0.036$ ), principalmente cáncer de tiroides; sin embargo, al análisis multivariado se encontró que es a través del efecto mediador de la diabetes (HR= 0.59, IC 95%:0.24- 1.47,  $p= 0.263$ ). Estos resultados concuerdan con lo reportado por Cheng y Cols<sup>47</sup>. Por lo que se concluye que los pacientes con acromegalia que también tiene diabetes son más susceptibles a desarrollar neoplasias extrahipofisarias que los pacientes no diabéticos con acromegalia.

## CONCLUSIONES

- 1.- Los hallazgos de este estudio sugieren que el control bioquímico puede reducir el riesgo de diabetes mellitus en pacientes con acromegalia.
- 2.- El tratamiento multimodal y multidisciplinario es fundamental para alcanzar el control bioquímico en pacientes con acromegalia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- <sup>1</sup> Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009;119(11):3189-202. doi: 10.1172/JCI39375.
- <sup>2</sup> Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700.
- <sup>3</sup> Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary*. 2003;6(4):175-80. doi: 10.1023 / b: pitu.0000023424.72021.e2.
- <sup>4</sup> Wang YY, Higham C, Kearney T, Davis JR, Trainer P, Gnanalingham KK. Acromegaly surgery in Manchester revisited--the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(3):399-406. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04193.x.
- <sup>5</sup> Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552-561.
- <sup>6</sup> Espinosa-de-los-Monteros AL, Gonzalez B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. Octreotide LAR treatment of acromegaly in "real life": long-term outcome at a tertiary care center. *Pituitary*. 2015;18(3):290-6. doi: 10.1007/s11102-014-0570-0.
- <sup>7</sup> Schöfl C, Grussendorf M, Honegger J, Tönjes A, Thyroke-Gronostay D, Mayr B, Schopohl J; participants of German Acromegaly Register. Failure to achieve disease control in acromegaly: cause analysis by a registry-based survey. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):351-6. doi: 10.1530/EJE-14-0844.
- <sup>8</sup> Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, Galdiero M, Colao A. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*. 2017;20(1): 46–62.
- <sup>9</sup> Mazziotti G, Maffezzoni F, Frara S, Giustina A. Acromegalic osteopathy. *Pituitary*. 2017;20(1):63-69. doi: 10.1007/s11102-016-0758-6.
- <sup>10</sup> Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JO. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):181-90. doi: 10.1530/EJE-16-0117.
- <sup>11</sup> Carmichael JD, Broder MS, Cherepanov D, Chang E, Mamelak A, Said Q, Neary MP, Bonert V. The association between biochemical control and cardiovascular risk factors in acromegaly. *BMC Endocr Disord*. 2017;17(1):15. doi: 10.1186/s12902-017-0166-6.
- <sup>12</sup> Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, López-Félix B, Guinto G. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized

---

multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4438-46. doi: 10.1210/jc.2014-2670.

<sup>13</sup> Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, et al; Italian Study Group of Acromegaly. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol.* 2012 Aug;167(2):189-98. doi: 10.1530/EJE-12-0084.

<sup>14</sup> Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):101-22. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.002.

<sup>15</sup> Silverstein JM. Need for improved monitoring in patients with acromegaly. *Endocr Connect.* 2015;4(4):59-67. doi: 10.1530/EC-15-0064.

<sup>16</sup> Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, Dekkers OM, Sørensen HT, Jørgensen JO. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(3):181-90. doi: 10.1530/EJE-16-0117.

<sup>17</sup> Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(10):505-518. doi: 10.1530/ERC-17-0253.

<sup>18</sup> Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4268-75. doi: 10.1210/jc.2010-0537.

<sup>19</sup> Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, Pivonello R. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):1-17. doi: 10.1038/s41572-019-0071-6.

<sup>20</sup> Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly--2011 update. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 4:1-44. doi:10.4158/ep.17.s4.1.

<sup>21</sup> Honegger J, Grimm F. The experience with transsphenoidal surgery and its importance to outcomes. *Pituitary.* 2018;21(5):545-555. doi: 10.1007/s11102-018-0904-4.

<sup>22</sup> Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(4):243-248. doi:10.1038/nrendo.2014.21

<sup>23</sup> Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, Kasuki L, Gadelha MR. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary.* 2016;19(3):235-247. doi:10.1007/s11102-015-0684-z

<sup>24</sup> Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):523-527. doi:10.1210/jc.2008-1371.

<sup>25</sup> Wildemberg LE, Gadelha MR. Pasireotide for the treatment of acromegaly. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(4):579-588. doi:10.1517/14656566.2016.1146688.

- 
- <sup>26</sup> Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):875-884. doi:10.1016/S2213-8587(14)70169-X.
- <sup>27</sup> Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327-1335. doi:10.1210/jc.2010-2443
- <sup>28</sup> Kasuki L, Dalmolin MD, Wildemberg LE, Gadelha MR. Treatment escape reduces the effectiveness of cabergoline during long-term treatment of acromegaly in monotherapy or in association with first-generation somatostatin receptor ligands. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(6):889-895. doi:10.1111/cen.13595
- <sup>29</sup> Abu Dabrh AM, Asi N, Farah WH, et al. Radiotherapy versus radiosurgery in treating patients with acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract.* 2015;21(8):943-956. doi:10.4158/EP14574.OR.
- <sup>30</sup> Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(3):693-698. doi:10.1016/s0360-3016(99)00159-5.
- <sup>31</sup> Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):800-804. doi:10.1210/jc.2004-1152.
- <sup>32</sup> Sherlock M, Reulen RC, Alonso AA, et al. ACTH deficiency, higher doses of hydrocortisone replacement, and radiotherapy are independent predictors of mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4216-4223. doi:10.1210/jc.2009-1097.
- <sup>33</sup> Rolston JD, Blevins LS Jr. Gamma knife radiosurgery for acromegaly. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:821579. doi:10.1155/2012/821579.
- <sup>34</sup> Schöfl C, Grussendorf M, Honegger J, et al. Failure to achieve disease control in acromegaly: cause analysis by a registry-based survey. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):351-356. doi:10.1530/EJE-14-0844.
- <sup>35</sup> Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK, American Association of Clinical E (2011) American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly—2011 update. *Endocr Pract* 17(Suppl 4):1–44. <https://doi.org/10.4158/EP.17.4.636>.
- <sup>36</sup> Christofides EA. Clinical importance of achieving biochemical control with medical therapy in adult patients with acromegaly. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1217-25. doi: 10.2147/PPA.S102302.
- <sup>37</sup> Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M, Ly D, Melmed S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand

---

treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1825-33. doi: 10.1210/jc.2013-3757.

<sup>38</sup> Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Flaseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev.* 2019 Feb 1;40(1):268-332. doi: 10.1210/er.2018-00115.

<sup>39</sup> Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, et al. The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and Biochemical Characteristics at Diagnosis and Therapeutic Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3997-4004. doi:10.1210/jc.2016-1937

<sup>40</sup> Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102–152.

<sup>41</sup> Maione L, Brue T, Beckers A, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(5):645-655. doi:10.1530/EJE-16-1064

<sup>42</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. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):89-95. doi: 10.1530/EJE-08-0267.

<sup>43</sup> Colao A, Grasso LFS, Di Cera M, et al. Association between biochemical control and comorbidities in patients with acromegaly: an Italian longitudinal retrospective chart review study. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(4):529-538. doi:10.1007/s40618-019-01138-y.

<sup>44</sup> Mestron A, Webb SM, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004 Oct;151(4):439-46. doi: 10.1530/eje.0.1510439.

<sup>45</sup> Jayasena CN, Comninou AN, Clarke H, Donaldson M, Meeran K, Dhillon WS. The effects of long-term growth hormone and insulin-like growth factor-1 exposure on the development of cardiovascular, cerebrovascular and metabolic co-morbidities in treated patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Aug;75(2):220-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04019.x.

<sup>46</sup> González B, Vargas G, de Los Monteros ALE, Mendoza V, Mercado M. Persistence of Diabetes and Hypertension After Multimodal Treatment of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jun 1;103(6):2369-2375. doi: 10.1210/jc.2018-00325.

<sup>47</sup> Cheng S, Gomez K, Serri O, Chik C, Ezzat S. The role of diabetes in acromegaly associated neoplasia. *PLoS One.* 2015 May 21;10(5):e0127276. doi: 10.1371/journal.pone.0127276.

<sup>48</sup> Wang YY, Higham C, Kearney T, Davis JR, Trainer P, Gnanalingham KK. Acromegaly surgery in Manchester revisited--the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Mar;76(3):399-406. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04193.x.

## ANEXOS

### Anexo 1. Oficio de aprobación de protocolo.



GOBIERNO DE  
MÉXICO



ISSSTE  
INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL  
INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
Dirección  
Subdirección de Enseñanza e Investigación  
Coordinación de Investigación

Oficio N°. 96.230.1.3.2/313/2021  
Asunto: **Protocolo Aprobado**

Ciudad de México a 09 de Marzo de 2021

**Dra. Adriana Balderrama Soto**  
**Responsable del Proyecto**  
**Servicio de Endocrinología**  
**Presente.**

Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación Titulado: **Asociación entre el control bioquímico y las comorbilidades en pacientes con acromegalia: Un estudio longitudinal retrolectivo en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre**. El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** en sesión conjunta por los comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **064.2021**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio de **Endocrinología** del residente: **Dr. Ismael Antonio Quintal Medina**.

Por lo que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el "**Formato de Seguimiento**" donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

**Atentamente.**

**Vo. Bo.**

  
**Dr. Paul Mondragón Terán**  
**Coordinador de Investigación**

  
**Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá**  
**Subdirector de Enseñanza e Investigación.**

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.  
PMT/abg

Av. Félix Cuevas No. 540, Col. Del Valle. C.P. 03229, Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX  
Teléfono: 52005003 Extensión: 14613 [www.issste.gob.mx](http://www.issste.gob.mx)



## Anexo 2. Carta de consentimiento informado para participación en un estudio de salud.



GOBIERNO DE  
MÉXICO



ISSSTE  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SALUD SOCIAL DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMBIOÉTICA 03-017-09-11052016

### CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

**NOMBRE DEL ESTUDIO: "Asociación entre el control bioquímico y las comorbilidades en pacientes con acromegalia: un estudio longitudinal retrolectivo en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre"**

Ciudad de México, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2021

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor (a): \_\_\_\_\_, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre", cuyo objetivo será el de determinar la asociación entre el control bioquímico y las comorbilidades en pacientes con acromegalia. Lo anterior con la finalidad de: mejorar el protocolo diagnóstico y manejo óptimo de las comorbilidades en pacientes con acromegalia, así como mejorar su pronóstico a largo plazo.

Su participación en el estudio consiste en contestar un cuestionario vía telefónica que incluye datos demográficos, clínicos y estado de salud actual, así como autorizar el uso de información personal expresa en el expediente electrónico.

**BENEFICIOS:** El presente estudio no tendrá un beneficio directo a usted durante la investigación; sin embargo, de su participación se obtendrá conocimiento para poder identificar en futuros pacientes con acromegalia, el riesgo de otras enfermedades concomitantes y mejorar su evaluación.

**RIESGOS:** Su participación no conlleva riesgo alguno para su salud, ya que la información se obtendrá del expediente electrónico.

**DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO Y/O INDEMINIZACION EN SU CASO:** Debido a los riesgos que este estudio pudiera implicar, los investigadores y el CMN "20 de Noviembre" nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquiera de los efectos adversos que pudieran presentarse en su caso en particular.

#### PARTICIPACION

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN "20 de Noviembre", si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

#### MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley: Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado.

Página 1/2

Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Ricardo Ortega Pineda  
Av. Félix Cuevas 540 Col. Del Valle, C.P. 03100 Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México  
Tel.: (55) 52005003 www.gob.mx/issste





GOBIERNO DE  
MÉXICO



ISSSTE  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y FUNDACIÓN SOCIALES DE LAS  
TRABAJADORAS DEL SECTOR

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMBIOÉTICA 03-017-09-11052016

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios y cuestionarios, etc., no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad". Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

**PARTICIPANTE.**

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

**TESTIGOS:**

(1) Nombre y firma

Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

(2) Nombre y firma

Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

INVESTIGADOR O MEDICO QUE INFORMA: Ismael Antonio Quintal Medina le he explicado al Sr (a) \_\_\_\_\_, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

**INVESTIGADOR RESPONSABLE.**

Adriana Balderrama Soto

Nombre y firma

Teléfono de contacto: 5545730303

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

Página 2/2



### Anexo 3. Aviso de privacidad.



CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMBIOÉTICA 03-017-09-11052016

#### AVISO DE PRIVACIDAD

**TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: "Asociación entre el control bioquímico y las comorbilidades en pacientes con acromegalia: un estudio longitudinal retroactivo en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre"**

**Número de registro:**

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

**Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:**

Nombre: Ismael Antonio Quintal Medina  
Domicilio: Av. Félix Cuevas 540, Col Del Valle, C.P. 03229, Delegación Benito Juárez, Ciudad de México, México.  
Teléfono: 5567083513 Correo electrónico: ismahatmaquintal@gmail.com

Su información personal será utilizada con la finalidad de mantener contacto con usted para solicitar información de seguimiento de estado de salud, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: nombre completo, fecha de nacimiento, estado civil, domicilio, correo electrónico, teléfono particular, de trabajo o celular. Estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomaran para ello serán: utilizar códigos, iniciales, número de expediente y se almacenaran en archivo electrónico a cargo del investigador principal.

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/ la investigador responsable Dra. Adriana Balderrama Soto, o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN "20 de Noviembre", Dr. Ricardo Ortega Pineda. Tel. 52003544. Correo electrónico: ricardoortegapineda@hotmail.com

**DECLARACION DE CONFORMIDAD:** Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

**Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente:**

**Fecha:**



## Anexo 4.- Instrumento de recolección de datos 1

### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS 1

#### Asociación entre el control bioquímico y las comorbilidades en pacientes con acromegalia: Un estudio longitudinal retrolectivo en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

##### DATOS GENERALES:

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
No Caso: \_\_\_\_\_ Identificador: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ Cel: \_\_\_\_\_  
Sexo: H ( ) M ( ) Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Edad al dx: \_\_\_\_\_  
Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_ Lugar de residencia \_\_\_\_\_  
Escolaridad: \_\_\_\_\_ Edo civil: S ( ) C ( ) V ( ) D/S ( ) . Tabaquismo ( )

##### COMORBILIDADES:

**Cáncer:** tiroides ( ) colon ( ) mama ( ) estómago ( ) plexo coroideo ( ) otros \_\_\_\_\_

**Alteraciones del sistema cardiovascular:** HAS ( ) Hipertrofia biventricular ( ) Hipertrofia ventricular izq ( )  
Insuficiencia cardíaca ( ) Sistólica \_\_\_/ Diastólica \_\_\_  
Otros: arritmias(1), fibrilación auricular (2), bloqueo AV(3), cardiopatía isquémica(4), insuf. valvular (5): \_\_\_\_\_

**Enfermedad cerebro vascular:** No ( ), Si ( ) \_\_\_\_\_ isquémico ( ) o hemorrágico ( )

**Pólipos colónicos:** No ( ), Si ( ), No cuenta con colonoscopia ( )

##### Enfermedades del sistema metabólico y endócrino:

- Enfermedad tiroidea nodular/bocio ( )
- Alteraciones menstruales/gonadal:
  - Oligomenorrea ( 35días a 6 meses) ( )
  - Amenorrea (> 6 meses) ( )
  - Polimenorrea (< 21 días) ( )
- Disfunción eréctil ( )
  - Afección de líneas hipofisarias
- Hipogonadismo ( ) Hipocortisolismo ( ) Hipotiroidismo ( )
  - Anormalidades en el metabolismo de glucosa
- Diabetes mellitus ( )
  - Tolerancia a la gluc alterada 2 hrs post CTOG ( )/Alteración de glucosa en ayuno (100-125 mg/dl) ( )
- Dislipidemia
  - Hipercolesterolemia (Colesterol total >200 mg/dl o fármacos) ( )
  - Hipertrigliceridemia (Triglicéridos >150 mg/dl o fármacos) ( )
  - HDL baja ( H <40 mg/dl y M <50 mg/dl) ( )
- IMC: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup> Sobrepeso ( ) Obesidad ( )
- Fracturas vertebrales ( )

**Síndrome metabólico:** ( )

**DATOS CLÍNICOS:**

**Meses de inicio del padecimiento** \_\_\_\_\_ **Fecha de diagnóstico** \_\_\_\_\_

Cefalea ( )    Crecimiento de manos ( )    Crecimiento de pies ( )    Crecimiento de cara ( )  
 Hiperhidrosis ( )    Diestesis en manos ( )    Diestesis en pies ( )    Fatiga ( )  
 Artralgias ( )    Alteraciones visuales ( )    Alteraciones menstruales ( )    Galactorrea ( )  
 Bochornos ( )    Disminución de libido ( )    Impotencia ( )    Depresión ( )  
 Ronquido ( )

**EXLORACIÓN FÍSICA:** TA: \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ Dedo medio izq \_\_\_\_\_

**BIOQUÍMICOS HORMONALES:**

	Basal	Pos quirúrgico (3m) (6m) (9m) (12m)	Último y tiempo de seguimiento
<b>GH</b>			
<b>IFG-1</b>			
<b>GH post CTOG</b>			
<b>Índex IGF-1</b>			

**Terapias relacionadas y procedimientos durante el periodo de observación**

- **Cirugía hipofisaria:** No ( )    Si ( ) Tipo: \_\_\_\_\_  
 Transesfenoidal ( )    Endoscópica ( )    Transcraneal ( )    Reabordaje qx: ( )
- **Tratamiento farmacológico:**  
Análogos de somatostatina  
 Línea de tratamiento: primera ( )    segunda ( )    tercera o cuarta ( )    desconoce ( )  
 Medicamentos: Octréotide ( ) dosis máxima \_\_\_\_\_ Lanreótide ( ) \_\_\_\_\_ pasireotide ( )
- Agonista de dopamina  
 Línea de tratamiento: primera ( )    segunda ( )    tercera o cuarta ( )    desconoce ( )  
 Medicamentos: cabergolina ( ) dosis máxima \_\_\_\_\_ bromocriptina ( ) dosis máxima \_\_\_\_\_
- Agonista de receptor de GH (pegvisomant)  
 Línea de tratamiento: primera ( )    segunda ( )    tercera o cuarta ( )    desconoce ( )
- **Radioterapia:** No ( )    Si ( ) Tipo: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Gy

**Tratamiento de primera línea:** \_\_\_\_\_ **Fecha de inicio** \_\_\_\_\_

**Tratamiento de segunda línea** \_\_\_\_\_ **Fecha de inicio** \_\_\_\_\_

**Tratamiento de tercera línea** \_\_\_\_\_ **Fecha de inicio** \_\_\_\_\_

**Control bioquímico:** No ( )    Si ( ) \_\_\_\_\_ ¿En qué mes? \_\_\_\_\_

**Remisión quirúrgica:** ( ) **Control bioquímico:** ( ) **Discordante por IGF1:** ( ) **Discordante por GH:** ( ) **Activo:** ( )

**Muerte:** No ( ) Si ( ) Causa: \_\_\_\_\_ Año de seguimiento \_\_\_\_\_



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS 3. Casos incidentes de comorbilidades en el tiempo (años a partir del diagnóstico)										
Nombre:	Identificador:									
	No de caso:									
Comorbilidades	Años de seguimiento/ Control bioquímico									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Control Si/No	Control Si/No	Control Si/No	Control Si/No	Control Si/No	Control Si/No	Control Si/No	Control Si/No	Control Si/No	Control Si/No
Sistema cardiovascular										
Hipertensión										
Cardiopatía aórtica*										
Enfermedad cerebrovascular										
Pólipos colónicos										
Sistema endocrino y metabólico										
Dislipidemia										
Hipercolesterolemia										
Hipertigliceridemia										
HDL baja										
Enfermedad tiroidea nodular										
Anormalidades en el metabolismo de glucosa										
Diabetes mellitus										
Tolerancia a la glucosa alterada 2 hrs post CTOG										
Alteración de gluc ayuno										
Alteración gonadal y menstrual										
Disfunción eréctil										
Obesidad										
Fractura vertebral										
Síndrome metabólico										
Cáncer y tipo										
Afección líneas hipofisarias										
Gonadotropo										
Corticotropo										
Tirotropo										
Muerte										

\* hipertrofia biventricular (1), hipertrofia ventricular izquierda (2) arritmias (3), fibrilación auricular (4), bloqueo AV (5), cardiopatía isquémica(6), insuficiencia valvular (7):\_\_\_\_\_