



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”

Título:

**“Evaluación de las complicaciones tardías de la diabetes en  
pacientes con acromegalia”**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

**DR. BERNARDO ANTONIO DÍAZ CULEBRO**

TUTOR PRINCIPAL:

**DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS  
SÁNCHEZ**

CO-TUTOR:

**M. EN C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO**



---

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

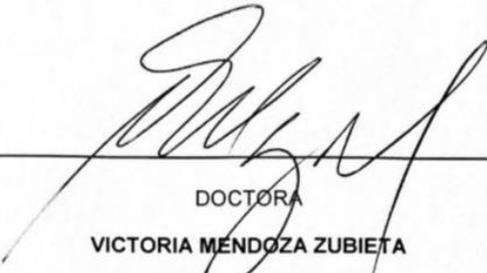


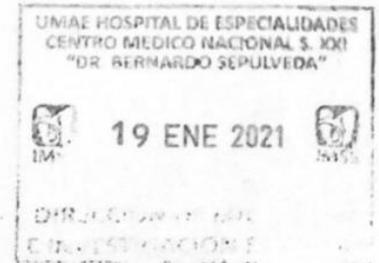
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

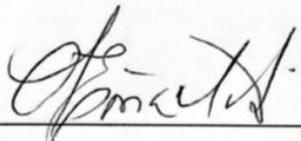
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

  
DOCTORA  
**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



  
DOCTORA  
**GUADALUPE VARGAS ORTEGA**

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

  
DOCTORA  
**ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ**  
TUTOR PRINCIPAL  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

  
MAESTRO EN CIENCIAS  
**ALDO FERRERA HERMOSILLO**  
CO-TUTOR

INVESTIGADOR ADSCRITO A LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES ENDOCRINAS  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**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 CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 03 de agosto de 2020

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

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Evaluación de las complicaciones tardías de la diabetes en pacientes con acromegalia** 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-2020-3601-158

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](#)

**IMSS**  
SEGURIDAD SOCIAL MEXICANA

## **AGRADECIMIENTOS**

*Agradezco de primera instancia a mi madre Isabel Culebro Nucamendi, por su apoyo incondicional en todo momento, además de brindarme siempre su sabiduría, consejos, fortaleza y sobre todo por su amor.*

*Agradezco a mis asesores de tesis, la doctora Ana Laura Espinosa de Los Monteros Sánchez y al doctor Aldo Ferreira Hermosillo, por brindarme su amplia experiencia y conocimiento en el tema desarrollado, además del tiempo que me brindaron y que le brindaron a este trabajo de tesis.*

*Agradezco a mis maestro del servicio de endocrinología del CMN SXXI, por contribuir activamente en mi formación y ser todos modelo de profesional a seguir.*

*Por último, quiero agradecer a Natalia Razo por brindarme este último año un inmenso apoyo lleno de amor tanto en la vida personal como profesional.*

# Índice

RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	17
JUSTIFICACIÓN.....	17
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN: .....	18
HIPÓTESIS.....	18
OBJETIVOS .....	19
TAMAÑO DE LA MUESTRA: .....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO: .....	23
RESULTADOS. ....	29
DISCUSIÓN. ....	35
CONCLUSIONES: .....	39
REFERENCIAS: .....	40
ANEXOS .....	42

## **Resumen**

La acromegalia es una enfermedad ocasionada por el exceso de producción de hormona de crecimiento generada por un adenoma hipofisario. Diferentes series han descrito una alta prevalencia de trastornos del metabolismo de los carbohidratos variando desde estados de prediabetes a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), así como los diferentes mecanismos fisiopatológicos que relacionan el nivel elevado de GH e IGF-1 con las alteraciones en la tolerancia a la glucosa, siendo la resistencia a la insulina el más importante. Sin embargo, hay escasa información de la literatura acerca de las complicaciones tardías de DM2 en pacientes con acromegalia. Algunos pocos estudios refieren mayor prevalencia de retinopatía proliferativa, lo cual se ha asociado a efectos tróficos del IGF-1 sobre el endotelio vascular retinal.

### **Objetivo.**

Describir la prevalencia de complicaciones tardías de DM2 en pacientes con acromegalia, así como los hallazgos de la valoración en retina, nervios periféricos y riñón en pacientes con acromegalia que tuvieran tolerancia normal a la glucosa o prediabetes.

### **Pacientes y métodos.**

Se estudiaron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de acromegalia sin alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, con prediabetes y con DM2, pertenecientes a nuestra clínica de acromegalia. Se registraron los

resultados obtenidos en la curva de tolerancia oral a la glucosa. Se solicitaron perfil de lípidos, determinación de albumina en orina de 24 horas, depuración de creatinina; se calculó la tasa de filtrado glomerular con la fórmula de CKD-EPI; se realizó estudio de neuroconducción de las extremidades superiores e inferiores, así como estudio de fondo de ojo por un oftalmólogo con alta especialidad en retina.

### **Análisis estadístico.**

Se evaluó la normalidad de las variables utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas se describieron como medias con rangos intercuartílicos o promedios con desviación estándar, dependiendo de su distribución. Las variables cualitativas se describieron como frecuencias o porcentajes. Las comparaciones entre grupos de pacientes se realizaron utilizando t de Student o U de Mann Whitney para variables cuantitativas o chi cuadrada para variables cualitativas. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

### **Resultados.**

Se observó la presencia de complicaciones micro y macrovasculares y de dislipidemia en los pacientes acromegálicos independientemente del estado de tolerancia a la glucosa. En los sujetos con tolerancia normal se encontró una prevalencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía del 6.6%, 10% y 18.7% respectivamente; este mismo grupo de pacientes tuvo una frecuencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia mixta y HDL baja del 30%, 30%, 15% y 45% respectivamente, mientras que de hipertensión arterial y de enfermedad cardiovascular del 20% y 11.25%. Los pacientes con prediabetes

tuvieron retinopatía, nefropatía y neuropatía en el 3.2%, 20.5% y 16.6% de los casos, además de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia mixta y HDL bajo en el 5.7%, 45.7%, 11.42% y 45.7% respectivamente ; por otro lado, se observó hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular en el 28% y 5.7% de los casos. Finalmente, en los pacientes con diabetes se observó retinopatía, nefropatía y neuropatía en el 6.25%, 16.6% y 78.5% de los casos. La prevalencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia mixta y HDL bajo en los pacientes con diabetes fue del 56%, 28%, 16% y 52%, mientras que la de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular fue del 44% y 12% respectivamente. No encontramos diferencia estadísticamente significativa al comparar la frecuencia de las complicaciones dependiendo del estado de tolerancia a la glucosa (normal vs prediabetes vs diabetes), excepto en la neuropatía la cual se presentó de manera más frecuente en los pacientes como diabetes que en los pacientes con prediabetes y tolerancia normal a la glucosa ( $p= 0.002$ ).

### **Conclusiones.**

Nuestro estudio muestra la posibilidad de que cierto número de pacientes con acromegalia presenten complicaciones por alteraciones micro y macroangiopáticas tradicionalmente asociadas a la diabetes, independientemente del estado de alteración en la tolerancia a la glucosa, y del estado de actividad o inactividad de la acromegalia. La neuropatía fue la complicación asociada a microangiopatía que más frecuentemente se presentó, siendo significativamente mayor en los pacientes con diabetes. Por otro lado, se observó retinopatía en un número muy bajo de pacientes. La presencia de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes

con acromegalia, incluso en aquellos sin actividad de la enfermedad y/o con tolerancia normal a la glucosa, refuerzan la necesidad de hacer estudios de manera temprana que permitan su identificación, así como de mantener vigilancia de los pacientes a largo plazo de manera periódica.

**Palabras clave:** acromegalia, diabetes mellitus tipo 2, alteración de la glucosa en ayuno, alteración de la tolerancia a glucosa, dislipidemia, retinopatía, neuropatía y retinopatía.

<b>1. Datos de alumno</b>	
Apellido paterno:	Díaz
Apellido materno:	Culebro
Nombre:	Bernardo Antonio
teléfono:	8114966295
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de medicina
Carrera/especialidad	Endocrinología
No. de cuenta	519219504
Correo electrónico	culebro7@hotmail.com
<b>2. Datos de los tutores</b>	
Tutor principal:	<p><b>Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez</b>  <b>Especialista en Endocrinología</b>  <b>Medico adscrito al servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI.</b>  <b>teléfono: 56276900 ext. 21551</b>  <b>E-mail: <a href="mailto:analems@hotmail.com">analems@hotmail.com</a></b></p>
Co-tutor	<p><b>Dr. Aldo Ferreira Hermosillo</b>  <b>Especialista en endocrinología</b>  <b>Maestro en Ciencias Médicas, UNAM.</b>  Investigador adscrito a la unidad de investigación en enfermedades endocrinas, <b>Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI</b>  <b>Telefono: 56276900 ext. 21551</b>  <b>E-mail: <a href="mailto:aldo.nagisa@gmail.com">aldo.nagisa@gmail.com</a></b></p>
<b>3. Datos de la tesis</b>	
Título	<b>Evaluación de las complicaciones tardías de la diabetes en pacientes con acromegalia</b>
Número de páginas	<b>45 páginas</b>
Año	<b>2021</b>
Número de registro	<b>R-2020-3601-158</b>

## **Evaluación de las complicaciones tardías de la diabetes en pacientes con acromegalia**

### **Marco teórico.**

La acromegalia es una enfermedad con una prevalencia de 34 a 137 casos por millón de personas<sup>1</sup>, es ocasionada por un exceso en la producción de hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), en la mayoría de los casos debido a la presencia de un tumor hipofisario. El cuadro clínico se caracteriza por la presentación de cefalea, alteraciones del campo visual, aumento del grosor de los tejidos blandos y piel, engrosamiento de regiones acrales, hiperhidrosis, acantosis nigricans, macroglosia, alteraciones del sueño, maloclusión mandibular, artralgias, artritis, disminución de la libido, impotencia, alteraciones menstruales<sup>2</sup>, además de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de los carbohidratos.

La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de alteraciones tempranas del metabolismo de los carbohidratos (alteración de la glucosa en ayuno e intolerancia a la glucosa) reportada en las diferentes series varía dependiendo de la población estudiada y de los criterios diagnósticos utilizados<sup>3</sup>. La incidencia de estos tres tipos de trastornos en el metabolismo de carbohidratos (DM2, alteración de la glucosa en ayuno e intolerancia a la glucosa) es mayor en pacientes con acromegalia que en la población de alto riesgo de desarrollar DM2 o estados de prediabetes.

Se ha descrito una prevalencia de alteración de la glucosa en ayuno en los pacientes con acromegalia que varía de 6 a 45%, y de intolerancia a la glucosa de

7 a 22%, mientras que diabetes mellitus se reporta en 16 a 56% de los casos. Por otro lado, la prevalencia de acromegalia no diagnosticada en pacientes diabéticos es muy baja, reportada en aproximadamente de 0.6-3% de los casos<sup>1</sup>.

En un estudio realizado en nuestro centro en pacientes con acromegalia observamos una prevalencia de alteración de la glucosa en ayuno, intolerancia a la glucosa oral y diabetes mellitus de 8.9%, 31.6% y 31.9% respectivamente<sup>4</sup>.

En un estudio de 51 pacientes con acromegalia publicado en 2014, Dreval y asociados<sup>5</sup> encontraron una prevalencia de DM2 en 52.5% de los casos. Los pacientes con DM2 eran de mayor edad, más obesos y tenían mayor tiempo de evolución de la enfermedad, así como mayores niveles de IGF-1 en comparación con los pacientes con acromegalia normoglucémicos. En otros estudios la aparición de DM2 se ha asociado a edad avanzada, índice de masa corporal (IMC) alto, historia familiar de diabetes e hipertensión arterial sistémica<sup>6</sup>. En cuanto a la relación respecto al género, hay registros que muestran mayor prevalencia de DM2 en acromegalia en las mujeres. Por otro lado, también se ha observado que las mujeres con acromegalia tienen mayores índices de HOMA-IR (homeostatic model of assessment of insulin resistance), menor sensibilidad a la insulina, mayor disfunción adiposa visceral y mayor frecuencia en la presentación de las características de síndrome metabólico en comparación con los hombres, independientemente de los valores de GH e IGF-1<sup>1</sup>.

Respecto a los niveles de GH e IGF-1, algunos estudios han mostrado que los niveles más altos de GH se asociaron con un incremento en la prevalencia de DM2, mientras que, en otros, los niveles más altos de IGF-1 mostraron un mayor riesgo

de desarrollar diabetes<sup>1</sup>. En términos generales se considera que las concentraciones de IGF-1 son más predictivas del grado de resistencia a la insulina en acromegalia que los niveles de GH, ya que representan una medida integrada del exceso de GH y provee un mejor marcador de la actividad de la enfermedad y daño al órgano blanco<sup>3</sup>.

En nuestro centro, encontramos que la presencia de DM2 tuvo una asociación significativa con tener mayor edad, la presencia de macroadenoma, la duración de la enfermedad y con niveles de GH basal de > 30 µg/dl; la proporción de mujeres fue significativamente mayor en el grupo de DM2 (74%) y de los que tuvieron alteración de la tolerancia a la glucosa (68%). No hubo diferencias entre grupos en cuanto antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus, deficiencias hormonales hipofisarias ni la presencia de sobrepeso<sup>4</sup>.

El proceso fisiopatológico por el cual los pacientes con acromegalia tienen alteraciones tempranas del metabolismo de carbohidratos y DM está bien descrito. Se conoce que la GH juega un rol fisiológico en el metabolismo de la glucosa, al inducir la gluconeogénesis, glucogenólisis y lipólisis, así como al inhibir la supresión de la gluconeogénesis inducida por insulina<sup>1</sup>. Por otro lado, el exceso de GH promueve la resistencia a la insulina en el hígado y en tejidos periféricos. Uno de los principales mecanismos por el que la GH ocasiona resistencia a la insulina es a través del aumento de la lipólisis, que incrementa la disponibilidad de los ácidos grasos para competir con la glucosa como sustrato, disminuyendo la utilización de glucosa en el músculo, de ahí que la resistencia a la insulina sea el mecanismo fisiopatológico más importante para el desarrollo de hiperglucemia<sup>3</sup>.

Por otro lado, se han descrito también como causantes de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, ciertas alteraciones en los mecanismos posreceptor de la insulina, como el bloqueo directo de los mediadores del señalamiento de insulina. Del Rincón y asociados<sup>7</sup> mostraron que la GH regula a la baja la expresión de la proteína p85 $\alpha$ , que es un modulador de la señalización mediado por insulina, así como la supresión de la actividad de fosfatidil inositol 3 cinasa (PI-3 cinasa) asociada al sustrato del receptor de insulina tipo 1, IRS-1.

En un estudio reciente, Sigh y asociados<sup>8</sup> reportaron que los índices de sensibilidad a insulina están reducidos en pacientes con acromegalia independientemente de la presencia de hiperglicemia mientras que los índices de función de la célula beta son significativamente más bajos en los que tienen hiperglicemia, lo que evidencia que la función residual de las células  $\beta$  pancreáticas determina el estado glucémico de pacientes con acromegalia, ya que independientemente de su estado glucémico, poseen el mismo grado de resistencia a la insulina.

Hasta donde sabemos, existe escasa información en la literatura sobre la frecuencia de las complicaciones microvasculares asociadas a DM2 en pacientes con acromegalia. Algunos datos actuales sugieren un aumento en la incidencia de retinopatía diabética proliferativa en acromegalia. Wu y Chen<sup>9</sup> compararon la presencia de retinopatía en pacientes con acromegalia (con y sin DM2) contra pacientes con DM2 sin acromegalia, encontrando una incidencia de retinopatía proliferativa en 9.3% de pacientes con acromegalia (todos los pacientes con retinopatía proliferativa tenían DM2 o intolerancia a los carbohidratos) y de 9.3% de pacientes con DM2, así como ausencia de retinopatía no proliferativa en pacientes

con acromegalia, sugiriendo que los efectos patogénicos de IGF-1 en la neovascularización, así como en la modulación de la función de células endoteliales de retina precursoras, aumenta la respuesta angiogénica a la hipoxia retinal. Se teoriza que IGF-1 puede acelerar la progresión de retinopatía no proliferativa a proliferativa, acortando la fase no proliferativa. En su estudio, Azzoug y asociados<sup>10</sup> encontraron una prevalencia de 12.5% de retinopatía en pacientes con acromegalia y DM2, a los cuales estudiaron mediante fundoscopia. En este estudio no se encontró correlación con la edad al diagnóstico, los niveles de GH, la duración de la diabetes o la historia familiar de diabetes, sin embargo, sí encontraron una relación entre el pobre control glucémico y la presencia de retinopatía. Estos resultados concuerdan con un estudio realizado en 1981 por Amemiya y asociados<sup>11</sup> que incluyó 10 pacientes y en el que se observó que 3 tenían retinopatía diabética (2 de ellos con historia familiar DM2) la cual fue de severidad leve a moderada, sin encontrar relación de la edad ni la duración de acromegalia con la presencia de retinopatía. Por otro lado, Ballintine y asociados<sup>12</sup> encontraron una incidencia marcadamente más baja de retinopatía diabética, ya que de 44 pacientes estudiados mediante angiografía por fluorescencia y fundoscopia, solo se encontró retinopatía en 1 paciente (2.2%). Poco se ha estudiado de la nefropatía en pacientes con acromegalia, Baldelli y asociados<sup>13</sup> en 2008 reportaron una prevalencia de microalbuminuria en 74 pacientes estudiados de 54%, la cual fue mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o prediabetes y encontraron que el predictor más importante de microalbuminuria fue el índice de sensibilidad a insulina. En 2010 Auriemma y asociados<sup>14</sup>, reportaron una serie de 30 pacientes acromegálicos contra un grupo control, encontrando las siguientes diferencias: los pacientes con

acromegalia tenían mayor tasa de filtrado glomerular, calcio y fosforo urinario, microalbuminuria, diámetro transverso y longitudinal del riñón contra control y menor fracción de excreción de sodio (FeNa) y fracción de excreción de potasio (FeK), además encontraron que al comparar los pacientes con enfermedad inactiva contra enfermedad activa solo disminuyeron el calcio y fosforo urinario y la microalbuminuria, sin cambios en los otros parámetros. Escasa o prácticamente nula también es la información de neuropatía en pacientes con acromegalia y diabetes mellitus tipo 2, en 1974 Low y asociados<sup>15</sup>, reportaron 11 pacientes con acromegalia, 75% con diabetes mellitus tipo 2, 72% de ellos tuvieron neuropatía del nervio mediano, cubital o poplíteo lateral; Jamal y asociados<sup>16</sup> en 1987, reportaron una prevalencia de neuropatía del 60% en 24 pacientes independientemente de su glucosa.

En nuestro centro contamos con una “Clínica de Acromegalia” en la que los pacientes son diagnosticados, tratados y seguidos de acuerdo con los protocolos establecidos de manera multidisciplinaria, lo cual nos ha permitido estudiar diferentes aspectos de esta enfermedad, incluyendo algunos relacionados con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. Consideramos importante conocer la frecuencia con que se presentan las complicaciones tardías en nuestros pacientes con diabetes y acromegalia.

## **Planteamiento del problema**

La acromegalia es una enfermedad con una prevalencia de 34 a 137 casos por 1 millón de personas, en la que se presentan de manera frecuente alteraciones del metabolismo de los carbohidratos asociadas a los altos niveles de GH e IGF-1, con una prevalencia de DM2 del 30 al 45 % de los casos.

A pesar de que es bien conocida la relación entre DM2 y complicaciones microvasculares en retina, nervios y riñones, así como con complicaciones macrovasculares, no existe suficiente información en la literatura acerca de la prevalencia ni la severidad de estas complicaciones en pacientes con acromegalia y DM2, limitándose tan solo a unos cuantos estudios de retinopatía diabética que incluyen un número muy reducido de pacientes.

En nuestro centro contamos con la posibilidad de evaluar las complicaciones tardías asociadas a diabetes en pacientes con acromegalia debido a que es sitio de referencia de pacientes con esta enfermedad. Por otro lado, no existen estudios previos realizados en nuestro país por lo que consideramos importante llevar a cabo esta investigación.

## **Justificación**

En consideración de que no existe información en la literatura de la frecuencia y severidad de las complicaciones microvasculares en pacientes con acromegalia y DM2, se requieren estudios para conocer de qué manera pueden modificar el estado clínico y el grado de morbi-mortalidad que generan a los derechohabientes. Al contar con esta información podríamos mejorar los protocolos de abordaje de las comorbilidades al diagnóstico de la enfermedad y durante el seguimiento de

pacientes, con la finalidad de mejorar la calidad de vida y prolongar los años productivos de nuestros derechohabientes y en todo paciente con acromegalia.

### **Preguntas de investigación:**

1. ¿Cuál es la prevalencia y severidad de las complicaciones tardías de la DM2 en pacientes con acromegalia?
  
2. ¿Cuáles son las diferencias en los hallazgos de la valoración oftalmológica, renal y neurológica en los pacientes acromegálicos con metabolismo de carbohidratos normal, con prediabetes y con DM2?
  
3. ¿Cuáles son las diferencias en la frecuencia de hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica entre los pacientes acromegálicos con metabolismo de carbohidratos normal, con prediabetes y con DM2?

### **Hipótesis**

- 1) La prevalencia y severidad de las complicaciones tardías de la diabetes en pacientes con acromegalia y DM2 son mayores que la población general con DM2 sin acromegalia.
  
- 2) Existe diferencia en los hallazgos de la valoración oftalmológica, renal y neurológica entre los pacientes acromegálicos con metabolismo de carbohidratos normal, con prediabetes y con DM2.

- 3) Existen diferencias en la frecuencia de hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica entre los pacientes acromegálicos con metabolismo de carbohidratos normal y con DM2.
  
- 4) Los hallazgos de la valoración oftalmológica, renal y neurológica y la prevalencia de hipertensión, dislipidemia y enfermedad arterial se relacionan con la variabilidad glucémica en los pacientes acromegálicos con metabolismo de carbohidratos normal y con DM2.

### **Objetivos**

- 1) Conocer la prevalencia y severidad de las complicaciones tardías en pacientes con acromegalia y DM2 y compararla con la prevalencia de complicaciones en pacientes con DM2 sin acromegalia.
  
- 2) Establecer si existen diferencias en los hallazgos de la valoración oftalmológica, renal y neurológica entre los pacientes acromegálicos con metabolismo de carbohidratos normal, con prediabetes y con DM2.
  
- 3) Identificar si existen diferencias en la frecuencia de hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica entre los pacientes acromegálicos con metabolismo de carbohidratos normal, con prediabetes y con DM2.

## **Pacientes y métodos**

**Tipo de estudio:** retroproyectivo, analítico, transversal.

**Población de estudio:** pacientes con acromegalia sin alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, con prediabetes y con DM2.

o **Universo de estudio:** pacientes con acromegalia pertenecientes a la clínica de acromegalia de CMN SXXI.

o **Periodo de estudio:** de julio del 2020 a septiembre de 2020.

o **Lugar de estudio:** Clínica de acromegalia de endocrinología de HESP Siglo XXI, Ciudad de México, México.

### **Diseño del estudio:**

- Se incluyeron 52 pacientes acromegálicos con diabetes, 52 acromegálicos sin alteraciones en metabolismo de carbohidratos y 52 acromegálicos con prediabetes que acudieron a consulta de la clínica de acromegalia .
- En consulta se solicitó perfil de lípidos, creatinina, depuración de creatinina, proteínas en orina de 24 horas, GH, IGF-1, HbA1c y estudios de neuroconducción de extremidades superiores e inferiores.
- Se determinó la presencia o ausencia de nefropatía tomando en cuenta la albuminuria en 24 horas, la tasa de filtrado glomerular media en la recolección de orina de 24 horas y calculada con creatinina sérica mediante la fórmula de CKD-EPI. Corroboramos que la recolección de orina de 24 horas era adecuada calculando el total creatinina eliminada en 24 horas y

comparándola con los valores normales según el sexo del paciente. Fueron considerados como portadores de nefropatía si contaban con alguno de los siguientes criterios: presencia de micro o macroalbuminuria, ya sea por determinación de albumina en la orina de 24 horas o por la relación albumina/creatinina en una muestra de orina, si tenían una tasa de filtrado glomerular medida o calculada  $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  o  $>125 \text{ ml/min/1.73m}^2$ .

- Se determinó la presencia o ausencia de retinopatía mediante la valoración de fondo de ojo por oftalmólogos del hospital con oftalmoscopio indirecto marca Keeler, modelo Vantage plus, con lupa de 20 dioptrías marca Ocular modelo MxAC.

- Se determinó la presencia o ausencia de neuropatía periférica de acuerdo con la interpretación de los estudios de neuroconducción de extremidades superiores e inferiores con electromiógrafo de 4 canales, marca Nicolet modelo Viking IVD.

- Se determinó la presencia o ausencia de dislipidemia de acuerdo con la interpretación del perfil de lípidos, tomando los siguientes valores como positivos para dislipidemia: colesterol LDL  $>130 \text{ mg/dl}$  en pacientes sin diabetes y  $>100 \text{ mg/dl}$  en pacientes con diabetes, triglicéridos  $>150 \text{ mg/dl}$ , colesterol HDL en mujeres  $<50 \text{ mg/dl}$  y en hombres  $<40 \text{ mg/dl}$ .

- Se determinó la presencia o ausencia de hipertensión arterial sistémica, enfermedad arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca y enfermedad cerebrovascular de acuerdo con los datos obtenidos de la revisión del expediente clínico.

- Se comparó la prevalencia y severidad de las complicaciones tardías de los pacientes con acromegalia y diabetes con los resultados de la evaluación en los pacientes acromegálicos sin diabetes y con prediabetes.

**Criterios de inclusión:**

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de acromegalia.

Pacientes pertenecientes a la clínica de acromegalia de CMN SXXI.

**Criterios de no inclusión:**

Pacientes que radicaron fuera de la Ciudad de México.

Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

**Criterios de eliminación:**

Pacientes que no acudieron a valoración por oftalmología, o a los estudios de gabinete solicitados.

**Tamaño de la muestra:**

Considerando que la prevalencia de DM2 y de intolerancia a la glucosa (el método más útil para detección de prediabetes) en nuestro centro fue de 32% (para ambos), en una población finita de 500 pacientes con acromegalia<sup>4</sup>, se realizó el cálculo del tamaño de la muestra utilizando la fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha} \times p_0 \times q_0}{d^2}$$

Donde:

$Z_{\alpha} = 1.96$  (valor de confianza para  $\alpha = 0.05$ )

$$p_0 = 0.32$$

$$q_0 = 0.68$$

$$d^2 = 10\%$$

n = 43 pacientes; considerando una pérdida de 20% (en caso de pacientes que no acudan a las valoraciones necesarias), la n final es de 52 pacientes.

### **Muestreo**

Se realizó un muestreo por conveniencia de casos consecutivos.

### **Análisis estadístico:**

Se evaluó la normalidad de las variables utilizando la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas se describieron como medianas con rangos intercuartílicos o promedios con desviación estándar, dependiendo de su distribución. Las variables cualitativas se describieron como frecuencias o porcentajes. Para la evaluación de la asociación entre las variables de interés con el estado de metabolismo de carbohidratos (normal, prediabetes o diabetes), se utilizó la prueba de regresión logística. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

### **Experiencia del grupo y participación.**

El Dr. Bernardo Díaz autor de la tesis de especialidad se encuentra finalizando el curso de especialización en el servicio de endocrinología y cuenta con la capacidad para realizar la recolección de datos . La Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros fue la encargada de la elaboración del protocolo de investigación y la valoración de su adecuada ejecución. El Dr. Sergio Aguilar es un neurólogo experto en la realización e interpretación de los estudios de neuroconducción. La Dra. Alba Huerta

es oftalmóloga experta en la realización e interpretación de los estudios de fondo de ojo. El Dr. Aldo Ferreira es endocrinólogo y maestro en ciencias médicas y se encargó del análisis de la información y asesoría metodológica.

### Definición de variables:

Variable	Tipo	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa discreta	Razón	Años cumplidos desde nacimiento	Años cumplidos desde el nacimiento al momento de la captura de datos	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Sexo asignado al nacer en documentos legales	Sexo asignado al nacer en documentos legales	Hombre/Mujer
IMC	Cuantitativa continua	Razón	Relación entre la masa y la talla de la persona	Resultado de la relación peso en kilogramos entre talla en metros cuadrados	Peso (kg) / talla (m) 2
Peso	Cuantitativa continua	Razón	Medida de la fuerza que ejerce el cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo	Medición en kilogramos en balanza	Kilogramos
Talla	Cuantitativa continua	Razón	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo	Medición en metros mediante tallímetro/balanza, de la planta de los pies al vértice del cráneo	Metros
DM2	Cualitativa	Nominal dicotómica	Glucosa sérica en ayuno $\geq 126$ mg/dl, glucosa sérica $\geq 200$ mg/dl 2 horas posterior a ingerir 75 mg de glucosa, hemoglobina glucosilada $\geq 6.4$ %, determinación aleatoria de glucosa sérica $> 200$ mg/dl en presencia de poliuria, polidipsia, polifagia.	Glucosa sérica en ayuno $\geq 126$ mg/dl, glucosa sérica $\geq 200$ mg/dl 2 horas posterior a ingerir 75 mg de glucosa, hemoglobina glucosilada $\geq 6.4$ %, determinación aleatoria de glucosa sérica $\geq 200$ mg/dl en presencia de poliuria, polidipsia, polifagia.	Si/No
Tiempo de diagnóstico de DM	Cuantitativa discreta	Razón	Años transcurridos desde el diagnósticos de DM	Años transcurridos desde el diagnósticos de DM al momento del estudio	Años
Insulina					
Tipo de insulina	Cualitativa	Nominal	Hormona secretada por las células beta pancreáticas	Tipo de insulina utilizada por el	1. Basal: (NPH/glargina)

				paciente al momento del estudio	2. Insulina prandial: rápida/lispro
Metformina	Cualitativa	Nominal dicotómica	Fármaco que mejora la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos	Uso de metformina al momento del estudio	Si/no
Sulfonilurea	Cualitativa	Nominal dicotómica	Fármaco secretagogo de insulina	Uso de sulfonilurea al momento del estudio	Si/no
Coficiente de variación	Cuantitativa continua	Razón	Relación entre DR y el valor absoluta de la media aritmética de la glicemia o índice J	Relación entre DE y el valor absoluto de la media aritmética de la glicemia o índice J	%
Retinopatía no diabética proliferativa	Cualitativa	Nominal dicotómica	Daño microangiopático de la retina y ausencia de neoformación de vasos en pacientes con diabetes mellitus.	Presencia de microaneurismas, hemorragia, exudados blandos, hemorragia venosa, anomalías microvasculares intraretinianas al momento de la exploración de fondo de ojo	Si/No
Retinopatía diabética proliferativa	Cualitativa	Nominal dicotómica	Daño microangiopático de la retina con neoformación de vasos en pacientes con diabetes mellitus.	Presencia de neovascularización, hemorragia vítrea o prerretinal al momento de la exploración de fondo de ojo	Si/No
Neuropatía diabética	Cualitativa	Nominal dicotómica	Perdida de la función de fibras nerviosas ocasionada por hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus.	Daño axonal o desmielinizante en fibras sensitiva y/o motoras encontrados en estudios de neuroconducción de miembros torácicos o pélvicos	Si/No
Nefropatía diabética	Cualitativa	Nominal dicotómica	Síndrome caracterizado por la presencia de cantidades patológicas de excreción urinaria de albumina, lesiones glomerulares y disminución de la tasa de filtrado glomerular en pacientes con diabetes mellitus.	Ratio albumina creatinina $\geq 30$ mg/g o tasa de filtrado glomerular calculada por CKD EPI $\leq 60$ ml/min/1.72m <sup>2</sup> o $\geq 125$ ml/min/1.72 m <sup>2</sup> . Formula de CKD-EPI: TFG: $141 \times (\text{mínimo de creatinina sérica}/k \text{ o } 1) \times (\text{máximo de creatinina sérica}/k \text{ o } 1)$ $1.209 \times 0.993$ (edad) $\times 1.1018$ (en caso de ser mujer) k = 0.7 si es mujer o 0.9 si es hombre	Si/No

Dislipidemia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Alteración en la concentración sérica de triglicéridos, colesterol LDL o HDL	Triglicéridos >150 mg/dl o colesterol HDL <40 mg/dl en hombres o <50 mg/dl en mujeres o colesterol LDL $\geq$ 100 mg/dl o pacientes con uso de algún fármaco hipolipemiente.	Si/No
Acromegalia activa	Cualitativa	Nominal dicotómica	GH >1.0 o índice de IGF-1 >1.2 (índice resultante de dividir la concentración de IGF-1 sérica del paciente sobre el valor que marca el límite superior normal para edad y sexo).	Niveles séricos de GH >1.0 $\mu$ g/L o índice de IGF-1 >1.2	Si/No
Prediabetes	Cualitativa	Nominal dicotómica	Estado del metabolismo de los carbohidratos, en el cual hay un aumento de riesgo de progresar a diabetes mellitus tipo 2, bioquímicamente se define como glucosa en ayuno de 100 a 125 mg/dl, glucosa sérica de 140 a 199 mg/dl 2 horas posterior a ingerir 75 mg de glucosa, hemoglobina glucosilada de 5.7 a 6.4%.	Glucosa en ayuno de 100 a 125 mg/dl, glucosa sérica de 140 a 199 mg/dl 2 horas posterior a ingerir 75 mg de glucosa, hemoglobina glucosilada de 5.7 a 6.4%.	Si/No.

### Consideraciones éticas:

- **Riesgo de la investigación:** Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio confirió un riesgo mínimo a los participantes (Artículo 17).
- **Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto:** Los pacientes no se vieron beneficiados de forma directa. En cuanto a la utilidad del estudio, se pudo identificar la prevalencia de las

complicaciones microvasculares en los pacientes con acromegalia y una vez identificadas, recibieron el tratamiento necesario.

- **Confidencialidad:** Se otorgó la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales y se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

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

- **Forma de selección de participante:** Se incluyeron a los pacientes de la consulta externa que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y autorizaron su inclusión al estudio mediante la carta de consentimiento informado.

## **Recursos humanos y financieros.**

### **Recursos humanos.**

Un médico adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS y un médico residente de cuarto año de endocrinología del mismo hospital. Un médico adscrito al servicio de Neurofisiología y un médico adscrito al servicio de Oftalmología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS. Para el análisis estadístico y diseño

metodológico, un investigador asociado a la Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas.

### **Materiales y equipo.**

Expedientes clínicos y material de oficina, hoja de recolección de datos.

Para la toma de exámenes de laboratorio se requirieron guantes estériles, torundas de algodón, alcohol, jeringas, cubre bocas y tubos de laboratorio para contener las muestras, sin embargo, nos apoyamos con el personal de laboratorio central. Para la realización del estudio de fondo de ojo se requirió oftalmoscopio indirecto, con lupa de 20 dioptrías, dicha valoración será realizada por la Dra. Alba Huerta, oftalmóloga experta en la realización e interpretación de los estudios de fondo de ojo y para los estudios de neuroconducción se requirió un electromiógrafo de 4 canales, los resultados fueron interpretados por el Dr. Sergio Aguilar, neurólogo experto en la realización e interpretación de los estudios de neuroconducción.

### **Recursos físicos.**

Las instalaciones del hospital como área de captura de los datos clínicos.

### **Recursos financieros.**

No se requirió apoyo financiero.

## Resultados.

Se incluyeron un total de 80 pacientes con acromegalia, 52 mujeres y 28 hombres, con un promedio de edad de  $51.9 \pm 14.4$  años. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de  $14.2 + 8.2$  años. El 83.7% tuvo un macroadenoma y el 16.3% un microadenoma en la hipófisis. Durante la última evaluación en consulta el 42.5% de los pacientes contaba con inactividad de la acromegalia, el 32.5% se encontraba activo y el 24.9% tenía discordancia bioquímica (11.2% discordancia por IGF-1 y 13.7 % discordancia por GH) (Tabla 1).

En relación con el estado de tolerancia a la glucosa se encontró que 25 (31.2%) tuvieron diabetes, 34 (42.5%) prediabetes y que en 20 (25%) de los casos el metabolismo de los carbohidratos fue normal (Tabla 1).

Veintinueve (36.2%) pacientes presentaron alguna de las siguientes complicaciones microvasculares: nefropatía en 13 (16.5%), retinopatía en 3 (4.8%, valorado en 62 pacientes), y neuropatía en 17 (35.4%, evaluado en 48 pacientes). De los 17 pacientes con neuropatía, 8 (47%) tuvieron polineuropatía motora y sensitiva de carácter axonal, 8 (47%) mononeuropatía axonal (6 de nervio peroneo y 2 de nervio tibial), y uno (6%) tuvo afección axonal tanto del nervio peroneo como tibial (tabla 2).

Cincuenta y siete pacientes (71.2 %) tuvieron alguna alteración en el perfil de lípidos: 27.5% hipercolesterolemia, 36.2% hipertrigliceridemia, 47.5% colesterol HDL bajo y en 13.75% de los casos se observó dislipidemia mixta. Veinticinco pacientes (31.2%) tuvieron hipertensión arterial sistémica. Identificamos

enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebral isquémica o enfermedad arterial periférica) en 9 pacientes (11.2%) (tabla 2).

La presencia de las complicaciones micro y macrovasculares y de dislipidemia se observó en los pacientes independientemente del estado de tolerancia a la glucosa. En los sujetos con tolerancia normal se encontró una prevalencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía del 6.6%, 10% y 18.7% respectivamente (tabla 2); este mismo grupo de pacientes tuvo una frecuencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia mixta y HDL baja del 30%, 30%, 15% y 45% respectivamente, mientras que de hipertensión arterial y de enfermedad cardiovascular del 20% y 11.25% (tabla 2) . Los pacientes con prediabetes tuvieron retinopatía, nefropatía y neuropatía en el 3.2%, 20.5% y 16.6% de los casos, además de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia mixta y HDL bajo en el 5.7%, 45.7%, 11.42% y 45.7% respectivamente, por otro lado, se observó hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular en el 28% y 5.7% de los casos (tabla 2). Finalmente, en los pacientes con diabetes se observó retinopatía, nefropatía y neuropatía en el 6.25%, 16.6% y 78.5% de los casos. Al caracterizar el tipo de neuropatía encontramos que 8 de los 11 pacientes tuvieron polineuropatía axonal sensitiva y motora, mientras que 3 tuvieron mononeuropatía. La prevalencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia mixta y HDL bajo en los pacientes con diabetes fue del 56%, 28%, 16% y 52%, mientras que la de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular fue del 44% y 12% respectivamente (Tabla 2).

No encontramos diferencia estadísticamente significativa al comparar la frecuencia de las complicaciones dependiendo del estado de tolerancia a la glucosa (normal

vs prediabetes vs diabetes), excepto en la neuropatía la cual se presentó de manera más frecuente en los pacientes diabéticos que en los pacientes con prediabetes y tolerancia normal a la glucosa ( $p= 0.002$ ) (Tabla 2).

Por otro lado, observamos la presencia de retinopatía, nefropatía y neuropatía en cierto número de pacientes independientemente del estado de actividad de la acromegalia, siendo del 10%, 6.25% y 47.6% respectivamente en los inactivos; del 0%, 10% y 28.5% en los pacientes con discordancia bioquímica y del 5%, 7.5% y 23% en los pacientes activos. No encontramos diferencia estadísticamente significativa al comparar la frecuencia de estas complicaciones en los 3 grupos de pacientes: inactivos vs discordantes vs activos (Tabla 4). La neuropatía fue la complicación más frecuente, llamando la atención que fuera mayor en los pacientes inactivos que en los discordantes y activos, aunque nuevamente sin diferencia estadísticamente significativa (10% vs 4% vs 3%,  $p=0.05$ ) (Tabla 3).

Al evaluar la presencia de otras comorbilidades, observamos que, en los pacientes con inactividad de la acromegalia, el 73.5%, 44% y 8.8% tuvieron dislipidemia, hipertensión arterial sistémica y enfermedad cardiovascular, respectivamente. Estas mismas complicaciones se presentaron en el 60%, 15% y el 15% de los pacientes con discordancia bioquímica y en el 76.9%, 26% y 11.5% de los pacientes activos. No encontramos diferencias estadísticamente significativa al comparar la frecuencia de estas complicaciones en los 3 grupos de pacientes: inactivos vs discordantes vs activos. (Tabla 3).

**Tabla 1. Características clínicas y demografías de los pacientes (N=80)**

<b>Género</b>	
Masculino, N(%)	28 (35%)
Femenino, N(%)	52 (65%)
<b>Edad, media ± DE</b>	51.97 ± 14.4 años
<b>Tamaño del tumor</b>	
Microadenoma, N(%)	13 (16.25%)
Macroadenoma, N(%)	67 (83.75%)
<b>Tiempo de diagnóstico de acromegalia, media ± DE</b>	14.23 ± 8.26 años
<b>IMC, media ± DE</b>	29.9 ± 5.4 kg/m <sup>2</sup>
<b>Estado de metabolismo de carbohidratos</b>	
Normal, N(%)	20 (25%)
Prediabetes, N(%)	34 (42.5%)
Diabetes, N(%)	25 (31.25%)
<b>Estado de actividad de acromegalia</b>	
Inactivo, N(%)	34 (42.5%)
Discordante por IGF-1, N(%)	11 (13.75%)
Discordante por GH, N(%)	9 (11.25%)
Activo, N(%)	26 (32.5)

**Tabla 2. Complicaciones asociadas a diabetes de acuerdo con el estado de tolerancia de la glucosa**

Complicaciones	Estado de Tolerancia a la Glucosa			Total (n=80)	P &
	Normal (n=20)	Prediabetes (n=35)	Diabetes (n=25)		
Retinopatía*	1 (6.6%)	1 (3.22%)	1 (6.25%)	3 (4.8%)	NS
Nefropatía	2 (10%)	7 (20.5%)	4 (16.6%)	13 (16.5%)	NS
Neuropatía**	3 (18.7%)	3 (16.6%)	11 (78.5%)	17 (35.4%)	0.002
Hipercolesterolemia	6 (30%)	2 (5.7%)	14 (56%)	22 (27.5%)	0.05
Hipertrigliceridemia	6 (30%)	16 (45.7%)	7 (28%)	28 (36.2%)	NS
Dislipidemia Mixta	3 (15%)	4 (11.42)	4 (16%)	11 (13.7%)	NS
HDL baja	9 (45%)	16 (45.7%)	13 (52%)	38 (47.5%)	NS
Hipertensión arterial	4 (20%)	10 (28%)	11 (44%)	25 (31.2%)	0.071
Enfermedad cardiovascular	4 (20%)	(5.7%)	3 (12%)	9(11.2%)	NS

& Análisis de regresión logística comparando los tres grupos (normal vs prediabetes vs diabetes), NS = No significativo

\* evaluado en 62 pacientes: 15 con tolerancia normal a la glucosa, 31 con prediabetes y 16 con diabetes

\*\* evaluado en 48 pacientes: 16 con tolerancia normal a la glucosa, 18 con prediabetes y 14 con diabetes.

**Tabla 3. Complicaciones microvasculares de acuerdo con el estado de tolerancia a la glucosa y al grado de actividad de la acromegalia**

	Inactivo* (n=34)			p	Discordante por GH o IGF-1 (n=20)**			p	Activos *** (n= 26)			P
	Normal	Prediabetes	DM2		Normal	Prediabetes	DM2		Normal	Prediabetes	DM2	
Retinopatía n=3	Total = 2 (10%)				-				Total =1 (5%)			
	1	-	1	NS	-	-	-	NS	-	1	-	NS
Nefropatía n=13	Total =5 (6.2%)				Total =2 (10%)				Total =6 (7.5%)			
	-	4	1	NS	-	1	1	NS	2	2	2	NS
Neuropatía, n=17	Total =10 (47.6%)				Total =4 (28.5%)				Total =3 (23%)			
	2	2	6	0.05	1	-	3	NS	-	1	2	NS
Dislipidemia N=57	Total =25 (73.5%)				Total =12 (60%)				Total =20 (76.9%)			
	5	12	8	NS	3	7	2	NS	4	10	6	NS
Hipertensión arterial N=25	Total =15 (44%)				Total =3 (15%)				Total =7 (26%)			
	2	6	7	NS	1	0	2	NS	1	4	2	NS
Enfermedad cardiovascular N=9	Total =3 (8.8%)				Total =3 (15%)				Total =3 (11.5%)			
	2	1	0	NS	1	0	2	NS	1	1	1	NS

\*Evaluación de retinopatía en 20 pacientes; evaluación de neuropatía en 21 pacientes.

\*\*Evaluación de retinopatía y neuropatía en 14 pacientes

\*\*\* Evaluación de retinopatía en 20 pacientes; evaluación de neuropatía en 13 pacientes

## **Discusión.**

La diabetes es una complicación frecuente de la acromegalia. Varios investigadores, incluido nuestro grupo han descrito en diferentes estudios la frecuencia en que ésta se presenta<sup>1,4,5</sup>, la asociación con ciertos factores de riesgo<sup>1,4,5,6</sup>, así como su evolución después del tratamiento de la acromegalia<sup>19</sup>. Sin embargo, no se cuenta con suficientes estudios en los que se analice la posibilidad de desarrollar complicaciones tardías asociadas a la diabetes (micro y macroangiopatía) en pacientes con acromegalia. Nuestro estudio es uno de los primeros en evaluar la presencia de complicaciones tardías asociadas a diabetes en pacientes con acromegalia. Dado que los efectos de GH e IGF-1, independientemente de sus acción en el metabolismo de los carbohidratos, se han relacionado a ciertos cambios en la función renal, cardiovascular y en la neuronal, nosotros quisimos evaluar la probable afección a estos órganos en pacientes con diabetes y sin diabetes con acromegalia.

En nuestro estudio observamos que la frecuencia de diabetes fue la misma que la reportada previamente por otros<sup>1,4,5</sup>. De igual manera, la frecuencia de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular fue semejante a lo publicado previamente en la literatura<sup>4</sup>. En cuanto a la presencia de dislipidemia, la alteración más frecuente fue HDL baja, correspondiente con el patrón de dislipidemia más prevalente en la población mexicana.

De manera interesante observamos la presencia de complicaciones por micro y macroangiopatía, así como de dislipidemia en cierto número de pacientes, independientemente del estado de alteración en la tolerancia a la glucosa, y del

estado de actividad o inactividad de la acromegalia. Al analizar la relación de cada una de estas complicaciones con los diferentes estados de tolerancia a la glucosa, observamos que únicamente la frecuencia de neuropatía fue mayor de manera estadísticamente significativa entre los pacientes con diabetes vs sin diabetes.

Lo anterior sugiere que en los pacientes sin diabetes y sin actividad de la acromegalia en los que se presentan este tipo de complicaciones pudieran participar factores diferentes a la hiperglucemia y a los niveles elevados de GH e IGF-1 como factores de riesgo, aunque no podemos descartar la exposición previa a éstos como probables factores asociados.

De las complicaciones microangiopáticas analizadas en nuestro grupo de pacientes, la más frecuente fue la neuropatía, reportada en el 39.5 % de los casos, mientras que la nefropatía se presentó en el 16.5 % y retinopatía en un número muy bajo de pacientes (4.8%).

Si bien se sabe que la neuropatía es la complicación más frecuentemente reportada en los pacientes con diabetes, llama la atención en nuestro estudio el que comparada con otras afecciones microangiopáticas, la neuropatía fuera también más frecuente en los pacientes sin diabetes y sin actividad de la acromegalia.

Para identificar a los pacientes portadores de neuropatía, realizamos un estudio de neuroconducción de las 4 extremidades valorando la amplitud y la velocidad de conducción. Nosotros decidimos excluir del análisis a los pacientes con mononeuropatía axonal de nervio mediano, ya que se sabe que esta alteración puede presentarse en pacientes con acromegalia independientemente del estado de metabolismo de los carbohidratos. En nuestro estudio encontramos dos patrones de neuropatía: polineuropatía axonal sensitiva y motora (47%) y mononeuropatía

axonal de nervio peroneo o tibial (53%), llamando la atención que todos los pacientes con polineuropatía tenían el antecedente de diabetes. De manera interesante encontramos que esta complicación fue más frecuente en nuestros pacientes que la reportada en pacientes con diabetes sin acromegalia<sup>17,18</sup>.

En el grupo de pacientes con diabetes con polineuropatía axonal sensitiva y motora no encontramos diferencias en el estado de control de acromegalia, ni en el buen o mal control de la diabetes mellitus (datos no mostrados). Sin embargo, si encontramos relación directamente proporcional entre el tiempo de evolución de la acromegalia y la frecuencia de polineuropatía axonal, siendo mayor el tiempo de evolución de la acromegalia en los pacientes con estudio de neuroconducción anormal vs normal (20 vs 11.9 años).

Nosotros no observamos diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de nefropatía independientemente del estado de actividad de la acromegalia o del estado de tolerancia a la glucosa. Uno de los 2 pacientes inactivos con nefropatía (sin HAS) tuvo un estado de hiperfiltración, mientras que el otro paciente, en quien sí existía el antecedente de hipertensión tuvo disminución de la TFG. Por otro lado, se observó que 7 pacientes (20%) con prediabetes tuvieron algún grado de nefropatía, 2 de los cuales tenían antecedente de HAS. De los 5 pacientes no hipertensos, 2 se encontraron activos, uno discordante por GH, y 2 inactivos. El tiempo de evolución de la acromegalia fue mayor en los 2 pacientes inactivos, que en los pacientes activos y con discordancia (16.5 años vs 5.5 años vs 4 años). Estos datos apoyan los resultados de Auriemma y cols quienes observaron que los pacientes con acromegalia tienen afección de la función renal independientemente del estado del metabolismo de los carbohidratos o de la presencia o ausencia de

hipertensión arterial sistémica<sup>14</sup>. Estos autores además encontraron que dicho daño se presenta inicialmente como un estado de hiperfiltración glomerular y que no hay reversión de la afección al lograr el control de la acromegalia<sup>14</sup>. Por otro lado, si bien hay reportes en la literatura de que los pacientes no acromegálicos con prediabetes pueden tener alteración de la función renal, la prevalencia que se ha reportado en este grupo de pacientes es mucho menor que la observada en nuestra serie, lo que apoya el efecto que la acromegalia puede tener al aumentar la frecuencia de nefropatía.

Como resultado de la valoración oftalmológica encontramos retinopatía en tan solo 3 de los pacientes evaluados, correspondiendo al 4.8 % de los casos. No se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar el número de pacientes con retinopatía de acuerdo con el estado de tolerancia a la glucosa, correspondiendo al 6.6% de los que tuvieron tolerancia normal a la glucosa, 3.2% de los pacientes con prediabetes y 6.2% de los pacientes con diabetes. La frecuencia de retinopatía encontrada en nuestro grupo de pacientes fue menor a la reportada en la literatura en pacientes con diabetes sin acromegalia. Por otro lado, el grado de retinopatía que presentaron nuestros pacientes fue de leve a moderado. Estos resultados respaldan los datos de Battintine y cols quienes encontraron una prevalencia de retinopatía en pacientes con diabetes y con acromegalia del 2.2%<sup>12</sup>, y los de Azzoug y cols quienes reportaron que los pacientes con diabetes y con acromegalia que tuvieron retinopatía diabética, está fue de severidad leve a moderada<sup>10</sup>.

En cuanto al tamaño de muestra no se alcanzo lo calculado, sin embargo, al evaluar neuropatía, debemos de considerar que el 78.5% de los pacientes con diabetes y el

17.6% de los pacientes con glucosa normal/prediabetes evaluados tuvieron neuropatía, y que esto fue estadísticamente significativo, por lo que el cálculo de poder da 100%.

### **Conclusiones:**

Nuestro estudio muestra la posibilidad de que cierto número de pacientes con acromegalia presenten complicaciones por alteraciones micro y macroangiopáticas tradicionalmente asociadas a la diabetes, independientemente del estado de alteración en la tolerancia a la glucosa, y del estado de actividad o inactividad de la acromegalia.

Los resultados de nuestro estudio muestran que la neuropatía fue la complicación asociada a microangiopatía que más frecuentemente se presentó, siendo significativamente mayor en los pacientes con diabetes. Por otro lado, se observó retinopatía en un número muy bajo de pacientes.

La presencia de complicaciones micro y macrovasculares en pacientes con acromegalia, incluso en aquellos sin actividad de la enfermedad y/o con tolerancia normal a la glucosa, refuerza la necesidad de hacer estudios de manera temprana que permitan su identificación, así como de mantener vigilancia de los pacientes a largo plazo de manera periódica.

## Referencias:

1. Ferraù, F., Albani, A., Ciresi A., Giordano, C. & Cannavò S. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol.* 2018; 9: 1-9.
2. Lugo, G., Pena, L. & Cordido, F. Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012: 1-10.
3. Hannon, A., & Thompson, C. & Sherlock, M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep.* 2017; 17: 1-8.
4. Espinosa-de-los-Monteros, A., González, B., Vargas, G., Sosa, E. & Mercado, M. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary.* 2011; 14: 231–235.
5. Dreval, A., Trigoloso, I., Misnikova, I., Kovalyova, Y., Tishenina, R., Barsukov, I., Vinogradova A. & Wolffenbuttel, B. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. *Endocr Connect.* 2014; 3: 1-6.
6. Mercado, M. & Ramírez-Rentería, C. Metabolic Complications of Acromegaly. *Metabolic Syndrome Consequent to Endocrine Disorders. Horm Res.* 2018; 49: 20-28.
7. del Rincon J., Lida K., Gaylinn B., McCurdy C., Leitner J., Barbour L., et al. Growth hormone regulation of p85alpha expression and phosphoinositide 3-kinase activity in adipose tissue: mechanism for growth hormone-mediated insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56: 1638-1656.
8. Singh, V., Bhansali, S., Dutta, P., Kumar k., Vaiphei, K., Kochhar, R., Sinha, S., Sachdeva S., Kurpad, A., Bhat, K., Mudaliar, S. & Bhansali, A. Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) Resistance and  $\beta$ -cell Dysfunction Contribute to Hyperglycaemia in Acromegaly. *Sci Rep.* 2019; 1: 1-11.
9. Wu, T. & Chen, H. Increased prevalence of proliferative retinopathy in patients with acromegaly. *J Chin Med Assoc.* 2017; 81: 230-235.

10. Azzoug, S. & Chentli, F. Diabetic retinopathy in acromegaly. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18: 407-409.
11. Amemiya, T., Toibana, M., Hashimoto, M., Oseko F. & Imura, H. Diabetic Retinopathy in Acromegaly. *Opthalmologica.* 1978;176(2):74-80.
12. Ballantine, E., Foxman, S., Gorden, P. & Roth. Rarity of diabetic retinopathy in patients with acromegaly. *Archi Intern Med.* 1981; 141: 1625-7.
13. Baldelli, R., De Marinis, L., Bianchi, A., Pivonello, R., Gasco, V., Auriemma, R., Pasimenj, G., Cimino, V., Appetecchia, M., Maccario, M., Lombardi, G., Pontecorvi, A., Colao, A. & Grottoli, S. Microalbuminuria in Insulin Sensitivity in Patients with Growth Hormone-Secreting Pituitary Tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(3):710–714.
14. Auriemma, R., Galdiero, M., De Martino, M., De Leo, M., Grasso, L., Vitale, P., Cozzolino, A., Lombardi, G., Colao, A. & Pivonello, R. The kidney in acromegaly: renal structure and function in patients with acromegaly during active disease and 1 year after disease remission. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162: 1035–1042.
15. Low, P., McLeod, J., Turtle, J., Donnelly, P. & Wright, R. Peripheral neuropathy in acromegaly. *Brain.* 1974; 97, 139-152
16. Jamal, G., Kerr, D., McLellan, A., Weir, D. & Davies, D. Generalised peripheral nerve dysfunction in acromegaly: a study by conventional and novel neurophysiological techniques. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987; 50:886-894.
17. Hussein, M. & Menasri, S. Prevalence of Microvascular Complications in Type 2 Diabetics Attending a Primary Healthcare Centre in Sudan. *Int J Diabetes Metab.* 2019; 25:127–133.
18. Bui, HD, Jing, X., Lu, R., Chen, J., Ngo, V., Cui, Z., Liu, Y., Li, C. & Ma, J. Prevalence of and factors related to microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus in Tianjin, China: a cross-sectional study. *Ann Transl Med.* 2019; 7(14): 325.
19. Fieffe, S., Morange, I., Petrossians, P., Chanson, P., Rohmer, V., Cortet, C., Borson-Chazot, F., Brue, T., Delemer, B. & Delemer, B. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution data form the French Acromegaly registry. *Eur J Endocrinol.* 2011; 164:877–884.

## Anexos

### Anexo 1.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”  
Licencia Sanitaria 06 AM 09 006 067



### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NN: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento:

NSS: \_\_\_\_\_

Teléfono:

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo:

Peso: \_\_\_\_\_

Talla:

IMC:

Años de diagnóstico de acromegalia:	Activa: SI NO	Tratamiento:
Diabetes mellitus tipo 2: SI NO	Tratamiento:	
Prediabetes: SI NO	Tratamiento:	
Dislipidemia: SI NO	Tratamiento:	
Enfermedad coronaria: SI NO		
Enfermedad vascular cerebral: SI NO		
Enfermedad arterial periférica: SI NO		
Retinopatía diabética: SI NO	Grado	
Nefropatía diabética: SI NO	Grado	
Neuropatía diabética: SI NO	Tipo	

## Anexo 2.



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN  
NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)  
Hospital De Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”**



NOMBRE DEL ESTUDIO: “ Complicaciones tardías de la diabetes en pacientes con acromegalia ”

**NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR**

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

**DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO:** UIM Enfermedades Endocrinas/Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico CMN Siglo XXI

**NÚMERO TELEFÓNICOS 56276900 EXT 21551**

**NÚMERO DEL PARTICIPANTE:** \_\_\_\_\_

**CDMX a** \_\_\_\_\_

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere 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.

### **ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

La acromegalia es una enfermedad ocasionada por exceso de secreción de hormona de crecimiento, que ocasiona principalmente crecimiento de manos, pies, cara, dolor en articulaciones (coyunturas), así como diabetes mellitus tipo 2 (elevación de azúcar en sangre), alteraciones en el perfil de lípidos (grasas en sangre), hipertensión arterial sistémica (elevación de la presión), entre otras. El objetivo del estudio es conocer la presencia y la severidad de las complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con acromegalia y como estos se relacionan a la variación de los niveles de glucosa (azúcar) a lo largo del día, preguntando por antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica (infartos, angina), enfermedad vascular cerebral (infartos cerebrales), enfermedad arterial periférica (mala circulación arterial en piernas y/o pies), además se le hará exploración de la retina (ojo) por oftalmólogo, estudios de conducción nerviosa (valorar la función de sus nervios) y se le solicitaran estudios de orina y de sangre, así mismo se colocará un dispositivo que mide los niveles de glucosa (azúcar) durante todo el día, el cual es del tamaño y peso de una moneda de 10 pesos, se colocará en la piel del abdomen, durante las 24 horas de 3 días consecutivos; para saber cómo está la glucosa a lo largo del día, y observar sus cambios en esos días.

### **POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS**

Ligero dolor o molestia (pinchazo) o formación de equimosis (moretón) en sitio de inserción del dispositivo de medición de glucosa. En caso de presentar dolor, molestias, o lesiones en la piel donde se inserta el dispositivo, se darán medicamentos para aliviarlo.

### **POSIBLES BENEFICIOS**

**Detección temprana y oportuna de complicaciones microvasculares asociadas a diabetes mellitus tipo 2.**

### **PARTICIPACIÓN O RETIRO**

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera, recibirá la misma atención otorgada a todos los pacientes pertenecientes a la clínica de acromegalia. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que se le han mencionado. Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

### **¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Su nombre no será divulgado. Su información se almacenará en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador el estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal. Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan concluido el estudio.

**PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dr. Aldo Ferreira Herмосillo, Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros o Dr. Bernardo Díaz Culebro al tel. **56276900 Ext 21551**

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos: **56276900 ext. 21230**, de 9 a 16:00 horas.; o si así lo prefiere al correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx). La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

**PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

\_\_\_\_\_  
Nombre de él/la participante en letra de molde

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
fecha y hora

\_\_\_\_\_  
Nombre de él/la testigo 1 en letra de molde

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo 1

\_\_\_\_\_  
fecha y hora

\_\_\_\_\_  
Nombre de él/la testigo 2 en letra de molde

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo 2

\_\_\_\_\_  
fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros Investigador Principal **Matricula 10242945**

\_\_\_\_\_  
Firma del médico que explica el consentimiento

\_\_\_\_\_  
fecha y hora

## Cronograma de actividades.

	2019												2020											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Recopilación de la literatura y elaboración de protocolo							X	X																
Sometimiento a comité de ética e investigación									X															
Recolección de información de los pacientes										X	X	X	X	X										
Elaboración de base de datos																X	X							
Discusión/conclusiones																		X						
Elaboración de artículo																			X	X				