



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO SXXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA
GUTIÉRREZ”**

**“ANÁLISIS DEL COSTO DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
ACROMEGALIA TRATADOS EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN ESPECIALIDAD EN
ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. KEREN SANDYN GARCÍA DE LA TORRE**

**TUTORES DE TESIS:
DRA. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA
DR. ERNESTO SOSA EROZA**

**CO-TUTORES:
DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA
DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS
DR. MOISÉS MERCADO ATRI**

CIUDAD DE MÉXICO

2022



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.



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 13 de junio de 2022

M.C. CLAUDIA RAMIREZ RENTERIA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ANÁLISIS DEL COSTO DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ACROMEGALIA TRATADOS EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2022-3601-097

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

ÍNDICE

Resumen.....	4
Hoja de datos.....	6
Marco teórico.....	8
Planteamiento del problema.....	26
Justificación.....	26
Pregunta de investigación.....	26
Hipótesis.....	27
Objetivos.....	27
Pacientes y métodos.....	27
Diseño del estudio.....	27
Universo de trabajo.....	27
Población blanco.....	27
Población de estudio.....	28
Criterios del estudio.....	28
Criterios de selección.....	28
Criterios de no inclusión.....	28
Tamaño de la muestra.....	28
Tamaño de muestra.....	28
Tipo de muestreo.....	28
Procedimientos.....	28
Análisis estadístico.....	29
Definición de variables.....	29
Recursos.....	32
Aspectos éticos.....	33
Resultados.....	33
Discusión.....	39
Conclusiones.....	41
Referencia bibliográficas.....	41
Anexos.....	46
Anexo 1. Carta de consentimiento informado.....	46

RESUMEN

Antecedentes: La acromegalia es una enfermedad crónica y sistémica, causada principalmente por un adenoma hipofisario secretor de hormona de crecimiento (GH) con consecuente aumento de secreción de factor de crecimiento tipo 1 (IGF-1). Los niveles elevados de GH e IGF-1 da como resultado una amplia gama de trastornos cardiovasculares, respiratorios, gastrointestinales y metabólicos asociados con una mayor mortalidad. El principal objetivo terapéutico es reducir las concentraciones de GH e IGF-1 a rangos normales para la edad y sexo. El manejo de la acromegalia es multimodal, e integra la cirugía, la radioterapia (RT) y/o la terapia médica para lograr y mantener el control bioquímico a largo plazo. Las terapias médicas disponibles en México incluyen ligandos del receptor de somatostatina de acción prolongada (SSA), el antagonista del receptor de GH y la terapia con agonistas de dopamina (DA), en otros países se agrega el pegvisomant y pasireótide, lo cual incrementa los costos del tratamiento. Hay pocos estudios sobre costo-eficacia del tratamiento de acromegalia, con escenarios y resultados heterogéneos del mejor esquema para el tratamiento de la acromegalia, por lo que se sugiere tener un algoritmo local para manejo basado en los recursos disponibles.

Objetivo: Describir la mediana del costo de diagnóstico y tratamientos de la acromegalia en los pacientes de HCMNSXXI diagnosticados y tratados entre 2016 al 2021.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal, retrolectivo y retrospectivo fue realizado en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de acromegalia en el período del 2016 al 2021. Se incluyeron 50 personas con tratamiento establecido, en seguimiento en la consulta externa de clínica de acromegalia en el servicio de endocrinología del HECMNSXXI, que cuentan con expediente clínico, imagenológico y hormonal completo.

Estadística: Las variables cuantitativas se presentan como medianas (rangos intercuartílicos) por la distribución de la muestra. Las variables cualitativas se presentan como porcentajes o frecuencia; la diferencia entre ellas se analizó mediante chi cuadrada. Para evaluar la diferencia entre variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Resultados: En 51 pacientes se encontró que el 76.5% recibió tratamiento multimodal. El 86.3% con cirugía (90,9% como primera línea), mediana de días de hospitalización 6 días, 43.1% con incapacidad, en el 23.3% fue el único tratamiento; 72.5% recibió SSA, 51% prequirúrgico, con un

costo a 5 años de MXP \$282,740; 56.9% con cabergolina (CBG) en dosis promedio 1.5-2 mg/semanal, con un costo en 5 años de \$19,317; 24% recibió RT con costo de \$39,795, el 43.4% requirió incapacidad por uno o más procedimientos. En la última cita el 26% estaba activo, 20% discordante, 24% controlado con tratamiento y 32% curado. Los costos asistenciales en 5 años de laboratorio fueron \$4440, RMN \$13482, consulta 3er nivel \$69270 y el costo total en 5 años \$357921.

Conclusiones: En este estudio el costo total de atención por paciente es de aproximadamente de €3535/año multiplicado por 33 años con esperanza de vida promedio un costo de €116.655, sin significancia de estrategias terapéuticas, ni el control de la enfermedad que es significativamente menos costoso a lo reportado en Europa (€45 a 90 millones), sin embargo nuestro estudio considera solo costos institucionales sin terapias que existen en otros países, lo que refleja que cada institución debe contar con sus algoritmos terapéuticos individualizados de acuerdo a disponibilidad de tratamientos.

HOJA DE DATOS

Datos del alumno

Dra. Keren Sandyn García de la Torre

Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina, Número de cuenta:

Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI IMSS. Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores, Cuauhtémoc, CDMX. Tel. 5556276900 ext 21553. Correo: keren.gt6@gmail.com. Matrícula: 97163942

Investigadores principales:

Dra. Claudia Ramírez Rentería. Endocrinología, Maestría en ciencias médicas del Hospital Investigador Asociado E1, UIM Enfermedades Endócrinas, Hospital de Especialidades de Especialidades de la UMAE Siglo XXI IMSS. Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores, Cuauhtémoc, CDMX. Tel. 5556276900 ext 21553. Correo: clau.r2000@gmail.com. Matrícula: 311370044

Dr. Ernesto Sosa Eroza. Endocrinología, Maestría en ciencias médicas del Hospital Médico adscrito al servicio de endocrinología, Hospital de Especialidades de Especialidades de la UMAE Siglo XXI IMSS. Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores, Cuauhtémoc, CDMX. Tel. 5556276900 ext 21553. Correo: esosae@yahoo.com. Matrícula: 11149574

Coinvestigadores:

Dr. Baldomero González Virla. Endocrinología, Maestría en ciencias médicas del Hospital Médico adscrito al servicio de endocrinología, Hospital de Especialidades de Especialidades de la UMAE Siglo XXI IMSS. Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores, Cuauhtémoc, CDMX. Tel. 5556276900 ext 21553.

Dr. Moisés Mercado Atri. Jefe de servicio de laboratorio de investigación de endocrinología, Hospital Médico adscrito al servicio de endocrinología, Hospital de Especialidades de Especialidades de la UMAE Siglo XXI IMSS. Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores, Cuauhtémoc, CDMX. Tel. 5556276900 ext 21553. Correo: moises.mercado@endocrinologia.org.mx

Datos de la tesis

Título del proyecto: "Análisis del costo del tratamiento de pacientes con acromegalia tratados en Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI"

No. Páginas:37

Fecha: agosto 2022

Número de registro: R-2022-3601-097

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

La acromegalia es una enfermedad sistémica, rara, crónica, progresiva y potencialmente letal causada por la hipersecreción de la hormona del crecimiento (GH) y en consecuencia, del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1).¹ En 1886 el neurólogo Pierre Marie acuñó el término de “acromegalia”, que deriva de *megalia*= agrandamiento, *acra*= extremidades.¹

En 1887 el patólogo alemán Minkowski publicó una serie de autopsias de personas con acromegalia en las que encuentra crecimiento de la glándula hipofisaria. En el siglo XX, Harvey Cushing postuló que la acromegalia es el resultado de la hipersecreción hipofisaria, y sometió a un paciente con acromegalia a una hipofisectomía.²

Epidemiología

La principal etiología es un adenoma hipofisario secretor de GH, que representa 10-15% de todos los adenomas hipofisarios. Actualmente hay una mayor comprensión de la etiología molecular y genética incluida la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipos 1 y 4, el síndrome de McCune-Albright, el complejo de Carney y el adenoma hipofisario familiar aislado.¹

La prevalencia mundial antes del año 2000 era de <7 casos de acromegalia por cada 100,000 personas. Sin embargo, en los últimos 5 años en poblaciones como Islandia y Malta reportaron una prevalencia de >13 casos por 100,000 individuos.¹

En el Registro Mexicano de Acromegalia se cuenta con 2057 pacientes, de 24 centros diferentes; de los cuales 51% mujeres, edad media al diagnóstico 41,1 ± 24,5 años. El 57.3% son atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social lo que da una prevalencia estimada de 18 casos por millón de habitantes,³ aunque se considera que aún hay subregistro importante.

Actualmente los estudios epidemiológicos muestran una disminución del tiempo de diagnóstico a <5 años sin embargo puede llegar a ser hasta 25 años después del inicio de la enfermedad, lo cual determina gravedad de las complicaciones y pronóstico de curación.¹

Aproximadamente el 95% de los pacientes tienen un adenoma secretor de GH esporádico de células somatotrofas, por una proliferación mal regulada que resulta un aumento de la síntesis y secreción de GH.⁴

Clasificación de tumores hipofisarios productores de GH

La clasificación de la OMS del 2017 de adenoma hipofisarios incluye las siguientes variantes morfológicas, inmunohistoquímica (IHC) y factores y co-factores de transcripción:

1. Densamente granulado: compuestos por células tumorales profundamente eosinofílicas que muestran positividad difusa para GH y subunidad alfa; IHC utilizando anticuerpos dirigidos contra las citoqueratinas de bajo peso molecular (LMWCK). Los LMWCK resaltan la expresión perinuclear; son tumores más pequeños, se asocian con un pronóstico favorable, el comúnmente asociado a acromegalia, responden adecuadamente a análogos de somatostatina, tienden a ser hipointensos en secuencia T2.
2. Escasamente granulado: compuesto por células ligeramente eosinofílicas o cromóforas que son débil o focalmente positivas para GH y son negativas para la subunidad alfa; LMWCK cuerpos fibrosos; son tumores más grandes y más invasivos que se presentan en pacientes más jóvenes y suelen ser más resistentes al tratamiento, tienden a ser hiperintensos en secuencia T2.
3. Mamosomatotropo: compuestos por una sola población celular que expresa GH y PRL. El grado de expresión de PRL tiende a ser menor que el de GH, con subunidad alfa positiva además expresan ER α .
4. Adenoma mixto somatotropo- lactotrofo: compuestos por una población celular dual, con positividad para PRL y ER α y negatividad para la subunidad alfa.^{1,4}

En el 2020 European Pituitary Pathology Group propone

La invasión se clasifica por estudio de neuroimagen, por tamaño en microadenoma <10 mm, macroadenoma > 10 mm y gigantes >40 mm. La invasión es predictiva para progresión y/o recurrencia.⁵

Etiopatogenia

Los tumores secretores de GH esporádicos muestran anomalías en la expresión del factor de crecimiento o del receptor del factor de crecimiento, desregulación del ciclo celular y transducción de señales, expresión alterada de los genes del ciclo celular y pérdida de la expresión del gen supresor de tumores.¹

Las alteraciones de la señalización de las células tumorales somatotropas incluyen la activación de mutaciones somáticas en GNAS1, el gen que codifica la subunidad α de la proteína G(s) de unión a nucleótidos de guanina, que ocurre en hasta el 40% de los adenomas secretores de GH, esta mutación confiere una respuesta preferencial a los ligandos del receptor de somatostatina (SRL).¹ El transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) es otra molécula de señalización que se ha implicado en la hipersecreción de GH por parte de las células somatotrofas y, por tanto, podría ser una diana terapéutica en los tumores somatotrofos.^{1,4}

Las células tumorales hipofisarias secretoras de GH suelen caracterizarse por aneuploidía, daño en el ADN y alteración del ciclo celular, incluida la detención prematura del ciclo celular. En general, las interrupciones del ciclo celular y las limitaciones en la proliferación celular, incluida la sobreexpresión de los inhibidores de la cinasa ciclín-dependiente (CDK), en particular, la p21 intranuclear, conducen a la senescencia celular que actúa como un amortiguador contra la transformación maligna de las células somatotrofas; por tanto, el equilibrio entre las alteraciones que promueven y las que inhiben la proliferación celular determina si un tumor secretor de GH se vuelve invasivo.^{1,4}

La acromegalia hereditaria es rara y puede estar asociada con el síndrome de MEN tipo 1 y el complejo de Carney o puede ocurrir como adenomas hipofisarios familiares aislados. La acromegalia familiar con edad de inicio más joven para la hipersecreción de GH, predominantemente por un macroadenoma, se asocia con mutaciones de línea germinal en AIP.¹

Criterios diagnóstico

Los criterios diagnóstico de la enfermedad son GH basal > 1 ug/L, INDEX IGF-1 > 1.2 límite superior normal para edad y sexo (LSN) y GH nadir posterior a curva de tolerancia a la glucosa 75 gr (CTGO) >0.4 ug/L con ensayo ultrasensible monoclonal.⁶

Manifestaciones de la enfermedad y diagnóstico

La exposición prolongada a GH, induce cambios progresivos como es el crecimiento acral que otorga el fenotipo característico de la enfermedad, así como complicaciones sistémicas que afectan los huesos y articulaciones y el sistema cardiorrespiratorio, en asociación con complicaciones metabólicas y oncológicas, lo que lleva a una disminución calidad de vida y disminución en la tasa de supervivencia.^{1,6}

La principal causa por la que los pacientes acuden a valoración médica es relacionada a sintomatología por el efecto de masa, en un 50-70% cefalea unilateral, peri-retroorbitaria; alteraciones en los nervios craneales II, IV y VI; defectos campimétricos siendo en un 37% síntoma de presentación, el defecto más común es la hemianopsia bitemporal.⁷

Manifestaciones cardiovasculares como hipertensión arterial prevalencia del 30-60%, con predominio de hipertensión diastólica, con una relación directa de niveles de IGF-1 y el riesgo de hipertensión. La enfermedad cardiovascular incluye hipertrofia del ventrículo izquierdo o biventricular, aumento del septum interventricular, disfunción diastólica en reposo y/o disfunción sistólica de esfuerzo, insuficiencia cardíaca, arritmias, aumento del grosor íntima- media carotídea. Estas enfermedades contribuyen con la mortalidad hasta el 60%. La presencia de enfermedad cardiovascular en el momento del diagnóstico presagia una mortalidad casi del 100% a 15 años.^{6,8}

Apnea del sueño debido al crecimiento de los tejidos del tracto respiratorio superior , afectando la calidad de vida y aumento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, con prevalencia 44-87.5%.

Es un factor de riesgo independiente de isquemia y arritmia.^{6,8}

Complicaciones metabólicas se presenta diabetes con una prevalencia del 11 al 53%.⁸ Es importante el tamizaje de alteraciones del metabolismo de la glucosa para la elección de tratamiento médico de la acromegalia. Octreotide y lanreotide tienen efecto neutro sobre el control

de glucosa, no se recomienda pasireotide en paciente con diabetes no controlada.⁶ Alteraciones óseas y neuromusculares como fragilidad ósea y fracturas, el sistema GH/IGF-1 puede estimular la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa, lo cual teóricamente llevaría a un efecto benéfico óseo; sin embargo, se ha encontrado elevación de la proteína fijadora de vitamina D, lo cual causaría una disminución en la biodisponibilidad periférica. Bioquímicamente es frecuente la hiperfosfatemia leve debida a que el sistema GH/IGF-1 aumenta la reabsorción tubular de fósforo y al incremento en la absorción intestinal por calcitriol; también es frecuente la hipercalciuria, explicada por el incremento en la absorción intestinal de calcio por el aumento en las concentraciones de calcitriol y al ya mencionado incremento en la resorción ósea inducido por el exceso de GH. El exceso de GH aumenta la formación de osteofitos y la hipertrofia facetaria, lo cual puede llevar a una sobreestimación de la densidad ósea en la columna lumbar. La enfermedad articular es una manifestación inicial en el 50-70%, siendo 4-12 veces más frecuente que la población general, se debe al exceso de IGF-1 en cartílago que resulta en replicación e hiperfunción de los condrocitos articulares y aumento de la síntesis de la matriz, el cartílago empieza a engrosarse, al progresar la enfermedad aparecen fisuras en la superficie del cartílago y existe proliferación de tejido fibrocartilaginoso, que posterior se calcifica y lleva formación de osteofitos. Finalmente, el cartílago articular se adelgaza y el grosor del espacio articular disminuye, características observadas en la osteoartritis.^{6,8} Hipopituitarismo, los pacientes presentan hipogonadismo en el 50% por el efecto de masa tumoral y/o hiperprolactinemia concomitante, se debe valorar el reemplazo hormonal, la testosterona potencia la acción de GH, los estrógenos conjugados cuando se toman por vía oral reducen la producción hepática de IGF-1. Se debe evaluar los ejes corticotropo y tirotrópico y suplementar si es necesario.⁶

La frecuencia de cáncer está ligeramente incrementada en acromegalia. Los tipos de cáncer más frecuente son cáncer de colon, cáncer de tiroides y menor frecuencia próstata y mama. Actualmente es la principal causa de mortalidad.^{6,8}

Tratamiento

Se debe tener en cuenta que la acromegalia es una enfermedad multisistémica; por lo tanto la terapia debe abarcar todos los aspectos de la misma, por lo que implica equipo multidisciplinario.

Los objetivos del tratamiento de la acromegalia son: a) reducción de la masa tumoral y sus efectos compresivos, b) normalización de la secreción de GH, c) eliminación o mejora de síntomas, d) control adecuado de comorbilidades y d) reducción de la tasa de mortalidad.^{6,9,10}

Más del 50% de los pacientes requieren un manejo multimodal, con cirugía, tratamiento farmacológico con análogos de somatostatina (SSA), agonistas dopaminérgicos (DA) o antagonistas del receptor de GH, así como radioterapia para lograr los objetivos.^{6,9}

Las recomendaciones de el tratamiento de la acromegalia se basa en las diferentes guías internacionales. El primer estudio Registro AcroBel de los cuales 68% se sometieron a cirugía, 34% recibieron radioterapia y el 23% tratamiento médico primario y 78% recibieron tratamiento médico primario o adyuvante. Posterior de la década de los 80 disminuyó el uso de la radioterapia y la cirugía con aumento de uso de terapia médica primaria hasta un 40%.¹¹

El Registro Español de Acromegalia se observa que posterior a la década de los 80 disminuyó la cirugía a un tercio, con aumento de uso de tratamiento médico en dos tercios.¹¹

En el Registro Mexicano de Acromegalia el 72% de los pacientes recibieron tratamiento primario con cirugía, el 26% recibió tratamiento médico como primera línea (81% SSA).¹¹

El Registro francés la cirugía se realizó en el 80% de los pacientes, sin cambio durante el tiempo. El tratamiento médico aumento del 30% al 54%. 63% de los pacientes que recibieron tratamiento médico primario fueron sometidos a un procedimiento neuroquirúrgico posterior.¹¹

Actualmente las directrices internacionales recomiendan como tratamiento primario cirugía transesfenoidal del adenoma, en caso de no remisión de la enfermedad el tratamiento farmacológico inicial de primera línea es con análogo de somatostatina de primera generación. Si no se logra respuesta el tratamiento farmacológico de segunda línea implica cambiar a pegvisomant o pasireotide o agregar pegvisomant a SSA, en casos de enfermedad leve se sugiere cabergolina. Si no se logra respuesta al tratamiento farmacológico la tercera línea es la radioterapia.^{8,12}

Cirugía hipofisaria

El tratamiento primario de elección de la acromegalia es la cirugía transesfenoidal del adenoma secretor de GH.¹³ La curación o remisión quirúrgica incluye resonancia nuclear magnética (RNM) hipofisaria a las 12 semanas posteriores a la cirugía, niveles normal de IGF-1 < 1.2 LSN, más GH posterior al nadir de glucosa < 1 ng/ml.^{8,9} Con una tasa de remisión para microadenomas 80-90%, macroadenomas intraselares de 64-66%, macroadenomas con invasión < 40% y en tumores gigantes < 10%.^{6,14}

Se recomienda que los procedimientos quirúrgico se realice por un neurocirujano experimentado, que es aquel que realiza de 50 a 100 procedimiento por año. Actualmente > 90% de los tumores somatotrofos se extirpan mediante abordaje esfenooidal, el cual presenta un riesgo de mortalidad < 0.6% y con menos complicaciones. Existen dos modalidades: microscópica y endoscópica, las cuales tienen tasas similares de remisión y complicaciones; se realizan por tres vías diferentes: sublabial, endonasal, submucosa y endonasal directa. La cirugía transcraneal se reserva para macroadenomas gigantes con extensión posterior o invasión paraselar en seno cavernoso.^{9,11,13}

Los principales predictores de la remisión quirúrgica son: 1) tamaño del tumor: determinante de remisión bioquímica temprana, por cada milímetro de aumento en el diámetro del tumor disminuye el 9% las probabilidades de remisión; 2) invasividad (grado de Knosp); 3) experiencia del neurocirujano; 4) edad avanzada al momento del diagnóstico y 4) niveles bajos de GH antes de la cirugía factor de remisión de largo plazo.^{6,11,15}

La citorreducción quirúrgica es una alternativa para los tumores invasivos cuando la probabilidad de remisión después de la cirugía es baja, con el cual se ha observado un mejor control en el postoperatorio con tratamiento con SSA. En pacientes en tratamiento primario con SSA el 29% presentó normalización de GH antes de la cirugía y con aumento al 54% de los pacientes después de la citorreducción, los niveles de IGF-1 pasaron del 46 a 78% de la normalización posterior a la citorreducción. En otra cohorte de pacientes con lanreotida antes de la cirugía el 31% mantenían GH < 2mUI/L y del 69% después de la cirugía, con niveles de IGF-1. El 42% logro antes y en el 89% después de la cirugía.¹¹

La reintervención quirúrgica presenta una tasa de remisión del 50-60%, con aumento en la tasa de complicaciones, sin aumento en la mortalidad. Con el objetivo de eliminación del remanente y no de curación. Se prefiere en paciente con enfermedad persistente severa, cuya lesión era un macroadenoma no invasivo.^{8,11}

Tratamiento farmacológico

La elección de tratamiento farmacológico de primera línea depende de características clínicas del paciente como la presencia de comorbilidades que aumenta riesgo quirúrgico, el tamaño y localización del tumor, recursos económicos^{9,11}

Aproximadamente el 40-50% de los pacientes sometidos a cirugía no lograrán remisión, los cuales son candidatos al tratamiento con agonista de dopamina, análogos de somatostatina y antagonista del receptor de GH.^{6,9} La definición de respuesta con tratamiento farmacológico: respuesta completa GH <2.5 ng/mL, IGF-1 <1.2 LSN, tumor estable por RNM; respuesta parcial: Disminución del >50% de GH y/o IGF-1 con tumor estable por RNM; respuesta discordante: GH <2.5 ng/mL + >IGF-1 1.2 LSN o GH >2.5 ng/mL + <IGF-1 1.2 LSN y respuesta nula: GH e IGF-1 sin cambios.⁸

En la década de 1980 se desarrolló los SSA, a finales 1990 aparecieron la presentación de depósito y a principios de 2000, el pegvisomant.⁹

Análogos de somatostatina (SSA)

La regulación negativa de GH depende de la secreción tónica de somatostatina. La somatostatina se sintetiza como prepropeptido, tras la escisión proteolítica produce SS-28 y SS-14. Hay 5 subtipos de receptores acoplados a proteínas Gi, al unirse a estos da como resultado reducción en la transcripción de genes específicos, además de detención del ciclo celular, inducción de apoptosis e inhibición de la angiogénesis. Los adenomas productores de GH expresan principalmente SSTR2 (95%) y SSTR5 (85%).^{8,9}

Análogos de primera generación: octreotida y lanreotida son análogos selectivos de SSTR-2, aunque se une con menos afinidad a SSTR-5. La respuesta al fármaco depende de, presencia de mutaciones de GSP-alfa o GNAS parece tener mejor respuesta, el patrón de granulación con

pacientes con patrón densamente granuloso, con inmunotinción citoplasmática difusa y un índice proliferativo Ki67 bajo, el subtipo de SSTR 2a.^{8,9,11}

La normalización de niveles de GH e IGF-1 se logra en el 25-45% con efecto antiproliferativo con reducción >20% del volumen tumoral en el 60-70% de los pacientes.^{9,15}

En el 2014 se publicó "experiencia de la vida real" a largo plazo con el uso de octreotide LAR, estudio realizado en nuestro centro donde se encontró que el 35% de los pacientes lograban el objetivo de GH < 2.5 ng/mL y un IGF-1 normal ajustado por edad y 23 % cuando se usó un punto de corte de GH < 1 ng/mL.^{11,14}

Análogos de segunda generación: pasireotida tiene afinidad por SSRT 1,2,3 y 5, en <50% de los pacientes se logra normalización de IGF-1, en estudios posteriores a la comercialización y probablemente por debido a una titulación inadecuada. Hasta un 70% de los pacientes presenta hiperglucemia, además.^{8,13}

En el estudio PAOLA mostró en pacientes con acromegalia no controlada con SSA de primera generación a pasireotida presentaron un mejor control bioquímico de un 15 a 20% y el 15% de los pacientes presentaron reducción del volumen tumoral superior al 25%.¹¹

El factor que influye en el éxito de la terapia son los niveles previos de GH al inicio de tratamiento. La meta de tratamiento es de GH <1 ng/ml por inmunoensayos modernos y niveles normales de IGF1 para edad y sexo, con seguimiento cada 3 a 6 meses.^{8,9,13}

La dosis inicial habitual de octreotide LAR es de 20 mg cada 4 semanas o Lanreotide LAN de 90 mg cada 4 semanas con respuesta 17-55%. Después de 3 a 4 inyecciones mensuales, se miden los niveles de GH e IGF-1 y se ajusta la dosis en consecuencia. En aquellos sujetos que alcancen objetivos bioquímicos (GH < 2,5 ng/mL e IGF-1 normal ajustado por edad), la dosis puede reducirse aumentando progresivamente el intervalo de inyección a cada 6, 8 o incluso 10 semanas disminuyendo significativamente los costos. A los pacientes que respondan de forma parcial o incompleta se les puede aumentar la dosis. Un paciente debe ser considerado resistente a SSR cuando no se encuentra una respuesta clínica ni farmacológica a pesar de dosis altas, presente 20-25%. En pacientes que muestran una respuesta bioquímica parcial o incompleta (es decir, una

reducción superior al 50% en GH o IGF-1), particularmente si se acompaña de un beneficio clínico, definitivamente se justifica aumentar la dosis o agregar cabergolina.^{8,9}

Efectos adversos: dolor abdominal, flatulencia, diarrea, hiperglucemia, colelitiasis, caída de cabello.⁸

Uso preoperatorio SSA

El Norwegian Neuro-Endocrine Working Group realizó el primer estudio clínico aleatorizado sobre el tratamiento médico preoperatorio en pacientes con acromegalia (POTA), donde se demostró una tasa de remisión temprana en pacientes con macroadenomas sin un beneficio evidente en microadenomas, sin embargo la tasa de remisión a largo plazo 1 y 5 años no fueron significativas entre los dos grupos.¹¹ En estudios prospectivos donde se reportan que los pacientes que recibieron tratamiento preoperatorio tenían más probabilidades de lograr una curación bioquímica que aquellos que no lo recibieron, sin embargo, que en estos estudios la evaluación bioquímica postoperatoria se realizó 3-4 meses después de que los pacientes recibieran su última dosis de SSA, por lo que el efecto farmacológico de esta inyección puede haber persistido. Sin embargo a pesar de los resultados discrepantes, el tratamiento con SSA prequirúrgico parece tener beneficio en pacientes seleccionados y el mayor beneficio es para disminuir el riesgo quirúrgico.^{6,11,16}

Los SSA tienen efecto sobre el índice de masa ventricular izquierda, con efecto positivo en parámetros morfológicos y hemodinámicos funcionales tales como la frecuencia cardiaca, la masa del ventrículo izquierdo, el índice de masa del ventrículo izquierdo, el grosor del septum interventricular y de la pared posterior ventricular, el diámetro diastólico final, la relación del flujo mitral temprano y tardío, la fracción de eyección y la duración del ejercicio.^{6,8}

Retiro de SSA

Rochin et al. en el 2008 sugiere que el 20% de los pacientes bien controlados la terapia con SSA puede retirarse sin recurrencia de la enfermedad durante 18 meses, posterior Sala et al. evaluó a la cohorte de Rochin, con actualización de datos con seguimiento del 2008 al 2019, donde el 69% de los pacientes se realizó cirugía hipofisaria previamente; la media de tiempo de tratamiento antes de la retirada de SAA fue 53 meses, el 79.3% de los pacientes tuvieron una recaída de la enfermedad después de una media de tiempo 6 meses y el 20.7% con remisión durante 120

meses. Los niveles de IGF-1 fueron más bajos en los pacientes con remisión persistente en comparación con los recidivantes.^{17,18}

Agonista Dopaminérgico

20% de los adenomas hipofisario productores de GH son cosecretores de prolactina (PRL). La mayoría de los adenomas secretores expresan receptores dopamina tipo 2 (DR2), independientemente de si cosecretan PRL o no.⁹

Solo el 15% de los pacientes responden a bromocriptina con dosis altas y difíciles de tolerar.⁹

La cabergolina (CBG) derivado ergotamina con mayor afinidad a DR2 que bromocriptina. Se puede utilizar como monoterapia con una tasa de control de 18% o asociado a SSA con una tasa de control de 40 a 60%. Se recomienda su uso con niveles de IGF-1 <2.5 LSN.¹⁰ La invasión cavernosa por resonancia magnética selar y la invasión dural en el examen patológico no se encuentra diferencia en tratamiento monoterapia o asociado SSA.^{19,20} La predicción de respuesta al tratamiento se asoció con la concentración inicial de prolactina.¹¹

Antagonista del receptor GH

Pegvisomant, actúa a nivel del receptor de GH, reduciendo la producción de IGF-1. Se usa como terapia de segunda línea en pacientes que no logran control bioquímico con SSA. En tratamiento como monoterapia el 90% logro niveles normales de IGF-1, sin embargo solo el 60 a 70% de los pacientes estan controlados actualmente. Hasta el 9.8% de los pacientes presentan efecto adverso de crecimiento del tamaño del tumor.^{21,22} El alto costo del tratamiento es un obstáculo para titulación adecuada de la dosis.⁶

Las pautas actuales sugieren combinar SSA y pegvisomant en pacientes no controlados con monoterapia. Se evaluaron 3 terapias combinadas: A los participantes fueron tratados con dosis altas de SSA (120 mg de lanreotida o 30 mg de octeotida LAR) más pegvisomant semanal (40-160 mg/día); brazo B¹ los participantes fueron tratados con dosis bajas de SSA (60 mg de lanreotida o 10 mg de octeotida LAR) más pegvisomant semanal (40-160 mg/día); el brazo C los participantes fueron tratados con dosis bajas de SSA (60 mg de lanreotida o 10 mg de octeotida LAR) más pegvisomant diario(15-60 mg/día). El 96% de los pacientes normalizaron niveles de IGF-

1, independientemente del régimen de combinación. El brazo B representa el régimen menos costoso.²¹

La combinación de pegvisomant/SSA esta asociado a una mejor sensibilidad a la insulina y calidad de vida, un mejor control de tamaño tumoral y dosis reducida de pegvisomant con ahorro de costos.^{17, 23}

Radioterapia

La radioterapia se considera una opción de tercera línea, que actúa mediante radiación ionizante produciendo dañoal DNA y con ello apoptosis del tejido tumoral. Las indicaciones actuales son la presencia de tumor residual o recurrente, resistencia al tratamiento médico, cuando este no sea tolerado o no esté disponible.^{6,8}

Tipos de radioterapia: radioterapia convencional, es la técnica más antigua, la cual se administra 40-54 Gy divididas en 20 sesiones, mayor latencia para control bioquímico de 5 a 15 años, con un control tumoral 80-100% y control bioquímico 60-80% a 10 años; la radioterapia esterotáctica, se administra mayores dosis de radiación al tejido blanco, con mayor precisión para localizar el tumor, que puede ser fraccionada se administra con un acelerador lineal en 22-30 sesiones o radiocirugía puede ser gamma knife o cyberknife o acelerador lineal, presenta control tumoral 93-100% y control bioquímico 44-52% a los 5 años y 47-82% a 10 años.^{8,11,24}

En un estudio realizado en 40 pacientes con acromegalia en nuestra unidad sobre la eficacia de radioterapia, se demostró disminución del 40% de los niveles basales de GH a los 3 años y de 79% a los 10 años, con un control de la enfermedad GH <1 ng/mL 8% al año, 3 años el 30%, 5 años 46% y a los 10 años 57% posterior a radioterapia. Los cambios en la media de IGF-1 no cambió hasta el tercer año.¹⁷ Hasta el 25% de los pacientes desarrollan hipopituitarismo después de 8 años.^{11,25}

La tasa de mortalidad ha disminuido, debido a un mejor control de la actividad de la enfermedad y comorbilidades. Hasta un 75% de los pacientes alcanza niveles de GH <2 µg/L, de los cuales 55% con SSA de primera generación y 36% con CBG.¹¹

La tasa de recurrencia aceptada es del 5 al 20%.²⁶

En estado unidos se realizó un estudio retrospectivo de donde se compara la utilización y costos sanitarios entre pacientes con acromegalia y grupo control, obteniendo de resultados costos totales 5 veces mayor para la cohorte de acromegalia en comparación con los controles. Presentando mayor diferencia de costos anuales promedio en hospitalización/clínica ambulatorias (\$9611 frente \$1355), hospitalización (\$8646 frente a \$739), consultorio médico (\$4762 frente a \$1301), otros (\$2001 frente \$367) y laboratorio (\$508 frente \$66).²⁷

Costos en el tratamiento de la acromegalia

En relación costos de salud y la ausencia laboral se documento un aumento de costos de licencia por enfermedad y discapacidad en pacientes acromegalia que en controles (US\$10,395 frente US\$1128). Los costos de discapacidad a corto plazo fueron mayores en acromegalia (US\$1837 frente US\$139). Los pacientes con acromegalia utilizaron una media de 9 días de discapacidad a corto plazo frente 0.6 días en el grupo control. Sin embargo se demostró que la mayoría de los costos en empleados con acromegalia estaban relacionados tratamientos con un costo de atención médica de US\$24,900 por paciente/año, sin embargo los costos asociados con ausencias y licencias representaron una cuarta parte del total.²⁹

Chuang y colegas demostraron que los pacientes que se habían sometido a cirugía tenían un 69% más costos medios directos de atención médica solamente.²⁸

La eficacia y costos del tratamiento de la acromegalia la información es limitada y heterogénea. En una revisión de 22 artículos sobre el costo beneficio del uso de SSA en el tratamiento de la acromegalia se demostró que los algoritmos con cirugía primaria y SSA secundarios de primera generación son las mejores estrategias para el típico paciente con acromegalia, con un menor costo total de por vida.²⁷ SSA de primera generación lanreotida Autogel puede reducir los costes del tratamiento y aumentar la calidad de vida en comparación con octreotida LAR, esto debido a la posibilidad de aumentar el intervalo de dosis hasta 8 semanas, menos eventos de obstrucción, menor tiempo de administración y la posibilidad de autoinyecciones.²⁷ Bevan et al. estudió la eficacia de autoadministración de lanreotida Autogel concluyendo que no se afecta la tasa de control de la enfermedad.¹⁷ El uso de CBG como monoterapia es aceptable en situaciones donde

los costos son una consideración. El pegvisomant es la opción más costosa por lo que su uso es para paciente que no lograron control bioquímico después de SSA solos o combinados con CBG. En el uso prequirúrgico de SSA en comparación con la operación única, un estudio no reveló diferencias estadísticas en la efectividad y un mayor costo en pacientes tratados preoperatoriamente después de 3 meses postquirúrgico.²⁷

Leonart et al. realizó un análisis de costo- utilidad que compara tratamiento farmacológico de primera y segunda línea después de una cirugía fallida, donde se calculó los años de vida ajustados por calidad (QALY) y las razones incrementales de costo-efectividad. La opción menos costosa fue no recibir tratamiento US\$29,797 con QALY 7.07, seguida de LAN US\$82,602 QALY 8.93 y las terapias con mayor puntuación en calidad de vida fueron LAN+ Pasireotida US\$ 164,553 QALY 9.99 y LAN + Pegvisomant US\$232,555 QALY 10.05. Se concluye que la estrategia más rentable es lanreotida Autogel.¹²

Wilson et al. estudió los costes del tratamiento en 53 pacientes en Canadá, los costos anuales promedio fue de C\$8111, el 38% del costo se contribuye a los medicamentos. Los macroadenomas el tratamiento fue más costoso que el tratamiento de los microadenomas (C\$11,425 vs C\$4,442 al año). El tratamiento anual en Canadá cuesta C\$14,7 millones.¹⁷

El tratamiento médico es el que más contribuye a costos totales, sin embargo los costos comórbidos de los pacientes no controlados son más altos que en pacientes controlados.¹⁷

Biermasz y col comparó 4 algoritmos de tratamientos diferentes y su efecto sobre costos directos totales:

Algoritmo 1:

1. Cirugía transesfenoidal
2. SSA en pacientes con acromegalia no controlada posterior a cirugía
3. Pegvisomant/SSA en pacientes no controlados con monoterapia con SSA

Algoritmo 2:

1. Tratamiento primario con SSA
2. Cirugía transesfenoidal en acromegalia no controlada posterior a SSA
3. SSA adyuvante en pacientes con acromegalia no controlada posterior a cirugía

4. Pegvisomant/SSA

Algoritmo 3:

1. Tratamiento primario con SSA
2. Pegvisomant/SSA en pacientes no controlados con monoterapia con SSA
3. Cirugía
4. Pegvisomant/SSA

Algoritmo 4:

1. Cirugía transesfenoidal
2. SSA en pacientes con acromegalia no controlada posterior a cirugía
3. Radioterapia en pacientes no controlados con SSA
4. Pegvisomant en pacientes no controlados con radioterapia

El cálculo de los costos se utilizaron los costos del tratamiento en los países bajos, se calculó una esperanza de vida media de 33 años después del diagnóstico de acromegalia. Con un costo de 43.4 millones de euros para el algoritmo 1, 56.6 millones de euros para el algoritmo 2, 95.2 millones de euros para el algoritmo 3 y 27 millones de euros para el algoritmo 4. Demostrando que entre mayor sea la tasa de éxito quirúrgico, menos serán los costos totales de por vida y el tratamiento médico de primera línea representa mayores costos. Para pacientes con enfermedad persistente la radioterapia representa una alternativa para disminución de costos. Con un control de la enfermedad la misma eficacia del 60% para cirugía y SSA, y se logro control 100% con pegvisomant.¹⁷

Marko et al. Se realizó en Estados Unidos y se centró en pacientes con microadenomas y comparo las siguientes estrategias:

Estrategia 1:

1. Tratamiento primario con cirugía
2. SSA en pacientes con acromegalia no controlada posterior a cirugía
3. Pegvisomant en pacientes no controlados con monoterapia con SSA
4. Pegvisomant/SSA

Estrategia 2:

1. Tratamiento primario con cirugía
2. Radiocirugía estereotáctica en pacientes con acromegalia no controlada posterior a cirugía
3. SSA
4. Pegvisomant

Estrategia 3:

1. Tratamiento primario con SSA
2. Cirugía
3. SSA
4. Pegvisomant

Estrategia 4:

1. Tratamiento primario con SSA
2. Pegvisomant
3. Cirugía
4. Pegvisomant/SSA

Estrategia 5:

1. Tratamiento primario con cirugía
2. Radiocirugía estereotáctica en pacientes con acromegalia no controlada posterior a cirugía
3. Pegvisomant
4. Pegvisomant/SSA

Los costos de por vida para la estrategia 1 due de US\$ 495,156, la estrategia 2 US\$242,789, estrategia 3 US\$ 1,137,506, estrategia 4 US\$1,866,837 y estrategia 5 US\$570,784. Se concluyó que la cirugía y radiocirugía son los procedimiento más rentables. Kimmel et al. incluyó radioterapia convencional y DA como opciones de tratamiento, con costo para intervención quirúrgica inicial de

US\$430,648 y para los paciente SSA inicial US\$899,789 concluyendo que en tumores accesibles la primera opción es la cirugía.³⁰

En 5 estudios se evaluó cirugía primaria frente tratamiento farmacológico preoperatorio, en 3 estudios se determino que la cirugía es más rentable como tratamiento primario y 2 estudios afirmaron que el tratamiento preoperatorio con SSA fue mas rentable. Los costos de SSA preoperatorio US\$6997.5 por año y US\$85,542 para cirugía inicial seguida de tratamiento médico a largo plazo.³⁰

Margusino-Framiñán se realizó en España evaluó tratamiento prequirúrgico con SSA en macroadenomas con mejora de los resultado quirúrgico en centros donde las tasas de curación postquirúrgicas no son altas.³⁰

En América Latina es una región con amplias variaciones en el desarrollo, pobreza, desigualdad de ingresos, alfabetización. Por lo que la guía de práctica regional para el manejo de la acromegalia debe estar adaptada a los recursos disponibles y costos.²³

Costo de los tratamiento en acromegalia en el Instituto Mexicano de Seguridad Social en el Hospital Centro Médico Siglo XXI

En nuestra unidad el protocolo de diagnóstico consiste en una historia y examen físico completos química sanguínea (glucosa sérica, hemoglobina glucosilada (Hb1Ac), función renal y hepática, calcio, hemograma completo y perfil de lípidos), estudio hormonal (IGF-1, GH suprimida con glucosa). Niveles de LH, FSH, prolactina, testosterona, estradiol, TSH y T4L y cortisol sérico), electrocardiograma de reposo y radiografía de tórax.

La colonoscopia generalmente se realiza poco después del diagnóstico y se repite anualmente si el paciente permanece bioquímicamente activo o si se encuentran pólipos en el estudio inicial.

La ecografía de cuello se realiza cuando se palpa un nódulo tiroideo dominante en el examen físico. La ecografía abdominal se realiza de forma rutinaria solo en pacientes tratados con SSA en busca de cálculos biliares. La ecografía se realiza de forma rutinaria en todos los pacientes después del diagnóstico y se repite según sea necesario.

La mayoría de los pacientes son tratados por cirugía transesfenoidal. La terapia farmacológica con SSA, sola o en combinadicon con CBG se usa en el contexto de 1. Después de cirugía fallida; 2. Tratamiento primario a corto plazo en espera de cirugía; 3. Tratamiento primario a largo plazo en pacientes con contraindicación para cirugía o cuyos tumores se localizan dentro del seno cavernoso. El pegvisomant no esta disponible en México.

Costo de medicamentos:

De acuerdo a los datos disponibles del IMSS en 2021 de costos, el tratamiento primario que es la cirugía, tiene un costo de \$40,517, con estudio de anatomía patológica de \$294, el cual requiere servicio de banco de sangre de \$353, consulta de donadores con un costo de \$263. Dependiendo de la lesión y complicaciones intraoperatorias se pueda requerir estancia en la unidad de cuidados intensivos con costo al día de \$44,151; en paciente sin complicaciones la estancia en hospitalización tiene costo de \$9272.

El tratamiento farmacológico como primera línea en pacientes no candidatos a procedimiento quirúrgico o segunda línea en pacientes sin criterios de remisión de la enfermedad postquirúrgica con análogos de somatostatina, en nuestra institución contamos con Acetato de octreotida 20 mg con un costo de \$13,769.37, Acetato de lanreotideo de 90 mg y 120 mg con un costo de \$12,353 y \$14,571.34 respectivamente, con una aplicación de cada 4 a 8 semanas, dependiendo respuesta clínica y bioquímica. Los análogos de dopamina contamos con Cabergolina 0.5 mg el envase con 2 tabletas con un costo de \$160.98.

Tratamiento de tercera línea contamos con radioterapia con un costo de \$2542 para cada sesión de radioterapia convencional y \$35,200 para una sesión de radiocirugía.

Costo de seguimiento:

La consulta de especialidades tiene un costo de \$2309. Al realizar diagnóstico de la enfermedad el paciente al menos es evaluado para tamizaje de complicaciones por los servicios de: Neumología, Cardiología, cirugía de colon y recto. Con un seguimiento por servicio de neurocirugía cada 6 meses, en caso de curación de la enfermedad siendo egresado de su consulta y cada 4 a 6 meses el servicio de Endocrinología por tiempo indefinido.

El diagnóstico y tamizaje de complicaciones incluye estudio de laboratorio clínico \$185 pretratamiento y seguimiento cada 4 a 6 meses; estudios de gabinete como estudio electrodiagnóstico \$799, estudio ultrasonografía (Ecocardiograma transtorácico, de Tiroides) \$571, Colooscopia \$2731 de tamizaje, RNM de cráneo diagnóstico y seguimiento anual \$4,494.

Los pacientes reciben 28 días de incapacidad después de una cirugía hipofisaria o radioterapia convencional y 7 días de incapacidad para radiocirugía.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La acromegalia es una enfermedad sistémica, crónica y progresiva, con mayor incidencia en edad productiva. Actualmente el pronóstico a largo plazo ha mejorado con el refinamiento de las técnicas de cirugía, radiaciones hipofisarias, así como el uso farmacológicas, sin embargo, estos tratamientos son costosos y sin estos la acromegalia activa se asocia a morbilidad y mortalidad aumentada. En la actualidad, a pesar de haber un incremento en el diagnóstico y manejo en tercer nivel, no se cuenta con análisis de costos de la enfermedad en México.

JUSTIFICACIÓN

En la clínica de acromegalia del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, es centro de referencia, en donde se atiende a más de 600 pacientes que son tratados de manera sistemática y que llevan seguimiento periódico de forma estructurada, con estudios de laboratorio y paraclínicos para la detección y tratamiento oportunos de primera línea, permitiendo que se generen y sigan recomendaciones internacionales. Actualmente se conocen y se han publicado los beneficios del tratamiento establecido en las guías sin embargo no se conocen los costos por paciente a nivel institucional de estrategias generadas, esta información nos brinda la posibilidad de mejorar algoritmos locales.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Pregunta principal

¿Cuál es la mediana del costo total de diagnóstico y tratamiento por paciente por año que se atendieron en el HECMNSXXI por acromegalia entre 2016 y 2021?.

HIPÓTESIS

El costo total de diagnóstico y tratamiento por paciente que se atendieron en el HECMNSXXI por acromegalia entre 2016 y 2021 es similar a lo reportado en otros centros de excelencia.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Describir la mediana del costo de diagnóstico y tratamientos de la acromegalia en los pacientes de HECMNSXXI diagnosticados y tratados entre 2016 al 2021

Objetivos secundarios

- Comparar los costos entre pacientes curados versus activos.
- Reportar el número de días de incapacidad por paciente durante este periodo.
- Comparar si los costos de atención son similares otros centros.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

- Por finalidad del estudio: Analítico
- Por maniobra del investigador: Observacional
- De acuerdo con la medición de variables en la secuencia del tiempo: Transversal
- Por la recolección de datos: Retrolectivo
- De acuerdo con la cronología: Retrospectivo
- Por la naturaleza del estudio: Clínico
- Aleatorización: Ninguna.

Universo de trabajo. Pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Clínica de Acromegalia.

Población blanco. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de acromegalia, atendidos en la Clínica de Acromegalia del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el período de 2016 a 2021.

Población de estudio. Pacientes con diagnóstico de acromegalia en seguimiento durante el período de 2016 a 2021

CRITERIOS DEL ESTUDIO

Criterios de selección

- Hombres o mujeres mayores de 18 años
- Diagnóstico de Acromegalia en este hospital durante el período de 2016 a 2021
- Con expediente clínico y hormonal completo.
- Que den su consentimiento informado para la revisión de expediente.

Criterios de no inclusión

- Retirar consentimiento informado.
- Pacientes con expediente clínico y hormonal incompleto.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Tamaño de la muestra

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de acromegalia durante el período de 2016 a 2021, que cumplieron los criterios de inclusión y que no tuvieron criterios de eliminación. Se hizo un muestreo por conveniencia de los casos disponibles, Se obtuvo una muestra de 51 casos.

Tipo de muestreo:

No probabilístico de todos los pacientes que presentaron criterios de elegibilidad. Previa firma de consentimiento informado (anexo1) se obtuvo información del expediente clínico electrónico y físico.

PROCEDIMIENTOS

- 1) Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de acromegalia en el período del 2016 al 2021, con tratamiento establecido, consecutivos que acudan a la consulta externa de clínica de acromegalia en el servicio de endocrinología del HECMNSXXI, que cuenten con expediente clínico y hormonal completo.

- 2) Al término de la consulta, se invitó de forma individual a los pacientes que cumplían criterios de inclusión y no contaban con criterios de no selección.
- 3) Se obtuvieron los datos del expediente clínico, expediente electrónico y hoja de recolección de datos de la clínica de Acromegalia para obtener la información sobre tipo de tratamiento ofrecido, respuesta al tratamiento y el resto de variables (edad, género, tiempo con diagnóstico de acromegalia, tamaño tumoral, tiempo de tratamiento y presencia de comorbilidades) del expediente clínico.

La información necesaria para el presente estudio se obtuvo del expediente electrónico y/o físico en el período del 2016 al 2021. Dicha información fue registrada en un documento de Excel para posterior exportación al programa IBM SPSS Statistics 21.0 para Windows 64 bits y se procedió a su análisis; siempre respetando el principio de confidencialidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística no paramétrica. Las variables cuantitativas se presentaron como medianas (rangos intercuartílicos) por la distribución de la muestra. Las variables cualitativas se presentan como porcentajes o frecuencia; la diferencia entre ellas se analizó mediante chi cuadrada. Para evaluar la diferencia entre variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de Medición	Fuente de información
VARIABLES INDEPENDIENTES					
Diagnóstico Acromegalia	Cuantitativa continua	Niveles de GH basal >1 ug/L, IGF-1 > 1.2 LSN y GH post glucosa nadir >0.4 u/L	GH basal >1 ug/L, IGF-1 > 1.2 LSN y GH post glucosa nadir >0.4 u/L, registrada en expediente clínico y electrónico.	ug/L	Expediente y hojas de seguimiento.
Comorbilidades	Cualitativa dicotómica	Presencia de comorbilidades asociadas con acromegalia	Presencia de comorbilidades asociadas con acromegalia registrada en hoja de seguimiento al momento del estudio	0 Ninguna 1 SAOS 2 Cardiovasculares 3 Alteración metabolismo de la glucosa 4 Alteración metabolismo de lípidos 5 Cáncer	Expediente y hojas de seguimiento
VARIABLES DEPENDIENTES					

Tamaño tumoral basal	Cualitativa dicotómica	Lesión hipofisaria documentada por medio de resonancia magnética: <1 cm= Microadenoma >1 cm= Macroadenoma	Lesión hipofisaria documentada por medio de resonancia magnética: <1 cm= Microadenoma >1 cm= Macroadenoma registrada en hoja de seguimiento al momento del estudio	0 Microadenoma 1 Macroadenoma	Expediente y hojas de seguimiento.
Cirugía	Cualitativa politómica	Resección quirúrgica de lesión hipofisaria por abordaje transesfenoidal microscópico, endoscópico o transcraneal	Resección quirúrgica de lesión hipofisaria transesfenoidal microscópico, endoscópico o transcraneal registrada en hoja de seguimiento al momento del estudio.	0 Endoscópica 1 Transcraneal	Expediente y hojas de seguimiento.
Tratamiento primario	Cualitativa politómica	Recibió tratamiento de primera línea con cirugía, SSA, DA o Radioterapia	Recibió tratamiento pre quirúrgico con cirugía, SSA, DA o radioterapia registrada en hoja de seguimiento al momento del estudio.	0 ninguno 1 cirugía 2 LAR 3 LAN 4 CBG 5 RTX	Expediente y hojas de seguimiento.
Tiempo de tratamiento prequirúrgico	Cualitativa nominal	Por cuanto tiempo estuvo recibiendo tratamiento previo al procedimiento quirúrgico	Por cuanto tiempo estuvo recibiendo tratamiento previo al procedimiento quirúrgico registrada en hoja de seguimiento al momento del estudio.	Meses	Expediente y hojas de seguimiento.
Radioterapia	Cualitativa dicotómica	Paciente recibió tratamiento con radioterapia	Paciente recibió tratamiento con radioterapia registrada en hoja de seguimiento al momento del estudio.	0 No 1 Si	Expediente y hojas de seguimiento.
Tipo de radioterapia	Cualitativa dicotómica	Tipo de radioterapia ofertada	Paciente recibió radioterapia convencional o radiocirugía registrada en hoja de seguimiento al momento del estudio.	0 radioterapia convencional 1 radiocirugía	
Tiempo de seguimiento	Cuantitativa discreta	Tiempo de seguimiento después de tratamiento primario y adyuvante	Tiempo de seguimiento después de tratamiento primario y adyuvante registrada en hoja de seguimiento al momento del estudio.	Meses	Expediente y hojas de seguimiento.

Estado bioquímico en última evaluación	Cualitativa nominal	Última medición de GH e IGF1, para determinar estado bioquímico posterior a tratamiento primario y adyuvante: Curado: GH basal <1 ug/L, IGF-1 < 1.2 LSN y GH post glucosa nadir <0.4 u/L Controlado con tratamiento médico (SSA y/o CBG): GH basal <1 ug/L, IGF-1 < 1.2 LSN Discordante: GH basal >1 ug/L + IGF-1 < 1.2 LSN o GH basal <1 ug/L, IGF-1 > 1.2 LSN y GH post glucosa Activo: GH basal >1 ug/L, IGF-1 > 1.2 LSN	Última medición de GH e IGF1 registrada en hoja de seguimiento al momento del estudio.	0 Curado 1 Controlado con tratamiento médico 2 Discordante 3 Activo	Expediente y hojas de seguimiento.
Estado tumoral en última evaluación	Cualitativa nominal	Estado de lesión hipofisaria en última Resonancia magnética nuclea	Estado de lesión hipofisaria en última Resonancia magnética nuclear registrada en hoja de seguimiento al momento del estudio.	0 Sin tumor 1 Tumor estable 2 Tumor en reducción (< 20% del basal) 3 Tumor en progresión (>20% del basal)	Expediente y hojas de seguimiento.
Días de incapacidad	Cuantitativa discreta	Días otorgados de incapacidad por terapia médica	Día de incapacidad otorgados secundario a cirugía y radioterapia registrada en hoja de seguimiento al momento del estudio.	Días	Expediente y hojas de seguimiento.
VARIABLES DESCRIPTORAS					
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Años cumplidos desde el nacimiento al momento de la captura de datos.	Años	Hoja de datos
Género	Cualitativa Dicotómica	Construcción simbólica que alude al conjunto de atributos socioculturales asignados a las personas a partir del sexo biológico que convierten la diferencia sexual en una desigualdad social entre hombres y mujeres .	Sexo asignado al nacer en documentos legales.	Hombre/mujer	Hoja de datos
Hipogonadismo Central	Cualitativa Dicotómica	Condición definida por la deficiencia de las hormonas	Concentración de testosterona menor a 300 ng /	Si No o esta sustituida adecuadamente	Expediente y hojas de seguimiento.

		sexuales asociada con falla en las hormonas hipofisarias estimulantes de las gónadas (gonadotropinas): hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH).	dL en hombres y de estradiol en suero por debajo de 20 pg / mL en mujeres junto con concentraciones de gonadotropinas bajas o inadecuadamente normales al momento del estudio.	mediante tratamiento específico.	
Hipocortisolismo central	Cualitativa Dicotómica	Condición definida por la deficiencia de secreción de cortisol asociada a la falla de la hormona encargada de estimular su liberación a nivel hipofisario: la adrenocorticotropina (ACTH).	Concentraciones séricas de cortisol matutino menores a 5 µg / dL al momento del estudio.	Si No o esta sustituida adecuadamente mediante tratamiento específico.	Expediente y hojas de seguimiento.
Hipotiroidismo central	Cualitativa Dicotómica	Condición definida por la insuficiente secreción de hormonas tiroideas debido a falla de la hormona encargada de estimular su liberación a nivel hipofisario: Tirotropina (TSH)	Concentraciones de tiroxina libre (T4L) < 0.7 ng / dL en presencia de un nivel de TSH bajo o inapropiadamente normal al momento del estudio.	Si No o esta sustituida adecuadamente mediante tratamiento específico.	Expediente y hojas de seguimiento.
Deficiencia de hormona de crecimiento	Cualitativa Dicotómica	Condición definida por la insuficiente secreción de hormona de crecimiento a nivel hipofisario que se traduce en menor secreción de factor de crecimiento de insulínico tipo 1 (IGF-1).	Concentraciones séricas de IGF-1 por debajo del rango normal por edad y género al momento del estudio.	Si No o esta sustituida adecuadamente mediante tratamiento específico.	Expediente y hojas de seguimiento.

RECURSOS

Equipo multidisciplinario de la Clínica de Acromegalias. Dr. Ernesto Sosa Eroza y Dr. Baldomero González Virla, Endocrinólogos responsable de la Clínica de Acromegalia, experto en evaluación de pacientes con Acromegalia, participa en la atención y seguimiento de los pacientes; junto con la Dra. Claudia Ramírez Rentería, asesora la elección de aquellos que serán incluidos en el estudio, colabora en el análisis estadístico de los datos, la redacción de resultados y el Dr. Moisés Mercado asesora la redacción del informe final. Dra. Keren Sandyn García de la Torre, Médico Residente de Endocrinología se encarga de la invitación a pacientes candidatos a participar en el estudio; se

recabo información del expediente clínico, expediente electrónico, llena hojas de captura y base de datos. Este estudio no requiere de financiamiento.

ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo se apega a los lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki y en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para salud.

Riesgo de la Investigación: de acuerdo a lo establecido en el reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud, título segundo, capítulo I, artículo 17; este estudio se considera como investigación sin riesgo.

Posibles beneficios: Ningún paciente obtendrá beneficio directo de la realización de este estudio.

Balance riesgo/beneficio: el balance se inclina hacia el beneficio, considerando que se obtendrá información relevante sobre la calidad de vida en estos pacientes, no se incrementa el riesgo para el paciente en ningún sentido sólo tiene que responder cuestionarios.

Confidencialidad: Los datos de los participantes y la información relacionada con su privacidad serán codificados por medio de clave numérica durante la realización de la base de datos y no se utilizaron con ningún otro fin más que la identificación del expediente.

Consentimiento informado: debido a que esta investigación se clasifica como sin riesgo, requiere de la obtención de consentimiento informado para la revisión del expediente de los pacientes. El investigador le proporcionará al paciente la carta de consentimiento informado (Anexo 1) previo a la inclusión del participante al estudio durante su evaluación en la consulta externa explicando el propósito del estudio. Exponiéndole la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación.

Conflicto de intereses: no existe conflicto de interés dentro del equipo de colaboradores.

RESULTADOS

Se incluyeron 51 personas con diagnóstico de acromegalia durante el período de 2016 a 2021. La mayoría fueron mujeres (56.9%) con una mediana de edad al diagnóstico de 42 años (RIC 32-56). La mediana de seguimiento fue 3 años (RIC 1-4). Solo el 3.9% el diagnóstico se realizó como tumor incidental.

En cuanto a las comorbilidades valoradas el 23.5% de los casos con prediabetes, 43.1% con diabetes tipo 2, 47.1% con dislipidemia, 31.4% hipertensión arterial sistémica, 15.7% síndrome de apnea obstructiva del sueño y 33.3% asociación de otras neoplasias.

La mediana del inicio de síntomas y el diagnóstico de acromegalia fue 4 años (RIC 1-8).

En los pacientes con alteración de la glucosa el 67% se realizó diagnóstico a la par del diagnóstico de acromegalia, el 24% con alteración durante el primero al cuarto año del diagnóstico de acromegalia. De estos pacientes el 47.7% se encontraban en tratamiento en monoterapia con metformina, 15.9% en terapia oral combinada y el 36.4% sin tratamiento hipoglucemiante oral; el 10.9% se encontraban en tratamiento con insulina. Con mediana de última hemoglobina glucosilada 5.6% (RIC 5.3%-5.9%) en pacientes con prediabetes y 6.4% (RIC 5.7-8.1%) en diabetes tipo 2.

El 25% de los pacientes se realizó diagnóstico de hipertensión arterial al momento del diagnóstico de acromegalia, el 69% con se había diagnosticado entre 1 y 15 años antes, los demás fueron diagnosticados después.

Durante el seguimiento de los pacientes el 75.1% se realizó diagnóstico de dislipidemia; 4% de disfunción diastólica, 4% cardiopatía isquémica, 4% insuficiencia cardíaca y 8% valvulopatía.

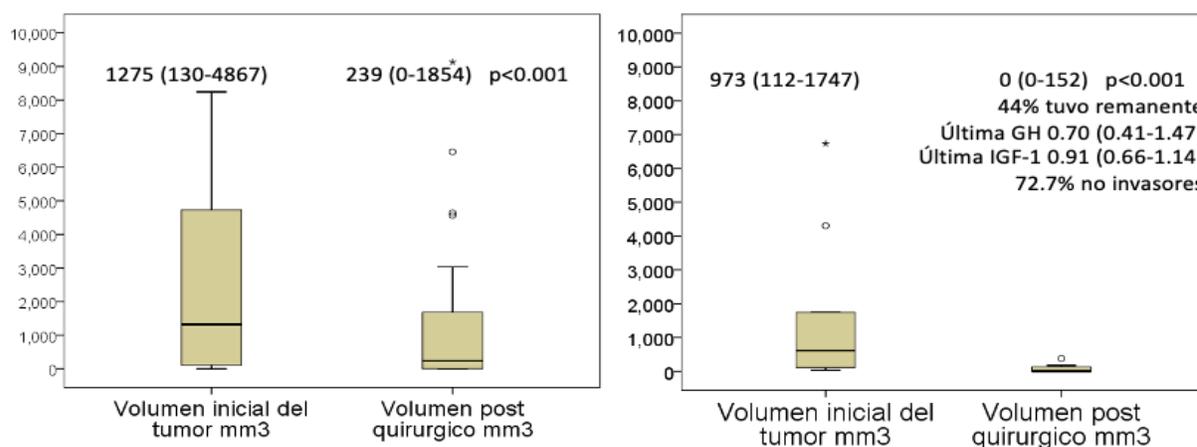
En cuanto a las características de los tumores hipofisarios se encontró que el 74.5% fueron macroadenomas hipofisarios, 13.5% adenomas hipofisarios gigantes (>4 cm en uno o más de los diámetros); con criterios de lesión invasora 35.3%; déficit campimétrico en 31.4% y ninguno presentó criterios de urgencia quirúrgica (apoplejía, hipertensión endocraneana, etc.).

En el perfil hormonal inicial con mediana de GH basal 13 ug/L (RIC 4.9-37.4), GH nadir en la CTOG 10 ug/L (RIC 2.8-28.8), IGF1 index 3.5 LSN (RIC 2.7-4.4); con déficit hormonales basales el 39.2% con hipocortisolismo, 27.5% con hipotiroidismo, 21.6% hipogonadismo, el 7.8% con 3 déficit y el 43.1% sin déficit hormonal.

De las opciones terapéuticas disponibles en nuestra institución el 86.3% de los pacientes se sometieron a procedimiento quirúrgico, el 72.5% SSA, 56.9% DA, 24% RT y el 1.9% sin tratamiento. El 76.5% requirió tratamiento multimodal, con una media de 2.47 opciones terapéuticas.

La cirugía fue el tratamiento de primera línea en 90.9% de los casos y segunda línea 9.1% después del uso de SSA. El abordaje quirúrgico fue transesfenoidal en 81.8% de los casos. El 81.1% con solo una intervención quirúrgica y el 3.9% con requerimiento de una segunda intervención quirúrgica. De las complicaciones evaluadas el 25% presentó diabetes insípida postquirúrgica (11 de los casos en la primera cirugía y 2 de los casos en la segunda cirugía), el 12.5% con criterios de diabetes insípida permanente. El 4.5% con fístula de líquido cefalorraquídeo (2 de los casos en la primera cirugía y 2 de los casos en la segunda cirugía). Solo 3 de los pacientes requirieron atención en la unidad de cuidados intensivos. La mediana de días de hospitalización por cirugía fue de 6 días (RIC 5-7). El 23.3% la cirugía fue el único tratamiento brindado. El volumen tumoral con disminución posterior al tratamiento quirúrgico con $p < 0.001$.

Grafica 1.



Grafica 1. Volumen tumoral en mm³ prequirúrgico y posquirúrgico.

El uso de SSA fue en 37 pacientes, 19 recibió tratamiento prequirúrgico (12 LAR y 7 LAN) y 37 postquirúrgico (18 LAR, 14 LAN y 5 ambos SSA). La dosis inicial de LAR 20 mg la recibió en 24 pacientes de los cuales 4 aumentó de dosis a 40 mg y 4 pacientes cambio a dosis de LAN 120 mg; En 3 pacientes la dosis inicial de LAN 90 mg, con aumento de dosis a 120 mg en 2 pacientes; 10 de los pacientes inició con LAN 120 mg, 1 de los pacientes con cambio a LAR 20 mg. El costo a 5 años de uso de SSA \$282,740 (RIC 133,230-589,169), el costo de LAR \$346,398 (153,215-712,780), LAN \$188,173(74,219- 367,562) y uso de ambos con un costo \$506,274 (141,703-626,181).

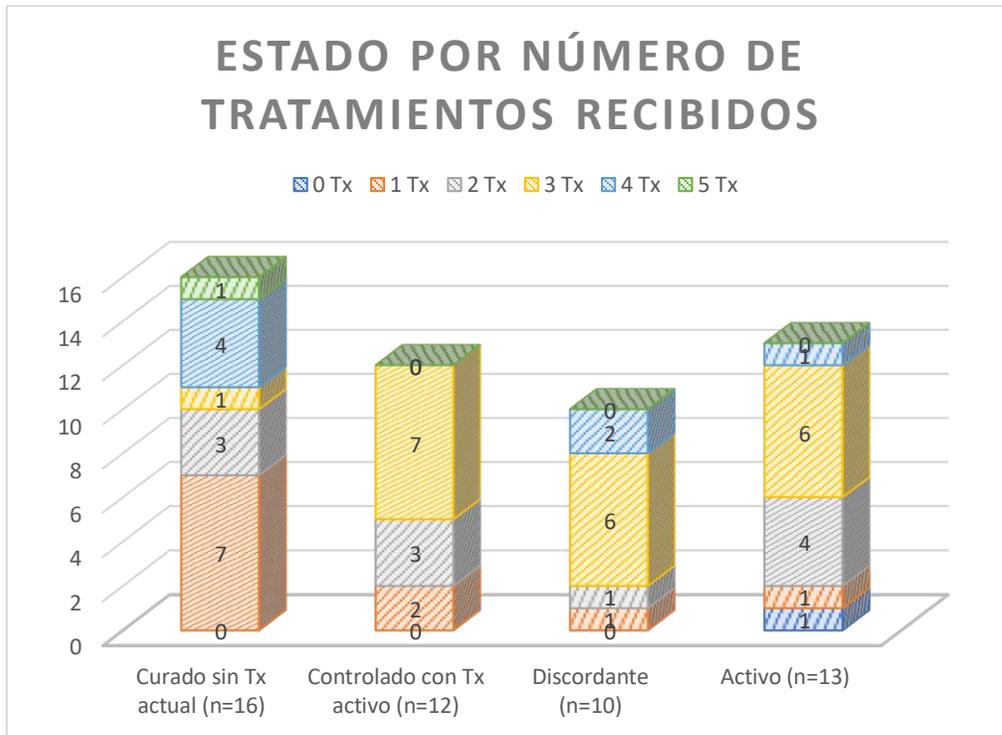
En 29 pacientes requirieron uso de CBG con una dosis 1.5 a 2 mg/semanas, el 40% de los pacientes con uso prequirúrgico durante 2 a 91 meses, 11.5% previo al inicio de SSA durante 2- 8 meses; nunca planeado como tratamiento único primario. El costo de CBG en 5 años \$19,317 (8,693- 40,728) con promedio tabletas año tabla 1.

Año post Dx	# Tabletetas/año	p vs basal
1° año (n=28)	96 (26-144)	----
2° año (n=18)	144 (96-192)	0.003
3° año (n=15)	96 (0-192)	0.307
4° año (n=10)	48 (0-148)	0.607
5° año (n=8)	48 (0-44)	0.893

Tabla 1. Número de tabletetas al año de cabergolina.

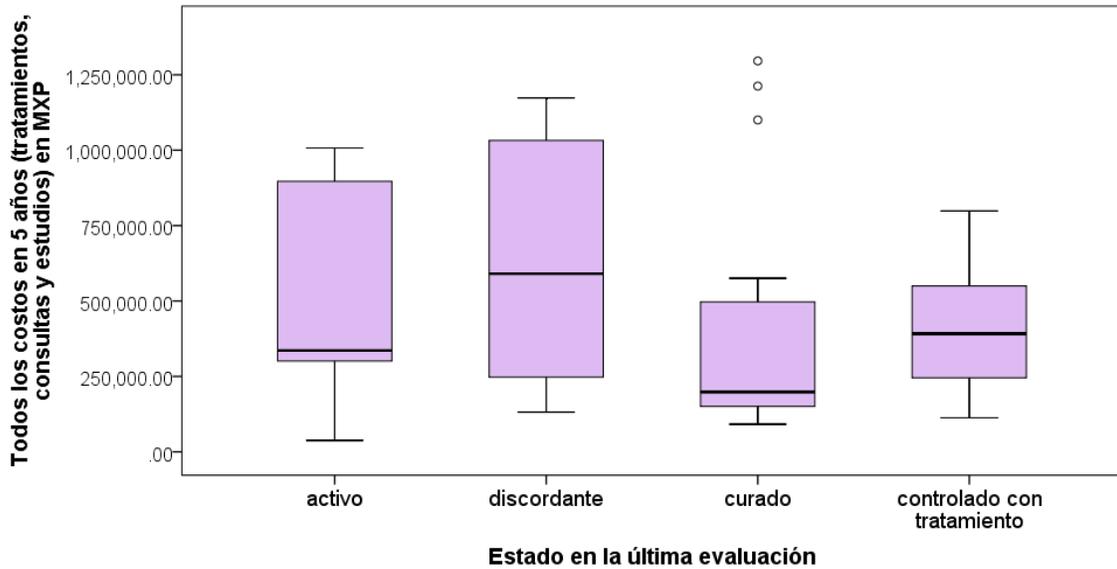
La radioterapia se valoró la radiocirugía que el costo de 1 sesión es de \$39,795 (RIC 39-795-71,176) y la radioterapia convencional cada sesión \$2,542 los pacientes requieren en promedio de 28 sesiones con costo total de \$71,176. El 58.3% fueron mujeres, el 83.3% eran macroadenomas, 50% con criterios de invasión, el 91.7% con cirugía de primera línea, el 100% con uso SSA previamente y el 66.7% uso CBG.

El desenlace del estado de actividad de la enfermedad el 54.9% de los pacientes con GH <1 ug/L e index IFG-1 <1.2 LSN, el 19.6% con discordancia bioquímica y 25.5% con actividad a pesar de tratamiento. La curación sin tratamiento actual las variables estadísticamente significativas fueron niveles GH basal (p= 0.028), tamaño de lesión tumoral (p=0.013) y terapia prequirúrgico con SSA (p=0.005). Grafica 2.

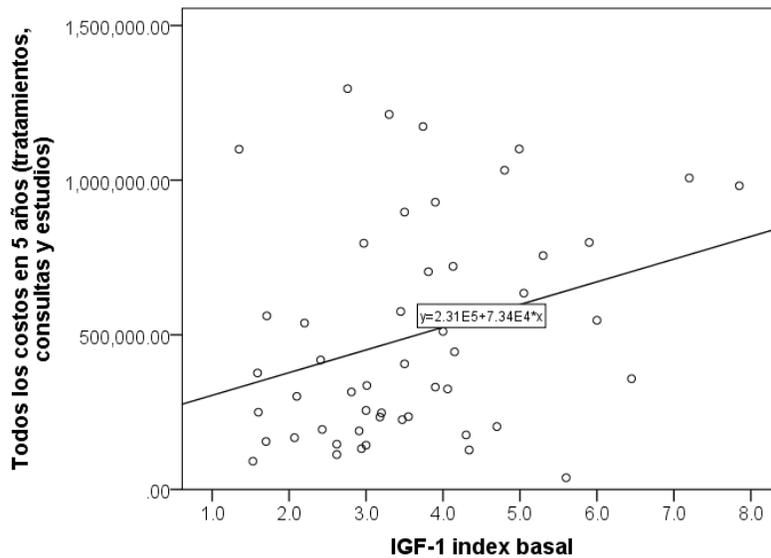


Gráfica 2. Estado de actividad de la enfermedad por número de tratamiento recibidos.

Los costos asistenciales de laboratorios clínicos en 5 años de seguimiento \$4,440 (RIC 2960-5365), resonancia magnética nuclear en 5 años de seguimiento \$13,482 (RIC 13,482- 22,470), consulta de especialidad en tercer nivel de atención en 5 años \$69,270 (RIC 39,253- 106,214). El costo total por paciente en 5 años de \$357,921 (RIC 193,954-756,251). El costo total de los pacientes controlados bioquímica versus pacientes con actividad bioquímica sin significancia estadística ($p=0.088$). Gráfica 3. El costo total a los 5 años se correlaciona con IGF-1 index basal ($p=0.004$). Gráfica 4.



Gráfica 3. Costo total en 5 años (Tratamiento, consulta, laboratorios clínicos y resonancia magnética nuclear) en relación estado bioquímico de la enfermedad.



Gráfica 4. Costo total en 5 años (Tratamiento, consulta, laboratorios clínicos y resonancia magnética nuclear) en relación nivel de IGF-1 index basal.

Durante los meses de la pandemia de COVID los costos asistenciales totales de \$234,000 con disminución en relación a costos previo a la pandemia de \$445,000 ($p=0.016$), secundario a

disminución de consultas; con metas bioquímicas de la enfermedad 56.1% versus 50% ($p=0.739$) y curados 36.6% versus 10% ($p=0.103$).

DISCUSIÓN

El presente estudio fue diseñado para describir mediana del costo del diagnóstico y tratamiento de los pacientes de la clínica de acromegalia entre 2016 al 2021, así como comparar costos curados versus activos bioquímicos, reportar número de días de incapacidad y comparar los costos con otros centros publicados. Nuestros resultados muestran que el costo de atención en los pacientes es menor a lo reportado en países de primer mundo, sin que haya diferencias significativas en los desenlaces finales.

Tras la revisión de la literatura disponible a la fecha, los estudios realizados de análisis de costos del tratamiento de acromegalia son limitados y heterogénea. Orlewska y colaboradores realizaron revisión de 22 artículos sobre el costo beneficio del uso de SSA en el tratamiento de la acromegalia se demostró que los algoritmos con cirugía primaria y SSA secundario de primera generación son las mejores estrategias para el paciente con acromegalia, con un menor costo total de por vida, así mismo se determinó que el uso de LAN tiene la misma eficacia y menor costo que el uso de LAR. En el presente estudio de 51 pacientes, en 16 de los casos se encontraron criterios de curación sin tratamiento actual, 7/16 con cirugía primaria como única terapia, 3/16 con cirugía más SSA, 1/16 con 3 terapias médicas, 4/16 con 4 terapias médicas y 1/16 con 5 terapias médicas disponible; al valorar costos totales en 5 años de los pacientes controlados frente a actividad de la enfermedad no hay significancia estadística ($p=0.088$). El cuanto al costo de SSA se encontró que LAN en 5 años \$188,173 frente LAR en 5 años \$346,398, siendo esta información concordante a otras series, donde LAN representa la opción menos costosa.

Wilson et al. estudió los costes del tratamiento en 53 pacientes en Canadá, los macroadenomas el tratamiento fue más costoso que el tratamiento de los microadenomas (C\$11,425 vs \$C4,442 al año). En nuestro estudio se encontró que el tratamiento es más costoso en relación con IGF1 index basal, sin encontrar diferencia por tamaño tumoral, invasión, GH basal o comorbilidades.

Biermasz y colaboradores comparó 4 algoritmos de tratamientos diferentes y su efecto sobre costos directos totales, con una esperanza de vida de 33 años después del diagnóstico de acromegalia, el algoritmo de cirugía, SSA en pacientes con acromegalia no controlada posterior a cirugía, RT en pacientes no controlados con SSA, PEG en pacientes no controlados con radioterapia siendo la opción menos costosa, representando €27 millones, y el algoritmo más costoso €56.6 millones con SSA primario, cirugía, SSA adyuvante y PEG/SSA. En nuestro estudio con algoritmo cirugía primaria, SSA en pacientes no controlados, DA, RT el costo es de €3535 al año, calculado a 33 años de €116,665; siendo significativamente menos costoso

Marko et al. concluyó que la cirugía y radiocirugía son los procedimientos más rentables. En nuestro estudio se comparó el costo de RT convencional frente a radiocirugía con menor costo esta última.

En relación a costos de salud y la ausencia laboral Yuen y colaboradores documentó un aumento de costos de licencia por enfermedad y discapacidad en pacientes acromegalia que en controles (\$10,395 frente \$1128). Con una media de incapacidad de 9 días frente 0.6 días en el grupo control. En nuestro estudio el 43.1% de los pacientes requirieron incapacidad por cirugía, 11.8% por RT, 11.8% por diferentes procedimientos.

Este estudio tiene varias limitaciones, entre ellas, que no se consideran costos indirectos de la atención de pacientes ni la atención de las comorbilidades, algunas de las cuales se realizan en tercer nivel, aunque si se consideraron todas las valoraciones por especialistas de esta unidad y los estudios de laboratorio solicitados, no se tomaron en cuenta estudios y procedimientos fuera de los establecidos para acromegalia. Otra limitación es que el Instituto no considera los costos individuales de cada estudio y hormona, sino que se considera como un solo procedimiento independientemente del número de estudios y el tipo. Ya que es sabido que estudios de especialidad son más costosos que otros estudios generales, hay un costo diferencial para tercer nivel, sin embargo, no se consideraron los costos individuales por cada hormona, curva y laboratorios adicionales, lo cual subestima el costo real de los laboratorios. Así mismo, el costo institucional de estudios de laboratorio y gabinete no reflejan los costos que hay en otros institutos y mucho menos en atención privada, por lo que no puede compararse el resultado a otras instituciones.

Las ventajas, sin embargo, es que se cuenta con todas las modalidades terapéuticas disponibles en el país para la atención de los pacientes y un equipo multidisciplinario que garantiza el mejor resultado final para los pacientes de acuerdo a sus riesgos y características. Al ser un centro de concentración de pacientes, se refieren casos del centro y sureste del país por lo cual representa a una buena parte de la población de esta zona, siendo que el IMSS es la derechohabiente más importante en cuanto a atención de salud en el país. En el centro se realizan las evaluaciones y procedimientos de manera sistemática, lo cual también garantiza que los resultados dependen de las variables individuales de los pacientes y no de una atención diferencial hacia ellos.

Por último, consideramos que los pacientes que fueron valorados durante la pandemia de COVID-19 tienen aún poco tiempo de seguimiento y por lo tanto los costos acumulados parecen ser menores, se tendrá que dar un seguimiento a 5 años a estos pacientes para hacer una comparación real sobre los cambios que se presentaron en la atención durante esta época y determinar si se requieren ajustes específicos al algoritmo local de manejo.

CONCLUSIONES

En este trabajo se ha analizado el costo del tratamiento de paciente con acromegalia tratados en nuestra institución. Contrario a nuestra hipótesis inicial, en lo que esperábamos costos similares a otros centros, los resultados nos indican que nuestros costos son significativamente menores sin significancia de estrategia terapéutica y sin correlación de costos con la actividad bioquímica de la enfermedad. Sin embargo en nuestro estudio considera solo costos institucionales sin terapias como pegvisomant, lo que refleja que cada institución debe contar con sus algoritmos terapéuticos individualizados de acuerdo a disponibilidad de tratamientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Colao, A., Grasso, L. F. S., Giustina, A., Melmed, S., Chanson, P., Pereira, A. M., & Pivonello, R. (2019). Acromegaly. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1)

²Mercado M. (2016). ¿Por qué la acromegalia es una enfermedad paradigmática?. *Acromegalia: Aspectos básicos, clínicos y traslacionales*. P16-17. Permanyer México.

³ Portocarrero-Ortiz, L. A., Vergara-Lopez, A., Vidrio-Velazquez, M., Uribe-Diaz, A. M., García-Dominguez, A., Reza-Albarrán, A. A., Cuevas-Ramos, D., Melgar, V., Talavera, J., Rivera-Hernandez, A. J., Valencia-Méndez, C. V., Mercado, M., & Mexican Acromegaly Registry Group (2016). The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and Biochemical Characteristics at Diagnosis and Therapeutic Outcomes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(11), 3997–4004.

⁴ Mete, O., & Lopes, M. B. (2017). Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine Pathology*, 28(3), 228–243. doi:10.1007/s12022-017-9498-z

⁵ Cánceres (Basilea). 2020 febrero; 12(2): 514.

⁶ Giustina, A., Barkhoudarian, G., Beckers, A., Ben-Shlomo, A., Biermasz, N., Biller, B., Boguszewski, C., Bolanowski, M., Bollerslev, J., Bonert, V., Bronstein, M. D., Buchfelder, M., Casanueva, F., Chanson, P., Clemmons, D., Fleseriu, M., Formenti, A. M., Freda, P., Gadelha, M., Geer, E., ... Melmed, S. (2020). Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 21(4), 667–678.

⁷ Melgar V. Manifestaciones clínicas de la Acromegalia.(2016). *Acromegalia: Aspectos básicos, clínicos y traslacionales*. Mercado M. P59-66. Permanyer México.

⁸ Coralys Abreu-Rosario , Diego Cadena-Obando , Alma Vergara-López , Ana L. Espinosa de los Monteros-Sánchez. (2021). Tercer Consenso Nacional de Acromegalia: recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.*, 8, 3-21

⁹ Espinosa, E., Ramirez, C., & Mercado, M. (2014). The multimodal treatment of acromegaly: current status and future perspectives. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 14(3), 169–181.

¹⁰ Guinto, G., Abdo, M., Zepeda, E., Aréchiga, N., & Mercado, M. (2012). Acromegaly: role of surgery in the therapeutic armamentarium. *International journal of endocrinology*, 2012, 306094.

- ¹¹ Bollerslev, J., Heck, A. y Olarescu, NC (2019). MANEJO DE LA ENDOCRINA: Manejo individualizado de la acromegalia. *European Journal of Endocrinology* 181, 2, R57-R71
- ¹² Leonart, L. P., Riveros, B. S., Krahn, M. D., & Pontarolo, R. (2020). Pharmacological acromegaly treatment: cost-utility and value of information analysis. *Neuroendocrinology*. doi:10.1159/000507890
- ¹³ Melmed, S., Bronstein, MD, Chanson, P., Klibanski, A., Casanueva, FF, Wass, J., Strasburger, CJ, Luger, A., Clemmons, DR y Giustina, A. (2018). Una declaración de consenso sobre los resultados terapéuticos de la acromegalia. *Reseñas de la naturaleza. Endocrinología* , 14 (9), 552–561.
- ¹⁴ Mercado, M., Abreu, C., Vergara-López, A., González-Virila, B., Espinosa-de-Los-Monteros, A. L., Sosa-Eroza, E., Cadena-Obando, D., Cuevas-Ramos, D., Portocarrero-Ortiz, L. A., Pérez-Reyes, S. P., Mercado-Cherem, A., Ibarra-Salce, R., & Talavera, J. O. (2020). Surgical and Pharmacological Outcomes in Acromegaly: Real-Life Data From the Mexican Acromegaly Registry. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(12), dgaa664.
- ¹⁵ Coopmans, E. C., Postma, M. R., Wolters, T., van Meyel, S., Netea-Maier, R., van Beek, A. P., & Neggers, S. (2021). Predictors for Remission after Transsphenoidal Surgery in Acromegaly: A Dutch Multicenter Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(6), 1783–1792
- ¹⁶ Espinosa-de-los-Monteros, A.L.; Gonzalez, B.; Vargas, G.; Sosa, E. and Mercado, M. (2014) Octreotide LAR treatment of acromegaly in “real life”: Long-term outcome at a tertiary care center. *Pituitary*[Epub ahead of print].
- ¹⁷ Biermasz, N. R., Roelfsema, F., Pereira, A. M., & Romijn, J. A. (2009). Cost-effectiveness of lanreotide Autogel in treatment algorithms of acromegaly. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 9(3), 223–234
- ¹⁸ Sala, E., Carosi, G., Del Sindaco, G., Mungari, R., Cremaschi, A., Serban, A. L., Ronchi, C. L., Ferrante, E., Arosio, M., & Mantovani, G. (2021). Long-term remission of acromegaly after somatostatin analogues withdrawal: a single-centre experience. *Journal of endocrinological investigation*, 44(12), 2593–2599.

- ¹⁹ Kasuki, L., Dalmolin, M. D., Wildenberg, L. E., & Gadelha, M. R. (2018). Treatment escape reduces the effectiveness of cabergoline during long-term treatment of acromegaly in monotherapy or in association with first-generation somatostatin receptor ligands. *Clinical endocrinology*, 88(6), 889–895.
- ²⁰ Giustina, A., Barkhoudarian, G., Beckers, A., Ben-Shlomo, A., Biermasz, N., Biller, B., ... Melmed, S. (2020). Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(4), 667–678. doi:10.1007/s11154-020-09588-z
- ²¹ Bonert, V., Mirocha, J., Carmichael, J., Yuen, K., Araki, T., & Melmed, S. (2020). Cost-Effectiveness and Efficacy of a Novel Combination Regimen in Acromegaly: A Prospective, Randomized Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(9), dgaa444.
- ²² Basavilbaso, N., Ballarino, M. C., Bruera, D., Bruno, O. D., Chervin, A. B., Danilowicz, K., Fainstein-Day, P., Fidalgo, S. G., Frigeri, A., Glerean, M., Guelman, R., Isaac, G., Katz, D. A., Knoblovits, P., Librandi, F., Montes, M. L., Mallea-Gil, M. S., Manavela, M., Mereshian, P., Moncet, D., ... Guitelman, M. (2019). Pegvisomant in acromegaly: a multicenter real-life study in Argentina. *Archives of endocrinology and metabolism*, 63(4), 320–327.
- ²³ Bronstein, M. D., Bruno, O. D., Abreu, A., Mangupli, R., & Mercado, M. (2014). A practical approach to acromegaly management in Latin America. *Pituitary*, 17 Suppl 1(Suppl 1), S30–S35.
- ²⁴ Gheorghiu M. L. (2017). Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly. *Pituitary*, 20(1), 154–168. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0783-5>
- ²⁵ González, B., Vargas, G., Espinosa-de-los-Monteros, A. L., Sosa, E., & Mercado, M. (2011). Efficacy and Safety of Radiotherapy in Acromegaly. *Archives of Medical Research*, 42(1), 48–52.
- ²⁶ Roelfsema, F.; Biermasz, N.R. and Pereira, A.M. (2012) Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary*, 15, 71-83
- ²⁷ Ewa Orlewska, Renata Stępień & Katarzyna Orlewska (2019) Cost-effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 19:1, 15-25

²⁸ Antonio Ribeiro-Oliveira Jr, Richard A. Brook, Kathryn A. Munoz, Ian A. Beren, John D. Whalen, Nathan L. Kleinman & Kevin CJ Yuen (2021) Carga de la acromegalia en los Estados Unidos: mayor utilización de los servicios de salud, ubicación de la atención y costos de la atención, *Journal of Medical Economics*, 24:1, 432-439

²⁹ Yuen, K., Munoz, K. A., Brook, R. A., Beren, I. A., Whalen, J. D., Rohrbacker, N. J., & Ribeiro-Oliveira, A., Jr (2021). Health Benefit Costs and Absenteeism Among Employed Patients With Acromegaly. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 27(10), 1034–1039.

³⁰ Leonart, L. P., Borba, H. H. L., Ferreira, V. L., Riveros, B. S., & Pontarolo, R. (2018). Cost-effectiveness of acromegaly treatments: a systematic review

ANEXO
ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



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

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL PROYECTO: ANÁLISIS DEL COSTO DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ACROMEGALIA TRATADOS EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

LUGAR Y FECHA: Ciudad de México. a ____ de _____ del año _____

NUMERO DE REGISTRO: _____

Usted está siendo invitado a participar en este estudio porque tiene diagnóstico de Acromegalia. Debe leer esta forma antes de aceptar participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

En la clínica de Acromegalia de este hospital atendemos una gran cantidad de pacientes con acromegalia (secreción excesiva de la hormona de crecimiento), a los cuales les damos seguimiento con estudios (de sangre y radiológicos) y valoramos sus síntomas y comorbilidades y se ofrece tratamiento quirúrgico, farmacológico y/o radioterapia de altos costos para cumplir criterios de remisión o control de la enfermedad, con prevención de complicaciones de comorbilidades.

En nuestra población mexicana, no se han realizado estudios donde se analicen costos de tratamiento ofrecidos a los pacientes de acromegalia. Nuestro hospital es sitio de referencia de pacientes con acromegalia y se cuenta con opciones terapéuticas de primera línea.

Por lo que en este estudio se analizara costos en el tratamiento de acromegalia por paciente en nuestra unidad. El análisis de estos datos podrá generar información importante para la toma de decisiones sobre el tratamiento de nuestros pacientes y posibilidad de mejorar algoritmos locales.

PROCEDIMIENTO

Si usted acepta participar, se recabará de su expediente los datos sobre tratamiento ofrecido y respuesta a este. Con estos datos se podrá generar una base de datos donde se analizarán sus datos y del resto de los participantes para posteriormente compararlos, lo que nos dará la oportunidad de obtener información importante sobre su situación clínica, social y psicológica, y asociarla al tratamiento, así como la situación actual de su enfermedad.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

No representa algún riesgo para su salud, ya que se realizará solamente un simple cuestionario y la revisión de su expediente, sin necesidad de tomar muestras de laboratorio agregadas a las que usted ya recibió.

POSIBLES BENEFICIOS

Al participar en este estudio usted tendrá podrá tener un conocimiento de su evolución y nos permitirá conocer los costos de tratamiento por paciente con diagnóstico de acromegalia. Al analizar sus resultados junto con el de otros participantes nos permitirá obtener información que nos ayude a brindar este tratamiento con mayor solidez a personas con la misma enfermedad. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial y usted tendrá conocimiento de los resultados que se obtengan en el análisis final de los datos

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted tiene la garantía de recibir respuesta a cualquier duda y de poder retirar su consentimiento y abandonar el estudio sin que esto afecte la atención médica que usted recibe en el IMSS

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial. Todos los datos que lo puedan identificar se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.

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

Investigador Responsable:

Dra Claudia Ramírez Rentería, matrícula 311370044, Tel: 56276900 Ext 21551.

Endocrinólogo, Maestro en Ciencias. Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP 06700. Correo electrónico: clau.r2000@gmail.com

Ernesto Sosa Eroza, matrícula 11149574, Tel: 56276900 Ext 21551.

Endocrinólogo, Maestro en Ciencias. Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP 06700. Correo electrónico: esosae@yahoo.com.

Se me ha dado tiempo para leer este consentimiento informado en presencia de testigos y me han aclarado las dudas que tenía. Una vez comprendido lo anterior declaro que:

No autorizo que se realice el estudio.

Si autorizo que se realice el estudio.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma de quien solicita el consentimiento informado

Nombre, dirección y parentesco de Testigo

Nombre, dirección y parentesco de Testigo

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: comiteeticainv.imss@gmail.com