



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"

TÍTULO:

**POLIMORFISMO DEL EXÓN 3 DEL GEN DEL RECEPTOR DE HORMONA DE CRECIMIENTO (*GHR*)
Y SU ASOCIACIÓN CON CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS EN PACIENTES CON
ACROMEGALIA ACTIVA.**

R-2020-3601-083

TESIS QUE PRESENTA
DRA. KARLA LIZETH SERRANO PADILLA
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
ENDOCRINOLOGÍA

ASESORES

DR. ERNESTO SOSA EROZA
DRA. PATTSY ETUAL ESPINOSA CÁRDENAS





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

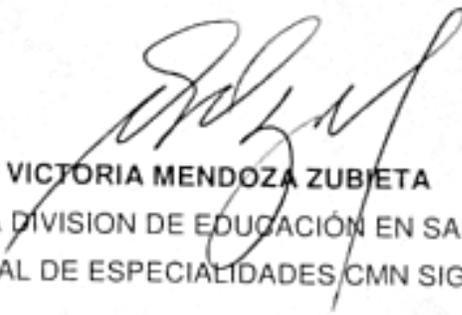


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



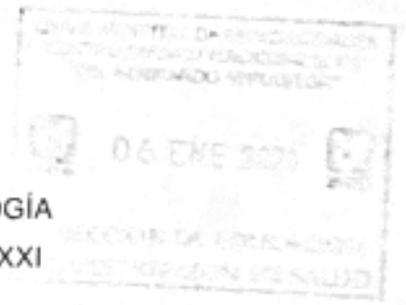
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. ERNESTO SOSA EROZA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. PATTSY ETUAL ESPINOSA CÁRDENAS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIÉRREZ
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA. SUBESPECIALISTA EN ECOCARDIOGRAFÍA.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CMN SIGLO XXI

DICTAMEN DE AUTORIZACION

11/6/2020

SIRELCIS



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 61 09 010 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 11 de junio de 2020

M.O. Ernesto Osas Cruz

PRESENTE

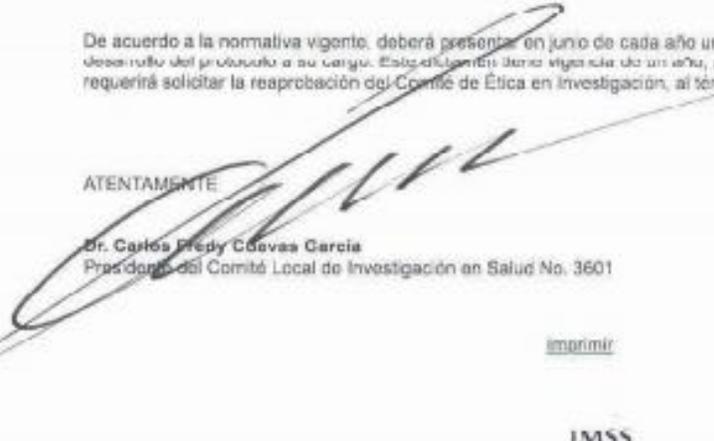
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Polimorfismo del exón 3 del gen del receptor de hormona de crecimiento (GHR) y su asociación con características ecocardiográficas en pacientes con acromegalia activa**, que sometió a consideración para evaluación de este 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

Q-2020-3601-003

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 Pineda Cuevas Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

anonim

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

AGRADECIMIENTOS

Ser endocrinóloga, ha sido hasta este momento, la meta académica más ambiciosa que me he planteado. Los sueños dan trabajo, implican horas de dedicación y esfuerzo, aquí, en estas páginas, se concretan once años del mío. Cuando caminaba llena de ilusión y nerviosismo un primero de marzo del 2019 por los imponentes pasillos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, jamás imaginé que para llegar hasta aquí tendría que superar la ferviente añoranza por mi hogar, el vacío que me generaba una gran Ciudad a la que no podía seguirle el ritmo, y una vez mejorado todo ello, el azote inmensurable de una pandemia. Presentar mi tesis es cerrar un ciclo de aprendizaje, risas, frustración, asombro, dicha e incertidumbre, durante el cual, directa o indirectamente, recibí un apoyo constante de personas a quienes deseo expresarles en este apartado mi más sincero agradecimiento.

Gracias a mis padres, Leticia Padilla Martínez y Ramón Serrano Ayala, por siempre tener las palabras precisas para motivarme. Por recibirme con tanto gozo y hacerme sentir la más esperada en cada vuelo que tomaba a Tijuana. Por siempre estar al pendiente de que nada me faltara e ir restando mejor que yo los días al calendario. No estaría escribiendo estas líneas de no ser por el apoyo incondicional y amor que me han dado. Ustedes son la base de cada una de mis metas cumplidas.

A mi prometido, Manuel López Corrales, por alentarme a emprender esta aventura desde su inicio. Por los veinte vuelos que tomó para verme que tanto alimentaron mi espíritu y levantaron mi ánimo. Por siempre llegar con una sonrisa y no quejarse de su propio cansancio. Por su paciencia infinita en mis malos ratos. Por sus palabras de serenidad cada que me hablaba del futuro, todos los “ya casi”. Logré concretar esta etapa por un esfuerzo mutuo, no solo mío.

Gracias a mis tutores de tesis, al Dr. Ernesto Sosa Eroza por haber confiado en mí este proyecto de investigación, por su infinita paciencia en los tiempos de inconsistencia, sus palabras de ánimo y su guía invaluable durante todo el desarrollo de mi tesis. A la doctora Etual Espinosa, que a pesar de todas sus ocupaciones siempre estuvo en cada duda que llegué a presentar de estadística, que me orientó en todo el análisis de datos, que me dio un constante apoyo moral cada que me ganaban los nervios y que

me animó a participar con los resultados de esta investigación en un congreso internacional. Al doctor Moisés Mercado Atri por todas sus correcciones enriquecedoras y por su ejemplo inspirador como investigador en nuestro instituto. Al doctor Eduardo Almeida por abrirnos las puertas del Hospital de Cardiología sin lo cual no hubiéramos concretado esta investigación. Y por supuesto, a todo el equipo del Laboratorio de Biología Molecular, el Doctor Daniel Marrero, Gloria y Eduardo, que dedicaron una invaluable parte de su tiempo realizando la genotipificación del GHR, gracias por todas esas horas extras y por su paciencia cuando llegaba con nuevas muestras en horarios poco oportunos.

Agradezco a mis hermanos, Ramón y Sebastián, por todo el amor que me han dado estos años, su comprensión y aliento en esta etapa. A mis tíos, Raquel, Jesús y Juan Ramón, mi abuela María de Jesús Martínez y mis primos Raymundo y Mitzy, por siempre estar al pendiente de mí en este trayecto y procurarme cada que iba de visita a Tijuana.

A Carolina y Ricardo, por vivir juntos en armonía estos dos años, por su apoyo, comprensión, su amistad, pero, sobre todo, por convertir nuestro departamento en un sitio que considero mi hogar. Gracias a mi amigo Pancho Parra que estuvo al pendiente de mí desde el día uno. Gracias por hacerme compañía incluso en los días en los que era una persona non grata. Por procurarme, escucharme, alentarme, por abrirme las puertas de todos tus círculos de amigos. A mi amiga María Elisa por su amistad, por hacerme sentir bienvenida en su casa, introducirme a su familia y por siempre estar al pendiente de que no pasara sola fechas importantes. A Paulina, Alexandra y Maty, por todo el apoyo moral que me dieron desde lejos y nunca estar demasiado ocupadas para una videollamada.

Y por último un agradecimiento enorme a mis maestros por la preparación académica, enseñanzas y consejos a lo largo de mi vida. Y a todos los pacientes que depositaron su confianza en mí para diagnosticarlos, tratarlos y acompañarlos. Sin ustedes nada de esto tendría sentido.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
MARCO TEÓRICO	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACIÓN.....	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	21
HIPÓTESIS	22
OBJETIVOS.....	23
PACIENTES Y MÉTODOS.....	24
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	26
TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	28
ASPECTOS ÉTICOS.....	34
RESULTADOS	36
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIÓN.....	44
BIBLIOGRAFÍA.....	44
ANEXOS.....	49

RESUMEN

Título: Polimorfismo del exón 3 del gen del receptor de hormona de crecimiento (*GHR*) y su asociación con características ecocardiográficas en pacientes con acromegalia activa.

Introducción: El polimorfismo del exón 3 del receptor de hormona del crecimiento (*GHR*) ocurre a un nivel genómico. Aproximadamente, 50 a 60% de la población es homocigota para el receptor que contiene al exón 3 (fl/fl), 30 a 40% son heterocigotos (fl/d3) y 10 a 20% son homocigotos para la ausencia del exón 3 (d3/d3) en el genotipo. Algunos estudios han reportado que niños con deficiencia de hormona del crecimiento que son homo o heterocigotos para el genotipo de *GHR* con ausencia del exón 3 (fl/d3 y d3/d3) responden mejor a la administración exógena de hormona del crecimiento recombinante humana (rhGH) y también existe evidencia in vitro que muestra una señal de transducción más eficiente en la isoforma con delección del exón 3. Son pocos los estudios que han evaluado los efectos clínicos y metabólicos del alelo d3 en el contexto del paciente con acromegalia. Algunos de ellos han encontrado que tener el genotipo con delección del exón 3 podría relacionarse a una edad de presentación más temprana, niveles más altos de presión arterial sistólica, glucosa en ayuno, HOMA-IR, IMC, mayor prevalencia de osteoartritis, dolícolón, adenomas colónicos y de fracturas vertebrales.

Aproximadamente el 90% de los pacientes con acromegalia desarrollará miocardiopatía acromegálica en algún momento durante su vida. Los escasos estudios que han evaluado la asociación del polimorfismo del exón 3 del *GHR* con la comorbilidad cardiovascular que ocurre en acromegalia solo han valorado parámetros como prevalencia de hipertensión arterial sistémica o dislipidemia. Hasta el momento no se había investigado la relación del polimorfismo del exón 3 del gen del *GHR* con la miocardiopatía acromegálica.

Objetivo: Identificar los diferentes genotipos de *GHR*, determinar la presencia de miocardiopatía acromegálica por medio de ecocardiografía y explorar si existe una relación entre estas variables.

Pacientes y métodos: en este estudio transversal, prolectivo, se incluyeron pacientes con acromegalia activa, definido por niveles séricos de IGF-1 >1.2 veces el límite superior normal, asignados a la Clínica de Acromegalia del Hospital de Especialidades CMNSXXI, de abril a septiembre del 2020, a quienes se les realizó ecocardiografía transtorácica y determinación del exón 3 de *GHR* mediante PCR utilizando primers específicos anteriormente descritos. Para el análisis estadístico se dividieron los grupos entre los que eran homocigotos para la retención del exón 3 (fl/fl) y los que tenían al menos un alelo con delección del exón 3 del gen de *GHR* (fl/d3 + d3/d3).

Análisis estadístico: Los resultados se reportaron con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la distribución de las variables. El análisis de asociación se realizó con pruebas de chi cuadrada, T de Student o U de Mann-Whitney, dependiendo del tipo de variable y distribución de la

muestra. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa aquella que se presentara con un valor de $p < 0.05$.

Resultados: se incluyeron 28 pacientes, 54% mujeres, con edad media 51 ± 12 años. La prevalencia de los genotipos fl/fl, fl/d3 y d3/d3 fue del 53, 18 y 29% respectivamente. La media para el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 4.48 ± 4.7 años. Se encontró una prevalencia de diabetes en el 36%, hipertensión arterial en el 43% y dislipidemia en el 46%. Respecto a las características basales los pacientes fl/fl tenían una mayor prevalencia de hipertensión arterial sistémica en comparación con el grupo fl/d3 + d3/d3 (60% vs 23%, $P=0.04$), el resto de las características clínicas y bioquímicas fueron similares para ambos grupos. El 64% de los pacientes presentaba al menos una alteración sugestiva de cardiomiopatía acromegálica. La frecuencia de HVI fue del 25%, disfunción diastólica del VI del 39% y disfunción sistólica determinada por FEVI mediante método de Simpson biplano del 11%. Respecto al análisis por genotipo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos fl/fl vs los que tenían al menos un alelo d3 (fl/d3 + d3/d3) en ninguna de las variables ecocardiográficas evaluadas. Se realizó STRAIN Longitudinal Global (SLG) del ventrículo izquierdo mediante speckle-tracking en 25 de los 28 pacientes. La media obtenida fue de -19 ± 5 , con valores para el grupo fl/fl de -19.5 ± 3 y para el grupo fl/d3 + d3/d3 de -18 ± 7 . Todos con valores más bajos a -20%, siendo aún más bajos en el grupo que presentaba al menos un alelo GHR-d3, sin alcanzar significancia estadística ($P=0.54$).

Conclusión: La ausencia del exón 3 en por lo menos un alelo de *GHR* no se asoció a una mayor frecuencia de alteraciones ecocardiográficas sugestivas de cardiomiopatía acromegálica. La presencia de hipertensión arterial en los pacientes con acromegalia podría tener una mayor influencia que el genotipo para el desarrollo de miocardiopatía. Los portadores de al menos un alelo GHR-d3 mostraron una tendencia a tener mayor prevalencia de disfunción sistólica subclínica determinada por SGL del VI en comparación a homocigotos fl/fl, sin alcanzar significancia estadística, probablemente asociado al tamaño muestral.

HOJA DE DATOS

Alumno: Karla Lizeth Serrano Padilla

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina. No. de cuenta: 519230404

Médico residente de la Especialidad de Endocrinología.

Teléfono: 664 287 72 81

E-mail: karlaserrano91@hotmail.com

Tutor principal: Dr. Ernesto Sosa Eroza

Especialista en Endocrinología.

Maestro en Ciencias Médicas, UNAM.

Médico adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Teléfono: (55) 56276900 ext 21551.

E-mail: esosae@yahoo.com.

Co-tutor: Dra. Patsy Etual Espinosa Cárdenas

Especialista en Endocrinología.

Maestra en Ciencias Médicas, UNAM.

Médico adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Teléfono: 56 27 69 00 Ext 21551.

E-mail. espinosaetual@gmail.com

Datos de la tesis:

Título: Polimorfismo del exón 3 del gen del receptor de hormona de crecimiento (GHR) y su asociación con características ecocardiográficas en pacientes con acromegalia activa.

Número de páginas: 53.

Año: 2020

Número de registro: R-2020-3601-083

TÍTULO

Polimorfismo del exón 3 del gen del receptor de hormona de crecimiento (*GHR*) y su asociación con características ecocardiográficas en pacientes con acromegalia activa.

MARCO TEÓRICO

Acromegalia

La acromegalia es una enfermedad causada por una secreción aumentada de hormona del crecimiento (GH) (1), que a su vez estimula un aumento en la producción de IGF-1, responsable de gran parte de los efectos somáticos y metabólicos de la GH (2). El cuadro clínico se caracteriza por acrocrecimiento, cambios en el aspecto de la persona afectada, comorbilidades multisistémicas, reducción en la calidad de vida y muerte prematura (2). Cerca del 95% de los casos de acromegalia son secundarios a un adenoma hipofisario secretor de GH (3). En menos del 5% de los casos la causa es secundaria a producción ectópica de GH o de hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) (3). La enfermedad es principalmente esporádica, sin embargo, se han reportado casos de presentación familiar. Los adenomas somatotropos son invariablemente benignos, aunque pueden ser localmente invasivos (1).

La incidencia anual de la acromegalia a nivel mundial se ha reportado de 0.2 a 1.1 casos por 100,000 habitantes (4). La edad media al diagnóstico es de los 40 a 50 años (1). En México existe una prevalencia de 14.1 casos por millón de habitantes siendo más frecuente en el sexo femenino (59.3% vs 40.7%) con un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico que va desde 5 hasta 17 años (5).

Los síntomas más frecuentes de presentación son acrocrecimiento y engrosamiento de rasgos faciales, que han sido descritos en el 81 % y 71% respectivamente (6). También pueden cursar con hiperhidrosis, cefalea, macroglosia, aumento del grosor de la piel, bocio, osteoartritis, síndrome de túnel del carpo, fatiga, pólipos colónicos, apnea del sueño, infertilidad, alteraciones metabólicas y enfermedad cardiovascular (1).

En los pacientes con sospecha clínica de acromegalia se realiza un escrutinio determinando los niveles séricos de IGF-1. En caso de que los niveles de IGF-1 se hayan encontrado por arriba del límite superior normal para el grupo de edad, el diagnóstico debe confirmarse con una prueba de supresión de GH mediante una carga oral de glucosa. La prueba es confirmatoria para acromegalia si no se logra una supresión de GH menor a 1 ug/L, siempre que se haya logrado hiperglucemia (3). Hasta un 30% de los pacientes con acromegalia pueden presentar una respuesta paradójica a la carga oral de glucosa con elevación de GH (1). Luego del diagnóstico bioquímico se realizan estudios de localización, de preferencia con resonancia magnética (RMN) para visualizar la región selar. Se detectan macroadenomas en el 77%

de los casos. Si no se evidencia lesión selar, podría tratarse de un microadenoma no visible en la RMN, sin embargo se sugiere medir GHRH y buscar un origen ectópico de la enfermedad (3).

El control de la enfermedad se define como la normalización de la hipersecreción hormonal (6). El tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal con resección de la lesión, utilizando el microscopio o endoscopio quirúrgico (3). En México la cura con el tratamiento quirúrgico se alcanza en el 34% de los pacientes con macroadenoma y en el 50% de los que presentan microadenoma (5). En caso de lesión residual intraselar se podría considerar una segunda reintervención quirúrgica si el tumor es accesible (que no invade el seno cavernoso) (3).

La eficacia del tratamiento quirúrgico se evalúa a las 12 semanas con determinación de IGF-1 y GH al azar. Si la GH es mayor a 1 ug/L se debería proceder a una prueba de supresión de GH con carga oral de glucosa (3). Se considera curación un nadir de GH menor a 1 ug/l, el cual se correlaciona con disminución del riesgo de mortalidad en pacientes que fueron sometidos a cirugía, aunque cuando se tienen ensayos ultrasensibles se prefiere un nadir de 0.4 ug/l (1).

Se observa hipopituitarismo tanto por compresión del tumor como por efectos adversos relacionados al tratamiento quirúrgico o la radioterapia y se recomienda el remplazo del eje tirotrópico, gonadotrópico y corticotrópico en caso de presentar insuficiencia (3).

El tratamiento médico con ligandos del receptor de somatostatina (LRS) se recomienda como terapia adyuvante en pacientes con persistencia de la enfermedad después de la cirugía o como tratamiento de primera línea en los que no hayan sido candidatos a cirugía (2). La tasa de control bioquímico es del 55% sin embargo la respuesta es variable, yendo de un 25 hasta un 70% (1). Además, genera disminución del tamaño tumoral y de la sintomatología con mejoría de la cefalea, artralgias y de la hiperhidrosis (1).

En caso de elevación modesta de IGF-1 y sintomatología leve, se puede iniciar tratamiento con un agonista de dopamina (3), o añadirlo al tratamiento con LRS en caso de que no se logren las metas de control (1).

La radioterapia se recomienda cuando existe tumor residual posterior a la cirugía aunado a una terapia médica insatisfactoria, no tolerada o si ésta no se encuentra disponible. De preferencia se debe utilizar radiocirugía a menos que el paciente presente carga tumoral residual significativa o si el tumor está muy cercano al quiasma óptico en cuyo caso se prefiere radioterapia convencional. La eficacia de la radiación se determina con medición anual de GH/IGF-1. Sin embargo, pueden pasar varios años para alcanzar el efecto terapéutico completo por lo que se continúa la terapia médica mientras el paciente presenta respuesta a la radiación. La tasa de remisión con radiocirugía a 15 años va del 10 al 60%. Genera hipopituitarismo en el 50% en un período de 5 a 10 años, dicho riesgo es similar para radiocirugía o radioterapia convencional (3).

Miocardiopatía acromegálica

Las complicaciones cardiovasculares relacionadas con la acromegalia se conocen en conjunto como miocardiopatía acromegálica (7). Representa la comorbilidad más común asociada a la acromegalia (2). Dos tercios de los pacientes muestran cardiomiopatía al momento del diagnóstico y el 90% la desarrollará en algún momento durante su vida (7). Abarca alteraciones en la composición del miocardio, la función diastólica y sistólica ventricular, valvulopatías y alteraciones de la conducción cardiaca. Los principales factores relacionados al desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular en la acromegalia son el tiempo de evolución, actividad de la enfermedad, la edad del paciente y comorbilidades relacionadas, entre ellas resistencia a la insulina, hipertensión arterial y dislipidemia (8).

Se han descrito tres fases de la cardiomiopatía acromegálica, las primeras dos reversibles que son la temprana y la intermedia y por último la fase tardía, que es irreversible (6). La fase temprana suele ocurrir en los primeros 5 años de enfermedad activa (7). En ella se desarrolla hipertrofia cardiaca con incremento de la frecuencia cardiaca y del volumen sistólico, lo que conduce a un aumento del gasto cardiaco y síndrome hiperkinético. En el contexto de enfermedad no controlada, se llega a la fase intermedia, con progresión de la hipertrofia cardiaca, fibrosis y alteración del llenado ventricular generando disfunción diastólica (6). En la etapa tardía, que puede ocurrir después de quince años de enfermedad activa (7), aparece disfunción sistólica en reposo, insuficiencia cardiaca y por último miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca congestiva, la cual no es reversible aún con el tratamiento de la enfermedad (6). Los pacientes con miocardiopatía acromegálica suelen diagnosticarse en la segunda fase (8).

El eje GH/IGF-1 influencia principalmente 3 aspectos del sistema cardiovascular: crecimiento y estructura del miocito, la contractilidad cardiaca y la función vascular. La GH y el IGF-1 activan el crecimiento cardiaco de una forma proporcional a sus niveles séricos, generando hipertrofia biventricular. Estimulan la captación de aminoácidos y síntesis proteica, además la sobreexpresión de IGF-1 aumenta la transcripción de genes específicos del músculo cardíaco, incluyendo a troponina 1, cadena ligera de miosina-2, a actina y proteína de unión a IGF-1, lo que conduce a fibrosis y sarcomerogénesis. El IGF-1 promueve la síntesis de colágeno y fibroblastos, mientras que GH aumenta la tasa de deposición de colágeno, lo que conlleva a remodelamiento intersticial del miocardio con alteración en la relajación ventricular y disfunción diastólica. Además, IGF-1 tiene un efecto inhibitorio en la apoptosis lo que previene la pérdida de miocitos y genera un aumento en los niveles de calcio intracelular lo que aumenta la contractilidad del miocardio (7). Indirectamente puede generar hipertensión, glucotoxicidad y lipotoxicidad que contribuyen a la miocardiopatía (6). Adicionalmente, dado a que los cardiomiocitos presentan receptores tanto para GH como para IGF-1, el miocardio y endotelio pueden producir IGF-1 mediado por GH como respuesta autocrina y paracrina, exacerbando los efectos del tumor productor de GH (7).

Histológicamente, los principales hallazgos son fibrosis intersticial, aumento del depósito extracelular de colágeno, desorganización miofibrilar e infiltración mononuclear que conducen a una modificación en la arquitectura miocárdica (8).

Las válvulas cardiacas se han reportado afectadas hasta en el 75% de los pacientes con acromegalia al momento del diagnóstico (8). Principalmente se ven afectadas la válvula aórtica y mitral (6). Se debe a un desequilibrio en la regulación de la matriz extracelular y depósito de colágeno y mucopolisacáridos a nivel de las valvas (8), lo que conlleva a fragilidad del anillo valvular, degeneración mixoide e insuficiencia (6). El tiempo de evolución de la enfermedad parece estar asociado de forma directa con la severidad de la valvulopatía (8).

La aparición de arritmias en la acromegalia es secundaria a la fibrosis miocárdica, la desorganización de las miofibrillas y la hipertrofia cardiaca, que conlleva a alteraciones en la conducción cardiaca (2). Se han reportado hasta en el 90% de los pacientes con enfermedad activa (6), sin embargo el riesgo verdadero para las alteraciones del ritmo cardiaco aún se encuentra en controversia (2). Pueden cursar con fibrilación auricular paroxística, taquicardia supraventricular, síndrome del seno enfermo, extrasístoles y taquicardia ventriculares. Además pueden presentar disincronía del ventrículo izquierdo (pérdida de la contracción máxima simultánea de los segmentos cardíacos correspondientes) (8).

La disfunción sistólica seguida de falla cardiaca ocurre después de un largo período de evolución llegando a afectar hasta al 10% de los pacientes en la etapa final de la cardiomiopatía acromegálica en pacientes sin tratamiento o no controlados (6).

Los síntomas clásicos de falla cardiaca derecha incluyen edema periférico, plenitud abdominal, náusea, aumento de peso. Los datos de falla cardiaca izquierda son la disnea de esfuerzo, en reposo, ortopnea y dolor torácico. La exploración física puede detectar tercer y cuarto ruido y estertores crepitantes pulmonares. Debido a que son síntomas de falla cardiaca, solo se suelen encontrar después de un largo tiempo de evolución con actividad de la enfermedad en la etapa tardía de la cardiomiopatía acromegálica (7).

Se ha estimado una prevalencia de hipertensión en la acromegalia que va del 23 al 40% (2), se debe principalmente al efecto antinatriurético de la GH, a la rigidez de los vasos arteriales y a la disfunción endotelial (7), misma que mejora con el control de la enfermedad (2). Se caracteriza por elevación de la presión arterial diastólica y una mayor tendencia a no disminuir las cifras de presión arterial durante el sueño (8).

Los pacientes con acromegalia cursan con disfunción endotelial vascular. Se ha reportado un aumento del grosor de la íntima y la media en la carótida (8) y en modelos de animales un aumento del estrés oxidativo y de endotelina-1, que es un biomarcador de disfunción endotelial. Cursan, por lo tanto, con predisposición para el desarrollo de aterosclerosis (6). Sin embargo, se ha visto que la presencia de factores de riesgo cardiovascular adicionales como el tabaquismo, la apnea del sueño, resistencia a la

insulina, hiperglucemia, dislipidemia y sobrepeso/obesidad, tienen una mayor influencia para el desarrollo de aterosclerosis que la exposición a largo plazo al exceso de GH/IGF-1 (8).

El reconocimiento precoz de la miocardiopatía acromegálica es esencial debido a la frecuencia con la que se retrasa su diagnóstico. Los síntomas de falla cardíaca derecha incluyen edema periférico, plenitud abdominal, náusea y aumento de peso. El cuadro clínico de la falla cardíaca izquierda se caracteriza por disnea de esfuerzo, en reposo, ortopnea y dolor torácico. A la exploración física se puede identificar tercer y cuarto ruido cardíacos así como estertores crepitantes (7).

Hasta el momento no existe un consenso sobre cuál es la mejor herramienta diagnóstica para la miocardiopatía acromegálica. Los pacientes deberían ser evaluados desde el momento del diagnóstico debido a la alta prevalencia de hipertrofia ventricular (9). El ecocardiograma se considera la herramienta no invasiva más importante para confirmar la cardiomiopatía y determinar su severidad (7). El Doppler pulsado también puede ser realizado en fases tempranas, que junto con el ecocardiograma, puede ayudar a identificar alteraciones biventriculares subclínicas (9).

El control de la enfermedad mejora la estructura cardíaca, el funcionamiento cardíaco y el daño vascular (6). Principalmente disminuye la hipertrofia del ventrículo izquierdo y mejora la disfunción diastólica (7). Además, la reversión de las alteraciones miocárdicas se ve influenciada por la edad del paciente, el tiempo de evolución y el control de las comorbilidades metabólicas (6).

Se sugiere el uso de tratamiento convencional para insuficiencia cardíaca en caso de persistencia de la misma, ya que se ha reportado que el control del eje GH/IGF-1 no es suficiente, aunque solo se llega a requerir hasta en el 3% de pacientes. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas B adrenérgicos limitan el remodelamiento cardíaco fibrótico (7).

Isoforma del receptor de hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento (GH) ejerce sus efectos biológicos al unirse al receptor de hormona del crecimiento (GHR) (10). El GHR forma parte de la familia de receptores de citocinas clase I. Está conformado por 638 aminoácidos, es homodimérico, con un dominio extracelular, transmembrana y otro intracelular (11). La unión de GH a GHR induce una serie de cambios conformacionales en el receptor que conducen a un realineamiento de las dos macromoléculas que lo componen, lo que, en el dominio intracelular, resulta en la fosforilación de JAK2, que de forma consecutiva fosforila múltiples residuos de tirosina en el dominio citoplasmático y a otros sustratos. STAT 5b es el principal factor de transcripción que ejerce las acciones genómicas de la GH (10). GH también puede activar otras vías de señalización a través de su unión con GHR como Ras/ERK y PI3-kinasa/Akt (11).

El GHR es codificado por el gen *GHR*, localizado en la parte proximal del brazo corto del cromosoma 5 (región p13.1-p12). El gen contiene 9 exones codificantes. El exón 2 codifica los 11 pares

de bases finales de la región 5' no traducida y los primeros aminoácidos del dominio extracelular, correspondiente a la secuencia de señal que se separa de la proteína GHR madura. Los exones 3-7 codifican para el resto del dominio extracelular, el exón 8 para el dominio transmembrana y los exones 9-10 para el dominio intracelular y la región 3' no traducida (11). En humanos el receptor de hormona del crecimiento existe en dos isoformas distintas (12), generadas por la retención o exclusión del exón 3 que codifica una secuencia de 22 aminoácidos para el dominio extracelular del receptor. La isoforma que contiene al exón 3 se denomina GHR-fl (por su nombre en inglés "full length") y la isoforma con delección del exón 3 se denomina GHR-d3 ("deletion-3") (13). Los humanos pueden ser homocigotos o heterocigotos para estas isoformas (12).

En un inicio se sugirió que la isoforma GHR-d3 era consecuencia de un empalme alternativo, específica de tejido o incluso regulado por el desarrollo (10). Sin embargo, en 1996, Stallings-Mann et. al. demostraron que el patrón de expresión de la isoforma de GHR es específico de individuo y se debe a un polimorfismo en el gen de *GHR* que sigue un modo de herencia Mendeliano (14). Posteriormente en el año 2000, Pantel et. al. reportaron la existencia de dos retrotransposones 99% idénticos de repetición terminal larga (LTR) flanqueando el exón 3, sugestivo de origen retroviral, con una longitud de 251 pares de bases, localizados 577 bases hacia arriba y 1821 bases hacia abajo del exón 3, sugiriendo que la expresión de GHR-d3 era secundaria a un evento de recombinación homóloga temprano transmitida a través de las generaciones (12). La delección resultante no solo involucra al exón 3 sino también parte de los intrones 2 y 3 (10).

En la población general hay una diferencia en la frecuencia de presentación de la isoforma GHR-d3 de acuerdo al grupo étnico (10). En términos generales, aproximadamente 50% de los pacientes con acromegalia son homocigotos para el genotipo GHR-fl, 30-40% son heterocigotos y 10-20% son homocigotos para GHR-d3 (13). En un estudio unicéntrico realizado en un hospital de referencia de tercer nivel en México se observó una prevalencia de genotipo homocigoto fl/fl del 46%, 32% para heterocigotos fl/d3 y 22% para homocigotos d3/d3 en población general (15).

Consecuencia funcional de la delección del exón 3 en *GHR*

Varios estudios han investigado las consecuencias de la pérdida del exón 3 en la isoforma *GHR*-d3, pero hasta la fecha la importancia de esta región no ha sido completamente entendida. La pérdida completa de un exón en el RNA mensajero, sin afectar la estructura o función de la proteína traducida resultante, es un fenómeno inusual. Hasta el momento la isoforma con delección del exón 3 sólo ha sido descubierta en humanos (10). A pesar de que la región codificante del exón 3 forma parte del dominio extracelular del receptor de hormona del crecimiento, los aminoácidos codificados por el exón 3 no son necesarios para la unión de GH al receptor (16).

Debido a la variabilidad de respuesta en niños con talla baja a la administración de hormona del crecimiento recombinante humana (GHRh), se realizó el primer estudio que buscaba evaluar si el genotipo de *GHR* influenciaba la respuesta al tratamiento con GHRh. Se seleccionaron a niños con talla baja (talla baja idiopática o pequeños para edad gestacional) que fueron tratados durante dos años con GHRh, en los cuales se observó que aquellos que tenían al menos un alelo d3 en *GHR* presentaban 1.7 a 2 veces mayor velocidad de crecimiento inducido por el tratamiento con GHRh en comparación a homocigotos fl/fl. Posteriormente investigaron in vitro si la delección del exón 3 generaba repercusiones funcionales en el GHR. Se realizó transfección de vectores expresando ambas isoformas del GHR, por separado o de forma simultánea, en fibroblastos de células embrionarias de riñón humano 293 (HEK 293) y cuantificaron la señal de transducción inducida por GH a través del gen reportero de la luciferasa. Los resultados mostraron que la señalización de GH era aproximadamente 30% mayor en los homocigotos o heterocigotos para GHR-d3 en comparación con homocigotos para GHR-fl (17). Hasta la fecha es el único estudio que ha evidenciado una diferencia funcional entre ambas isoformas mediante un modelo experimental celular (10).

Otros estudios han asociado la presencia del genotipo GHR-d3 con un aumento de la sensibilidad a la GH recombinante humana exógena en niños con talla baja idiopática o nacidos pequeños para la edad gestacional (18) (19), síndrome de Turner, o en aquellos con deficiencia severa de GH (18). Además en población con obesidad, ser portador homocigoto o heterocigoto para la delección del exón 3 se relacionó a un mayor peso corporal y una mayor tendencia para un HOMA 2-IR elevado (16).

El polimorfismo de *GHR* en el contexto de la acromegalia ha sido estudiado en distintos aspectos, entre ellos presentación clínica, mediciones hormonales y respuesta terapéutica (10). Se ha encontrado que pacientes con acromegalia homocigotos para d3/d3 pueden tener una edad de presentación más temprana (20), niveles más altos de presión arterial sistólica, glucosa en ayuno y HOMA-IR así como mayor índice de masa corporal en comparación con heterocigotos fl/d3 y homocigotos fl/fl (21). También se ha encontrado que presentar al menos un alelo para la delección del exón 3 se relaciona con una mayor prevalencia de diabetes (15), osteoartritis, dolico cólon y adenomas colónicos en pacientes con acromegalia (22). Además se ha visto asociado a una mayor prevalencia de fracturas vertebrales independiente al grado de actividad de la enfermedad (23), a una mayor discordancia entre GH e IGF-1 al evaluar la respuesta bioquímica en el tratamiento para acromegalia (24) e incluso se ha observado que presentar al menos un alelo para d3 en un predictor para persistencia de actividad bioquímica (15). Sin embargo, los resultados son controversiales, otras investigaciones no han logrado demostrar una influencia del polimorfismo del *GHR* en características clínicas, bioquímicas o en la respuesta al tratamiento (13, 18) (25) (26), ni en la prevalencia de fracturas o grado de actividad de la enfermedad (27).

Cambios en el ecocardiograma asociados a la acromegalia

Entre las alteraciones que se pueden encontrar en el ecocardiograma en pacientes con acromegalia la hipertrofia biventricular es la alteración estructural más prevalente, la cual se ha reportado hasta en el 90% de las autopsias realizadas a estos pacientes (28). Sin embargo, a pesar de que es un parámetro detectado en la fase temprana de la cardiomiopatía, es poco específico, dado a que esta circunstancia puede ser explicada por enfermedades concomitantes a la acromegalia y no sólo por la elevación de GH/IGF-1 o la duración de la enfermedad. Las alteraciones estructurales ecocardiográficas reportadas en pacientes con acromegalia son aumento del grosor de la pared posterior, del septum interventricular, del índice de masa del ventrículo izquierdo y presión anormal del ventrículo derecho (29). En la práctica habitual se realiza una estimación de la hipertrofia con el ecocardiograma mediante la cuantificación de los espesores ventriculares del septum interventricular y la pared posterior, se consideran datos sugestivos de hipertrofia si el grosor de las paredes es igual o mayor a 12 mm. Sin embargo, si se desea hacer una estimación por medio de ecocardiograma, el método más fiable es con estimación de la masa ventricular, que requiere para su cálculo el volumen ventricular izquierdo y el grosor de la pared ventricular. Uno de los métodos más utilizados es el de la Asociación Americana de Ecocardiografía (ASE) modificado por Devereux:

$$\text{Masa VI} = 0.8 \times [(1.04 \times (\text{DdVI} + \text{Gdsepto} + \text{GdPP})^3 - \text{DdVI}^3)] + 0.6 \text{ g}$$

El utilizar los valores de masa del ventrículo izquierdo indexada permite realizar comparaciones entre individuos con distintos tamaños corporales. Se recomienda realizar la indexación con el área de superficie corporal. El límite superior normal de la masa del ventrículo izquierdo indexada en mujeres es de 95 g/m² y en hombres de 115 g/m² en dimensiones lineales, y en mediciones 2D son de 88 g/m² en mujeres y 102 g/m² en hombres (30).

La disfunción diastólica es la alteración funcional más prevalente en la miocardiopatía acromegálica (3). Se manifiesta por una alteración en la capacidad de llenado ventricular. En términos generales, un patrón de relajación inadecuado del VI se caracteriza por alteración en los patrones de flujo a través de la válvula mitral con disminución de la velocidad de la onda E (mide el pico de velocidad temprana del flujo mitral, lo normal es que sea mayor a la A y que el ventrículo se llene principalmente al inicio de la diástole), un incremento de la velocidad de la onda A (mide el pico de velocidad tardío del flujo mitral), relación E/A < 1, y una prolongación del tiempo de desaceleración (TD) de la onda E (tiempo que transcurre entre la E y la llegada de ésta a la línea basal) y del tiempo de relajación isovolumétrica (tiempo entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral) (6, 29). La presencia o ausencia de disfunción diastólica es complicada de determinar. Los patrones de llenado en el adulto mayor asemejan a aquellos vistos en una disfunción diastólica leve en pacientes más jóvenes (de 40 a 60 años). Las siguientes 4 variables deben determinarse cuando se planea evaluar si la función diastólica del ventrículo izquierdo es normal o anormal, descritas con el punto de corte para anormalidad: índice E/é mayor a 14, velocidad é del anillo mitral (Septal é menor a 7 cm/seg o Lateral é menor a 10 cm/seg), volumen indexado de la aurícula

izquierda mayor a 34 mL/m² y por último velocidad IT mayor a 2.8m/seg. Una función diastólica anormal es aquella en la que más de la mitad de las variables disponibles son anormales, entre más variables se tengan se disminuye la probabilidad de un falso positivo. La función es normal si más del 50% de las variables son normales (31). Valores del índice E/é <8 usualmente indican presiones de llenado del ventrículo izquierdo normales, mientras que valores >14 tienen una alta especificidad para aumento de las presiones de llenado del VI (31). La dilatación de la aurícula izquierda se asocia con varios trastornos cardiacos como enfermedades valvulares, disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo. Es un marcador de riesgo para desarrollo de fibrilación auricular, hospitalizaciones por falla cardiaca, evento vascular cerebral isquémico y muerte. El tiempo de desaceleración de la onda E se considera anormal cuando es mayor a 240 mseg y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIVI) es anormal cuando es mayor a 100 mseg, indicando una alteración de la relajación del ventrículo izquierdo incluso con presiones de llenado normales (28). Se puede combinar con otros parámetros de flujo mitral como el índice E/A para estimar las presiones de llenado del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (31).

La disfunción sistólica es un evento raro visto en las fases avanzadas de la enfermedad no controlada por lo que la fracción de eyección tiende a permanecer sin cambios (7). La FEVI es la medida indirecta más utilizada para estimar la contracción miocárdica, sin embargo se sabe que tiene baja sensibilidad para detectar alteraciones subclínicas de la función ventricular sistólica debido a dependencia angular, calidad y orientación de imagen, variabilidad interobservador y geometría ventricular (32).

El termino *STRAIN* es una medida que describe la deformación de una estructura (33). En ecocardiografía se utiliza para describir la deformación local del miocardio (acortamiento, engrosamiento y alargamiento)(32) y permite evaluar la función miocárdica global y regional (33). Ofrece ventajas sobre la medición de la FEVI porque es relativamente independiente de ángulo, depende en menor grado de las condiciones de carga, es reproducible (33), tiene una menor variabilidad interobservador (34), no se basa en supuestos geométricos y puede detectar disfunción sistólica subclínica (33). Ofrece un valor, en términos porcentuales, de la deformación del segmento estudiado en relación con su dimensión original (*speckle tracking*) o en relación con el transductor (cálculo por doppler tisular).

El pico del STRAIN global longitudinal del VI describe el cambio relativo de longitud del ventrículo izquierdo entre el final de la diástole y el final de la sístole (30). En vista de que la longitud final de la cavidad (sistólica) es menor que la longitud inicial (diastólica), el porcentaje de deformación es negativo (32). Puede presentarse variabilidad en el software de distintos equipos, por lo que las valoraciones seriadas del STRAIN global longitudinal deberían realizarse con el mismo equipo. Los valores considerados normales en el STRAIN de acuerdo a lo publicado en la literatura son heterogéneos. En términos generales se considera que valores pico del STRAIN longitudinal global del VI de -20% son esperados en sujetos sanos, y valores más positivos a este tienen una mayor probabilidad de ser anormales y sugestivos de disfunción sistólica subclínica (30). Menting, et al. reportaron una concordancia

interobservador con la realización del STRAIN longitudinal del VI de $-0.67 \pm 0.91\%$. con un coeficiente de variación intra-observador de 2.7% e inter-observador de 4.2% (35).

Se encontraron hasta el momento 4 estudios que han evaluado el STRAIN longitudinal del VI en el contexto de acromegalia, todos ellos comparando a pacientes con acromegalia (activos e inactivos) con controles sanos, de estos, tres estudios mostraron de forma significativa una tendencia en los pacientes con acromegalia a presentar valores más positivos en el STRAIN longitudinal global del ventrículo izquierdo, con cifras que van desde -16.5% a -19.7% en acromegalia vs -20.7% a -27.9% en los controles sanos (29, 34, 36). Solo uno de los estudios no observó diferencia en los resultados del STRAIN longitudinal global del VI en paciente con acromegalia vs el grupo control (37).

Morbimortalidad por enfermedad cardiovascular

La cardiomiopatía acromegálica es el contribuyente más importante en el incremento de la mortalidad en la acromegalia (2), asociándose a la muerte de hasta 60% de los pacientes. Padecer de alguna complicación cardiovascular al momento del diagnóstico puede triplicar el riesgo de hospitalización (8). La mayoría de los pacientes con el antecedente de enfermedad cardiovascular mueren en el transcurso de 15 años (7), principalmente durante la primera década del diagnóstico (6), en la segunda década predomina la mortalidad por causa neoplásica (8).

El pronóstico a largo plazo es pobre si la cardiomiopatía se encuentra en una fase avanzada, con una tasa de mortalidad al primer año del 25% y del 35% a 5 años. Independientemente al control de la enfermedad una puntuación alta en la escala de Framingham se asocia a una disminución de la esperanza de vida (2).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La acromegalia es una enfermedad endocrinológica que toma gran relevancia por las comorbilidades multisistémicas que genera, la reducción en la calidad de vida y su asociación con muerte prematura. La variabilidad en la presentación clínica de la acromegalia se ve influenciada por factores genéticos y ambientales (13), algunos de ellos ya bien establecidos, como el tiempo de evolución, la persistencia de actividad bioquímica, la edad y la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular (9). A finales de la década de los 90 se determinó en humanos el polimorfismo del receptor de hormona del crecimiento, ya fuera por la retención o exclusión del exón 3 (GHR-fl y GHR-d3 respectivamente), los posibles genotipos resultantes son: homocigoto para la presentación fl/fl, homocigoto para d3/d3 o heterocigoto fl/d3 (14). A partir de estudios realizados en niños con talla baja en quienes se observó que aquellos que eran homo o heterocigotos para el genotipo de *GHR* con ausencia del exón 3 (fl/d3 y d3/d3)

respondían mejor a la administración exógena de hormona del crecimiento recombinante humana (rhGH), se han realizado diversos estudios para evaluar si existe una expresión clínica asociada al genotipo de *GHR*. Algunos de ellos han reportado un mayor efecto biológico de GH en pacientes que presentan al menos un alelo d3 en el genotipo (13, 16, 18, 19), y también existe evidencia in vitro que muestra una señal de transducción más eficiente en la isoforma con delección del exón 3 con un aumento de señalización de GH en aproximadamente 30% (17).

Son pocos los estudios que han evaluado los efectos clínicos y metabólicos del alelo d3 en el contexto del paciente con acromegalia y los resultados son controversiales (13). Se ha encontrado que pacientes con acromegalia homocigotos d3/d3 pueden tener una edad de presentación más temprana (20), niveles más altos de presión arterial sistólica, mayor glucosa en ayuno, HOMA-IR y un mayor IMC en comparación con heterocigotos (fl/d3) y homocigotos fl/fl (21). También se ha encontrado que presentar al menos un alelo para la delección del exón 3 (d3) se relaciona a una mayor prevalencia de diabetes (15) osteoartritis, dolicolón, adenomas colónicos (22) y mayor prevalencia de fracturas vertebrales independiente al grado de actividad de la enfermedad (23). Sin embargo, otras investigaciones no han logrado demostrar una influencia del polimorfismo del receptor en características clínicas, bioquímicas o en la respuesta al tratamiento (13, 18, 25-27).

Los escasos estudios que han evaluado la asociación del polimorfismo del receptor de *GHR* con la comorbilidad cardiovascular que ocurre en acromegalia solo han valorado parámetros como prevalencia de hipertensión arterial sistémica o dislipidemia. La miocardiopatía acromegálica representa la comorbilidad más común asociada a la acromegalia (2). Dos tercios de los pacientes muestran cardiomiopatía al momento del diagnóstico y el 90% la desarrollará en algún momento durante su vida (7). Se asocia a la muerte de hasta 50 a 60% de los pacientes durante la primera década de evolución (6, 8). Los pacientes con miocardiopatía acromegálica suelen diagnosticarse en la fase intermedia, con hipertrofia biventricular y disfunción diastólica, misma que revierte con el control de la enfermedad (8). Se describe en la literatura que la fase tardía de la cardiomiopatía, en la cual ya aparece disfunción sistólica, tiene una baja prevalencia, afectando a menos del 10% de los pacientes (6-7). Sin embargo, tales datos han sido determinados utilizando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo como medida indirecta de función sistólica ventricular, que tiene una baja sensibilidad para caracterizar alteraciones subclínicas (32). El análisis de la deformación ventricular por medio del STRAIN longitudinal global del ventrículo izquierdo es un marcador de disfunción sistólica subclínica con ventajas sobre la medición de la FEVI al ser relativamente independiente de ángulo, reproducible (33), con una menor variabilidad interobservador (34). En 4 estudios que han evaluado el STRAIN longitudinal del VI en el contexto de acromegalia comparado con controles sanos, tres de ellos mostraron de forma significativa en pacientes con acromegalia una tendencia a presentar valores más positivos de -20% (considerado anormal) en el STRAIN longitudinal global del ventrículo izquierdo a pesar de no tener alteraciones en la FEVI (29, 34, 36), por lo que la

prevalencia de disfunción sistólica subclínica podría ser un parámetro más común de lo que pensamos en estos pacientes.

Hasta el momento no se había investigado la relación del polimorfismo del exón 3 del *GHR* con la miocardiopatía acromegálica, por lo que realizamos el presente estudio con la finalidad de evaluar si el genotipo con delección del exón 3 se asocia con una mayor frecuencia de miocardiopatía acromegálica determinado por ecocardiografía en pacientes con acromegalia activa.

JUSTIFICACIÓN

El presente estudio se planteó con la finalidad de describir por primera vez la relación del polimorfismo del exón 3 del *GHR* con las características ecocardiográficas de pacientes con acromegalia activa. A partir de la información obtenida se evaluará si existe una asociación entre el genotipo GHR-d3 y una mayor expresión de miocardiopatía acromegálica. Además, se realizó determinación de la deformación del ventrículo izquierdo por medio de STRAIN longitudinal global, lo que nos ayudará a conocer la presentación de disfunción sistólica subclínica en nuestra muestra, parámetro que ha sido poco estudiado en la acromegalia.

Los resultados obtenidos y su análisis servirán para enriquecer el conocimiento científico que se tiene acerca del polimorfismo del receptor de GHR y las implicaciones del mismo en la expresión clínica de la miocardiopatía acromegálica, lo que en un futuro podría sentar las bases para investigaciones donde se podría determinar al polimorfismo del receptor como un factor pronóstico en el contexto de la miocardiopatía acromegálica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes con acromegalia activa de la Clínica de Acromegalia del Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI:

General:

¿Existen diferencias entre la frecuencia de miocardiopatía acromegálica, evaluado por ecocardiografía en pacientes con acromegalia activa que presenten genotipo d3/d3 o fl/d3 en comparación con aquellos que presenten genotipo fl/fl?

Específicas:

1. ¿Existe una mayor frecuencia de disfunción sistólica subclínica en pacientes con genotipo d3/d3 o fl/d3 en comparación con homocigotos fl/fl?
2. ¿Existe una mayor frecuencia de disfunción diastólica en pacientes con genotipo d3/d3 o fl/d3 en comparación con homocigotos para fl/fl?
3. ¿Se asocia el genotipo d3/d3 o fl/d3 a un mayor índice E/é en comparación a homocigotos fl/fl?
4. ¿Existe una mayor prolongación de la velocidad IT en pacientes con genotipo d3/d3 o fl/d3 en comparación a homocigotos fl/fl?
5. ¿Existe un mayor volumen indexado de la aurícula izquierda en pacientes con genotipo d3/d3 o fl/d3 en comparación a homocigotos para fl/fl?
6. ¿Se asocia el genotipo d3/d3 o fl/d3 a una mayor disminución de la relación E/A en comparación a homocigotos fl/fl?
7. ¿Existe una mayor prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica en los pacientes con genotipo d3/d3 o fl/d3 en comparación con homocigotos fl/fl?
8. ¿Existe una mayor prolongación del tiempo de desaceleración en los pacientes con genotipo d3/d3 o fl/d3 en comparación con homocigotos fl/fl?
9. ¿Se asocia el genotipo d3/d3 o fl/d3 a un porcentaje menor de la FEVI en comparación con homocigotos fl/fl?
10. ¿Se asocia el genotipo d3/d3 o fl/d3 a una mayor masa del ventrículo izquierdo indexada en comparación con homocigotos fl/fl?

HIPÓTESIS

En pacientes con acromegalia activa de la Clínica de Acromegalia del Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI:

General:

Los pacientes que presenten al menos un alelo con ausencia del exón 3 en el genotipo de *GHR* tendrán una mayor frecuencia de miocardiopatía acromegálica en comparación a homocigotos fl/fl determinado por ecocardiografía.

Específicas:

1. El genotipo d3/d3 o fl/d3 se asocia con una mayor frecuencia de disfunción sistólica subclínica en comparación con homocigotos fl/fl.

2. El genotipo d3/d3 o fl/d3 se correlaciona con una mayor frecuencia de disfunción diastólica en comparación con homocigotos fl/fl.
3. El genotipo d3/d3 o fl/d3 se asocia a un índice E/é mayor en comparación a homocigotos fl/fl.
4. El genotipo d3/d3 o fl/d3 se asocia a una mayor velocidad IT en comparación con homocigotos fl/fl.
5. El genotipo d3/d3 o fl/d3 se asocia con un mayor volumen indexado de la aurícula izquierda en comparación a homocigotos fl/fl.
6. El genotipo d3/d3 o fl/d3 se relaciona con una mayor disminución de la relación E/A en comparación a homocigotos fl/fl.
7. El genotipo d3/d3 o fl/d3 se asocia con un mayor tiempo de relajación isovolumétrica en comparación a homocigotos fl/fl.
8. El genotipo d/d3 o fl/d3 se relaciona con un mayor tiempo de desaceleración en comparación con homocigotos fl/fl.
9. El genotipo d3/d3 o fl/d3 se asocia con un menor porcentaje de la FEVI en comparación con homocigotos fl/fl.
10. El genotipo d3/d3 o fl/d3 se relaciona con una mayor masa del ventrículo izquierdo indexada en comparación con homocigotos fl/fl.

OBJETIVOS

General

Identificar los diferentes genotipos de GHR, determinar la presencia de miocardiopatía acromegálica por medio de ecocardiografía y explorar si existe una relación entre estas variables.

Específicos

1. Identificar disfunción sistólica subclínica mediante STRAIN longitudinal global del ventrículo izquierdo y comparar la frecuencia de presentación en el genotipo d3/d3 o fl/d3 con homocigotos fl/fl.
2. Evaluar la presencia de disfunción diastólica en cada uno de los genotipos y comparar la frecuencia de presentación en d3/d3 o fl/d3 con homocigotos fl/fl.
3. Calcular el índice E/é en cada uno de los genotipos y comparar la media para d3/d3 o fl/d3 con homocigotos fl/fl.

4. Medir la velocidad IT en cada uno de los genotipos y comparar la media para d3/d3 o fl/d3 con homocigotos fl/fl.
5. Evaluar el volumen indexado de la aurícula izquierda en cada uno de los genotipos y comparar la media para d3/d3 o fl/d3 con homocigotos fl/fl.
6. Calcular la relación E/A en cada uno de los genotipos y comparar la media para d3/d3 o fl/d3 con homocigotos fl/fl.
7. Medir el tiempo de relajación isovolumétrica en cada uno de los genotipos y comparar la media para d3/d3 o fl/d3 con homocigotos fl/fl.
8. Medir el tiempo de desaceleración en cada uno de los genotipos y comparar la media para d3/d3 o fl/d3 con homocigotos fl/fl.
9. Calcular la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por el método de Simpson biplano en cada uno de los genotipos y comparar la frecuencia de valores menores al 50% para d3/d3 o fl/d3 con homocigotos fl/fl.
10. Calcular la masa del ventrículo izquierdo indexada mediante la fórmula de Devereux en cada uno de los genotipos y comparar la media para d3/d3 o fl/d3 con homocigotos fl/fl.

PACIENTES Y MÉTODOS

Población blanco y lugar de estudio

El estudio fue realizado en pacientes de 18 a 70 años, con diagnóstico de acromegalia, bioquímicamente activos (definido por un nivel sérico de IGF-1 >1.2 veces el límite superior normal para la edad y género), en seguimiento en la Clínica de Acromegalia del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, hospital de tercer nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el período comprendido de abril a agosto del 2020.

Procedimientos generales

Para la realización del presente estudio se solicitó aprobación del comité científico y de ética en investigación CNIC del Instituto Mexicano de Seguridad Social (IMSS). Una vez que fue aprobado el protocolo, se extendió la invitación a formar parte del estudio a los pacientes que tenían diagnóstico de acromegalia activa y que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Dicha invitación fue realizada en un consultorio exclusivo y a puerta cerrada, al finalizar la consulta médica.

A los pacientes que accedieron participar se les pidió que firmaran el consentimiento informado (ANEXO 1) y se les realizó un cuestionario diseñado para la recolección de datos (ANEXO 2), enfocado a características sociodemográficas y factores de riesgo cardiovascular de acuerdo con la ACC/AHA.

Posteriormente, previa antisepsia, se les tomó muestra de sangre de 6 mL, misma que fue depositada en dos tubos al vacío K3 EDTA (3 mL de la recolección en cada uno) y llevada a laboratorio de biología molecular de la Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinológicas para el análisis del genotipo de GHR en DNA total extraído de leucocitos de sangre periférica. Además, de forma se revisaron los expedientes de cada uno de ellos para obtener información respecto a la historia de la acromegalia, diagnóstico, características iniciales del tumor del somatotrópo, tratamientos implementados y la respuesta a los mismos. Al finalizar, la hoja de recolección de datos fue archivada de forma apropiada y confidencial.

En un transcurso no mayor a un mes de la toma de muestra se concertó cita vía telefónica para la realización del ecocardiograma transtorácico de dos dimensiones modalidad doppler tisular en el Hospital de Cardiología de CMN Siglo XXI. El ecocardiografista fue “ciego” al protocolo de estudio y a los datos sociodemográficos del paciente. El estudio ecocardiográfico se hizo de acuerdo con la metodología de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) con el paciente recostado sobre el costado izquierdo, en posición apical y paraesternal. Las imágenes fueron obtenidas a partir de un equipo idéntico, con un sistema de ultrasonido cardiovascular Vivid™ E95. Fueron medidos los siguientes parámetros: diámetros finales internos sistólico y diastólico para el ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho, grosor del tabique interventricular, pared posterior, diámetro de la aurícula derecha y de la izquierda, volúmenes y áreas auriculares, diámetro aórtico máximo (AO), volumen telediastólico y telesistólico (VTD, VTS), FEVI, patrón de flujo transmitral con velocidad de onda E, A y relación E/A. Se determinó el tiempo de desaceleración, tiempo de relajación isovolumétrica, velocidad IT, onda S, E y A de septal y lateral e índice E/è. Además, fue determinado el TAPSE, se realizó un estimado de la PSAP y se especificó si el paciente presentaba insuficiencias valvulares o alteraciones en la movilidad segmentaria. Por último, se realizó STRAIN global longitudinal del ventrículo izquierdo que se calculo utilizando speckle tracking de 2 dimensiones. El mismo día de la realización del ecocardiograma se recabó el estudio por el investigador y se guardó junto a la hoja de recolección de datos. Los pacientes fueron informados de los hallazgos encontrados en el ecocardiograma, los casos que ameritaban seguimiento por el servicio de cardiología fueron identificados por el ecocardiografista y se les realizó envío (durante su cita subsecuente a la clínica de acromegalia) a su hospital general de zona para abordaje.

La determinación de GH sérica se realizó por ensayo inmunofluorométrico. Para la medición de IGF-1, las muestras de suero fueron sometidas a extracción por ácido-etanol para la separación de proteínas de unión previo al inmunoensayo, el cual fue llevado a cabo por quimioluminiscencia de Diasorin-Liaison que utiliza el IRP WHO second 02/254 como calibrador. Para nuestra población se estableció un propio coeficiente de variación que es intra-ensayo del 3% e inter-ensayo del 4%, mediante el análisis de 400 muestras de adultos sanos de 18 a 60 años, de donde se determinaron los intervalos considerados normales en relación con el grupo de edad y género.

El análisis del genotipo de GHR se realizó mediante el siguiente procedimiento: El DNA fue extraído a partir de linfocitos de sangre periférica utilizando el QIAamp Blood mini Kit (QIAGEN GmbH,

Manheim, Germany). El genotipado se desarrolló de acuerdo con el procedimiento realizado por Pantel, et.al. (12) con PCR múltiple utilizando primers G1, G2 y G3. El genotipo que contenía al exón 3 fue amplificado utilizando los primer G1 y G3 para la hebra 3'-5' y 5'-3' respectivamente, que dieron por resultado a un producto de PCR de 935 pares de bases. Para el genotipo con delección del exón 3 se utilizarán los primers G1 y G2 para las hebras 3'-5' y 5'-3' respectivamente, que generaron un producto de PCR de 532 pares de bases. El protocolo para la realización del PCR requirió una desnaturalización inicial de 5 minutos en un ciclador térmico a 95°C, seguido de 35 ciclos en los cuales se realizó desnaturalización de la doble hebra de DNA a 95°C por un minuto, extensión a 72° C por 1.5 minutos y realineamiento a 58° C por 30 segundos. Los productos amplificados fueron analizados por electroforesis en un gel al 6% de poliacrilamida teñido con bromuro de etidio.

Los datos obtenidos se copiaron y resguardaron en una base de datos encriptados de Excel en una computadora laptop propia para uso exclusivo de la presente investigación y la cual el investigador resguardó. Respecto a la información del genotipo del receptor de hormona del crecimiento obtenida durante el estudio podrá utilizarse en otros estudios en caso de que el paciente así lo haya indicado en el consentimiento informado. Finalmente todos los datos fueron sometidos al análisis estadístico en el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Por la maniobra del investigador: observacional.
- Por el número de mediciones: transversal.
- Por su finalidad: analítico.
- Por la recolección de datos: prolectivo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres de 18 a 70 años.
- Diagnóstico de acromegalia
- Actividad bioquímica de la enfermedad definida por niveles de IGF-1 más de 1.2 veces por arriba del límite superior normal para el grupo de edad.

Criterios de no inclusión

- Antecedente de cardiopatía isquémica.
- Valvulopatía diagnosticada previo a la acromegalia.

- Hipotiroidismo sin sustitución o inadecuadamente sustituido.
- Hipocortisolismo sin sustitución.
- Hipertensión arterial sistémica sin tratamiento antihipertensivo.
- Pacientes que no sean residentes de Ciudad de México.
- Pacientes que no hayan firmado el consentimiento informado.

Criterios de eliminación

- Pacientes que posterior a la toma de muestra no acudieron a cita de ecocardiograma y no desearon reagentar.
- Pacientes que retiren consentimiento informado.

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tipo de muestreo: no probabilístico de casos consecutivos de abril de 2020- agosto de 2020.

Tamaño de la muestra

Existe información sobre la prevalencia miocardiopatía en pacientes con acromegalia, sin embargo, la definición operacional de la misma, muestra múltiples variaciones, particularmente en aquellos estudios que han utilizado como herramienta diagnóstica el ecocardiograma, ésta ha sido definida mediante la fracción de eyección de VI. No contamos con información de la prevalencia de esta alteración con las mediciones ecocardiográficas propuestas en este estudio. Por otra parte, desconocemos el tamaño del efecto que estos hallazgos puedan presentar en pacientes que presenten los diferentes genotipos, por lo tanto, se propone realizar este estudio para identificar algunas de estas características y sentar las bases para calcular un tamaño de la muestra para estudios posteriores.

Análisis estadístico:

Para el análisis de datos se realizó determinación de la proporción de los diferentes genotipos de *GHR* en la muestra y se dividió el grupo total en aquellos que presentaban por lo menos un alelo con la variante d3 y aquellos que presentaban en los dos alelos la forma fl. De esta manera los grupos fueron: GHR-d3 (fl/d3 y d3/d3) y GHR fl (fl/fl) respectivamente.

Para la estadística descriptiva, las variables cuantitativas fueron expresadas con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada variable. Para evaluar si las variables cuantitativas tenían una distribución normal se determinó el sesgo y la curtosis, así como la prueba de Kolmogorov-Smirnof. Los datos cuantitativos se encuentran expresados en medias \pm desviación estándar

en variables con distribución normal o en medianas y rangos intercuartílicos en caso de variables con distribución no normal. Las variables cualitativas están expresadas en proporciones y frecuencias.

El análisis de asociación se realizó con pruebas de chi cuadrada para evaluar las diferencias entre las variables cualitativas en los diferentes grupos. Se realizaron estimaciones de asociación y prueba de McNemar con aquellas variables cualitativas que presentaron diferencia entre los grupos. Las diferencias entre las variables cuantitativas fueron analizadas con T de Student o U de Mann-Whitney dependiendo de la distribución de la muestra.

En todos los casos se consideró una diferencia estadísticamente significativa aquella que se presentara con un valor de $p < 0.05$

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Genotipo GHR:

- Definición conceptual: características del gen GHR, con identificación de los dos alelos que lo componen para identificar la presencia o ausencia del exón 3.
- Definición operacional: genotipificación llevada a cabo mediante PCR múltiple en unidad de investigación médica en enfermedades endocrinológicas.
- Tipo de variable: cualitativa, nominal
- Unidades: homocigoto fl/fl, heterocigoto fl/d3, homocigoto d3/d3

Edad:

- Definición conceptual: al tiempo de existencia de una persona desde el momento de nacimiento.
- Definición operacional: al tiempo transcurrido en años desde el momento del nacimiento a la fecha del ecocardiograma.
- Tipo de variable: cuantitativa, discreta.
- Unidades: número de años cumplidos.

Género:

- Definición conceptual: condición orgánica que diferencia a los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.
- Definición operacional: diferenciación por género al que pertenece el ser humano.
- Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica.
- Unidades: hombre, mujer.

Tiempo evolución de acromegalia:

- Definición conceptual: tiempo en años que un sujeto ha estado expuesto al hipersomatotropismo.
- Definición operacional: años transcurridos desde el diagnóstico de acromegalia hasta la fecha de realización de ecocardiograma.
- Tipo de variable: cuantitativa, discreta.
- Unidades: número de años.

Años con síntomas pre diagnóstico:

- Definición conceptual: tiempo en años que el sujeto ha estado expuesto al hipersomatotropismo aún antes de establecer el diagnóstico.
- Definición operacional: años transcurridos desde el inicio de acrocrecimiento hasta la fecha de diagnóstico de acromegalia.
- Tipo de variable: cuantitativa, discreta.
- Unidades: número de años.

Actividad bioquímica de acromegalia:

- Definición conceptual: enfermedad que no presenta normalización de la hipersecreción hormonal.
- Definición operacional: índice de IGF-1 calculado al dividir el IGF-1 actual entre el límite superior normal de IGF-1 para el género y grupo de edad mayor a 1.2.
- Tipo de variable: cuantitativa, continua.
- Unidades: número de índice calculado.

Tipo de tumor inicial:

- Definición conceptual: características iniciales del tumor del somatotrópo en relación con tamaño e invasión a estructuras adyacentes.
- Definición operacional: clasificación del tumor inicial como microadenoma (menor a 10 mm), macroadenoma (mayor a 10 mm) o macroadenoma invasor (mayor a 10 mm con extensión a seno cavernoso).
- Tipo de variable: cualitativa, nominal.
- Unidades: microadenoma, macroadenoma, macroadenoma invasor.

Índice de masa corporal:

- Definición conceptual: Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m^2)— es un índice utilizado frecuentemente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos.
- Definición operacional: Índice calculado kg/m^2

- Tipo de variable: cuantitativa, continua.
- Unidades: kg/m²

Consumo de tabaco:

- Definición conceptual: es la autoindulgencia en el consumo de tabaco que pueden llevar a una dependencia o a un deterioro en la salud.
- Definición operacional: uso de tabaco al momento o en los 10 años previos a la realización del ecocardiograma.
- Tipo de variable: cualitativa, dicotómica.
- Unidades: sí, no

Diabetes:

- Definición conceptual: trastorno metabólico caracterizado por hiperglucemia en el contexto de resistencia a insulina y /o falta de esta.
- Definición operacional: resultados de laboratorio en el expediente electrónico que reúna los siguientes criterios: glucosa en ayuno mayor a 126 mg/dl, hemoglobina glucosilada mayor a 6.5%, prueba de carga de glucosa a las 2hrs con resultado mayor de 200 mg/dl, glucosa al azar mayor a 200 mg/dl.
- Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica.
- Unidades: si, no.

Glucosa alterada en ayuno:

- Definición conceptual: valores elevados de glucemia en ayuno que no alcanzan el punto de corte para clasificarse como diabetes mellitus y que constituye una forma de prediabetes.
- Definición operacional: glucosa sérica en ayuno mayor de 100 mg/dL pero menor a 126 mg/dL.
- Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica.
- Unidades: sí, no

Hipertensión Arterial Sistémica:

- Definición conceptual: enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión sanguínea en las arterias.
- Definición operacional: presión arterial igual o mayor de 140/90 mm/Hg de forma repetida o pacientes en tratamiento antihipertensivo.
- Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica.
- Unidades: sí, no.

Hipercolesterolemia:

- Definición conceptual: exceso de la concentración sérica de colesterol.

- Definición operacional: resultado de laboratorio en el expediente electrónico que reúna el criterio de: mayor o igual a 200 mg/dl.
- Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica.
- Unidades: sí, no.

Hipoalfalipoproteinemia

- Definición conceptual: trastorno que afecta al metabolismo de las partículas de HDL, alterando su composición, concentración y el tamaño de estas.
- Definición operacional: concentración sérica de colesterol HDL menor a 40 mg/dL en hombres o menor a 50 mg/dL en mujeres.
- Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica
- Unidades: sí, no.

Hipertrigliceridemia:

- Definición conceptual: exceso de la concentración sérica de triglicéridos.
- Definición operacional: resultado de laboratorio en el expediente electrónico que reúna el criterio de: mayor o igual a 150 mg/dl.
- Tipo de variable: cuantitativa, nominal, dicotómica.
- Unidades: sí, no.

Dislipidemia:

- Definición conceptual: aumento de la concentración plasmática de lípidos en la sangre.
- Definición operacional: concentración sérica de colesterol total mayor a 200 mg/dL y/o triglicéridos mayores a 150mg/dL.
- Tipo de variable: cuantitativa, nominal, dicotómica.
- Unidades: sí, no.

Enfermedad Renal Crónica:

- Definición conceptual: deterioro progresivo de la función renal que se caracteriza por presentar un descenso de la capacidad de filtrar la sangre por parte del riñón $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ durante más de 3 meses.
- Definición operacional: tasa de filtración glomerular calculada por CKD-EPI $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.
- Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica.
- Unidades: sí, no.

Miocardiopatía acromegálica:

- Definición conceptual: conjunto de complicaciones cardiovasculares relacionadas a la acromegalia que abarca alteraciones en la composición del miocardio, la función diastólica y sistólica ventricular, valvulopatías y alteraciones de la conducción cardiaca.

- Definición operacional: desenlace compuesto para la presencia de al menos uno de los siguientes parámetros: hipertrofia ventricular, disfunción diastólica, disfunción sistólica o insuficiencias valvulares.
- Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica.
- Unidades: sí, no.

STRAIN global longitudinal del ventrículo izquierdo:

- Definición conceptual: cambio relativo en la longitud del ventrículo izquierdo desde el final de la diástole al final de la sístole.
- Definición operacional: determinación del grado de deformación en el ventrículo izquierdo por medio de Doppler tisular.
- Tipo de variable: cuantitativa, continua
- Unidades: %

Disfunción sistólica subclínica del ventrículo izquierdo:

- Definición conceptual: alteración en la función contráctil del ventrículo izquierdo que no genera disminución de la fracción de eyección ni síntomas de insuficiencia cardiaca.
- Definición operacional: una determinación en el STRAIN longitudinal global del ventrículo izquierdo más positiva de -20%.
- Tipo de variable: cualitativa, dicotómica
- Unidades: sí, no.

Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo:

- Definición conceptual: alteración de la capacidad de relajación del ventrículo izquierdo y aumento de la rigidez de la pared ventricular que condiciona incremento de las presiones de llenado.
- Definición operacional: presentar en el ecocardiograma al menos el 50% de positividad de los puntos de corte establecidos para las siguientes variables: índice E/é mayor a 14, velocidad del anillo mitral septal é menor a 7 cm/seg o Lateral é menor a 10 cm/seg), volumen indexado de la aurícula izquierda mayor a 34 mL/m² y velocidad IT mayor a 2.8m/seg.
- Tipo de variable: cualitativa, dicotómica.
- Unidades: sí, no.

Índice E/é:

- Definición conceptual: índice que utiliza la velocidad é para corregir el efecto de relajación del ventrículo izquierdo en la velocidad E mitral y que puede utilizarse para predecir las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.
- Definición operacional: velocidad E de la válvula mitral dividido por la velocidad é del anillo mitral (promedio obtenido de la é septal y é lateral).

- Tipo de variable: cuantitativa, continua
- Unidades: número calculado de dividir E/é

Velocidad IT:

- Definición conceptual: velocidad de regurgitación tricúspidea
- Definición operacional: velocidad modal máxima durante la sístole en el borde principal de onda espectral
- Tipo de variable: cuantitativa, discreta.
- Unidades: m/segundo

Volumen auricular izquierdo indexado:

- Definición conceptual: volumen auricular izquierdo corregido por el área de superficie corporal que refleja el efecto acumulado del incremento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo a través del tiempo.
- Definición operacional: volumen auricular izquierdo calculado con el método de longitud-área biplano y corregido por el área de superficie corporal.
- Tipo de variable: cuantitativa, continua
- Unidades: ml/m²

Relación E/A:

- Definición conceptual: relación durante la diástole ventricular de la onda de llenado rápido, denominada onda E, con la onda de velocidad de llenado tardía dependiente de la contracción auricular, denominada onda A.
- Definición operacional: velocidad E de la válvula mitral dividido entre la velocidad de la onda A, determinado mediante doppler pulsado tisular.
- Tipo de variable: cuantitativa, continua
- Unidades: cm/segundo

Tiempo de relajación isovolumétrica:

- Definición conceptual: tiempo transcurrido entre el llenado del ventrículo izquierdo y el vaciamiento del ventrículo izquierdo.
- Definición operacional: tiempo entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral.
- Tipo de variable: cuantitativa, discreta
- Unidades: mm/segundo

Tiempo de desaceleración de la onda E:

- Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el pico de la onda E a la fase de diástasis (siguiendo la máxima pendiente negativa de la onda E).
- Definición operacional: tiempo medido en mm/segundo desde el ápice de la onda E, hasta que ésta finaliza en la línea base.
- Tipo de variable: cuantitativa, discreta.
- Unidades: mm/segundo.

Hipertrofia del ventrículo izquierdo:

- Definición conceptual: incremento de la masa del ventrículo izquierdo.
- Definición operacional: masa de ventrículo izquierdo determinada por la fórmula modificada de Devereux indexada con un punto de corte mayor a 95 g/m² para mujeres y mayor a 115 g/m² para hombres.
- Tipo de variable: cualitativa, nominal, dicotómica.
- Unidades: sí, no.

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo:

- Definición conceptual: medida indirecta del porcentaje de volumen de sangre eyectado hacia la aorta durante la sístole ventricular izquierda.
- Definición operacional: fracción de eyección del ventrículo izquierdo calculada por el método de Simpson biplano, y clasificación de los resultados como reducida (menor a 39%), limítrofe (de 40 a 49%) y conservada (mayor o igual a 50%).
- Tipo de variable: cualitativa, ordinal.
- Unidades: reducida, limítrofe, conservada.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se apega a lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki y en el reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la 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 riesgo mínimo, se realizó un estudio ecocardiográfico transtorácico no invasivo el cual forma parte de los estudios solicitados en la evaluación y seguimiento de los pacientes con acromegalia. Los riesgos con la toma de muestra de sangre son sangrados en sitio de punción, equimosis,

no distinto a los riesgos que se tienen para la toma de muestras en laboratorio requeridas para el seguimiento bioquímicos de los pacientes.

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

Confidencialidad: los datos recabados en este estudio se manejaron por medio de clave numérica, sin posibilidad de identificar a quien corresponden los resultados de cada estudio. La base de datos que contiene información confidencial únicamente fue manejada por los investigadores.

Consentimiento informado: En la invitación para participar en el protocolo se les explicó a los pacientes sobre los principales aspectos y riesgos del protocolo de investigación y se hizo hincapié en que no obtenían un beneficio directo a través de nuestro estudio y que no recibirían ningún tipo de compensación económica. Se informó que, si no aceptaban formar parte de la investigación o si decidían ya no ser parte de la misma en cualquier punto, lo podrían hacer y no se tendría ningún tipo de repercusión sobre su atención y/o tratamiento respectivo. Los pacientes que decidieron participar recibieron el consentimiento informado, mismo que se encuentra en el anexo 1. Solo los pacientes que dieron su autorización por escrito fueron incluidos en el estudio.

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

FINANCIAMIENTO

Este estudio no requirió de financiamiento.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

El presente estudio tuvo implicaciones de bioseguridad al obtener muestras de sangre, la cual puede ser considerado material infecto-contagioso.

El investigador responsable y los investigadores asociados conocemos y nos apegamos a la norma oficial mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, aplicando todas las especificaciones descritas para la protección de los binomios ambiental-salud y ambiental-residuos peligrosos, así como el manejo y clasificación de los Residuos Peligrosos Biológico-Infecciosos (RPBI) de manera adecuada, por lo cual esta normatividad fue respetada en su totalidad en la presente propuesta de investigación.

El interés que tuvimos en la toma de muestra sanguínea fue para extraer DNA de linfocitos de sangre periférica para la identificación del polimorfismo del GHR, objeto de estudio de este protocolo. El material obtenido en este protocolo fue apropiadamente desechado una vez terminada la investigación. En caso de que el paciente haya autorizado que conserváramos material para próximos estudios (tal como se especifica, explica y se solicita autorización en la carta de consentimiento informado), éste pudo ser

conservado a -70°C en el espacio físico de la UIM en Enfermedades Endócrinas. Del mismo modo, hicimos saber que la obtención de la muestra iba a ser en estas mismas instalaciones, por lo que no habrá transporte de la muestra biológica.

RESULTADOS

En total 144 pacientes fueron evaluados para elegibilidad de los cuales 38 cumplieron criterios de selección. De estos, fueron incluidos 32 pacientes que accedieron participar y firmaron el consentimiento informado, sin embargo 4 fueron eliminados por no completar el estudio, principalmente por no haber acudido a realizarse el ecocardiograma (figura 1). Los productos amplificados se visualizaron en el gel de electroforesis de poliacrilamida como bandas de 935 y 532 pares de bases, correspondientes a las isoformas GHR-fl y GHR-d3 respectivamente (figura 2).

El genotipo del exón 3 de GHR reveló que 53% fueron homocigotos para la isoforma fl/fl, 18% fueron homocigotos para d3/d3, y 29% fueron heterocigotos fl/d3 (figura 3); 47% de los pacientes fueron portadores para al menos un alelo d3, similar a lo encontrado en otros estudios (13), uno de ellos en población Mexicana realizado en 148 pacientes con acromegalia (15). Las frecuencias alélicas y el genotipo no presentaron desviaciones en el equilibrio Hardy-Weinberg.

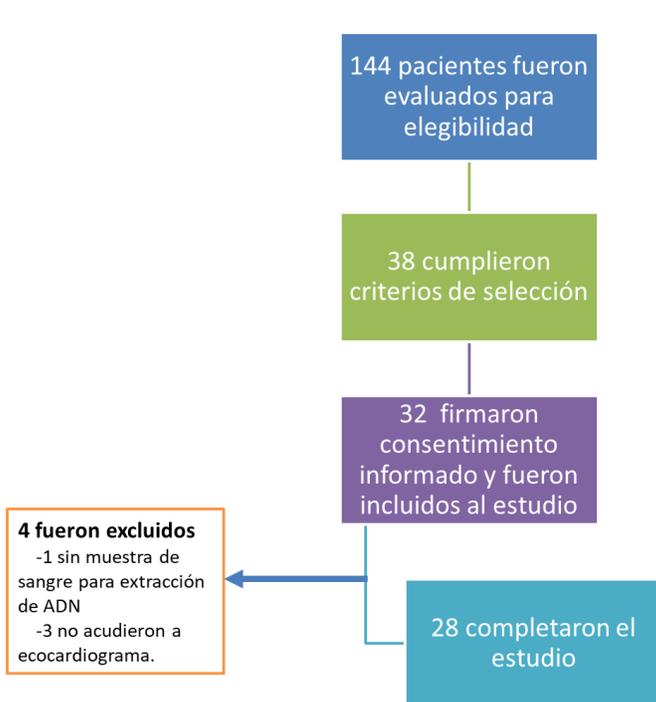


Figura 1. Selección y seguimiento de los pacientes del estudio.

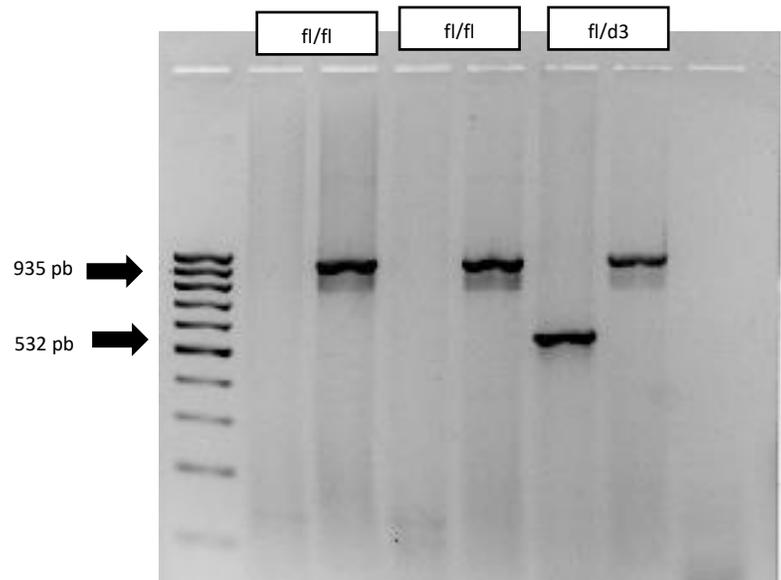


Figura 2. Representación de electroforesis en gel de poliacrilamida de tres pacientes. El primer carril corresponde al marcador de peso molecular. La determinación del genotipo se realizó con dos pocitos para cada paciente. Un pocito con primers G1-G2 para determinar la isoforma -3 y el otro pocito con primers G1-G3 para determinar la isoforma +3. Los dos primeros solo expresaron +3, por lo que se clasificaron homocigotos fl/fl. El tercero fue heterocigoto expresando alelos -3 y +3.

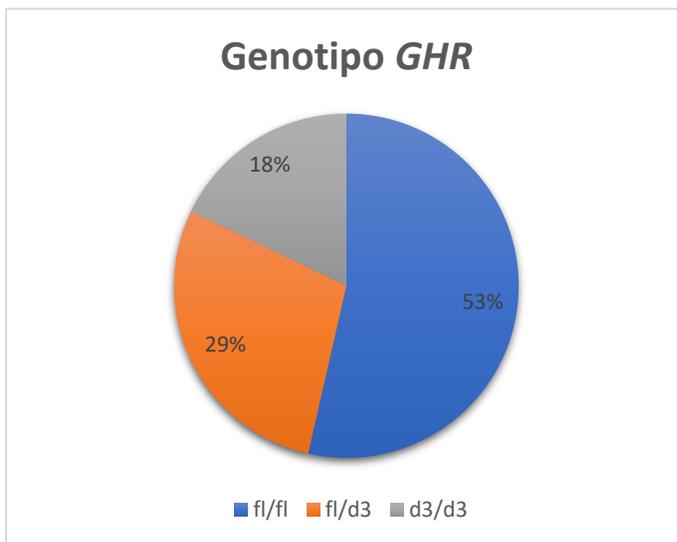


Figura 3. Distribución del genotipo de GHR en la muestra.

Las características basales clínicas, metabólicas y antropométricas se describen en la tabla 1. La edad media fue de 51 años \pm 12 y el 54% correspondió a género femenino, con un tiempo de evolución de la acromegalia de 4.48 \pm 4.7 años. Se encontró una prevalencia de diabetes en el 36%, hipertensión arterial en el 43% y dislipidemia en el 46%. La mayor parte de los pacientes presentaba macroadenoma al momento del diagnóstico (78%). No hubo diferencias en los niveles basales de GH e IGF-1 entre los genotipos al momento de realizar el ecocardiograma, la media de los niveles séricos de GH fue de 12 \pm 26, IGF-1 499 \pm 295 e IGF-1 índice 2.4 \pm 1.0. En el análisis por genotipo los pacientes homocigotos fl/fl tuvieron mayor prevalencia de hipertensión arterial sistémica en comparación a los que presentaban al menos un alelo d3 (fl/d3 + d3/d3), con 60 vs 23 %, P=0.04. No hubo otras diferencias significativas entre los genotipos respecto al resto de parámetros clínicos, metabólicos o antropométricos.

	TOTAL (n=28)	fl/fl (n= 15)	fl/d3 + d3/d3 (n= 13)	P
Edad	51 \pm 12	53 \pm 10	49 \pm 15	0.50
Mujer	15 (54%)	10 (66%)	5 (38%)	0.13
Años con síntomas prediagnóstico	6.32 \pm 3.9 (n 25)	7.5 \pm 4.4 n(13)	5 \pm 2.7 n(12)	0.1
Tiempo de evolución de acromegalia	4.48 \pm 4.7	4.7 \pm 3.4	4.1 \pm 5.7	0.74
GH eco	12 \pm 26	11.5 \pm 22	13 \pm 24	0.85
IGF-1	499 \pm 295	475 \pm 331	527 \pm 259	0.65
IGF-1 índice eco	2.4 \pm 1.04	2.1 \pm 1.06	2.6 \pm 0.9	0.20
IMC	30.5 \pm 5	31 \pm 5	29 \pm 3	0.27
HAS %	12 (43%)	9 (60%)	3 (23%)	0.04
Diabetes % (n=25)	9/25 (36%)	5/13 (38%)	4/12 (33%)	0.78
Glucosa alterada en ayuno %	13 (46%)	7 (47%)	6 (46%)	0.97
Dislipidemia %	13 (46%)	6 (40%)	7 (53%)	0.56

Tabaquismo	8 (26%)	3 (20%)	5 (38%)	0.28
Microadenoma	6 (21%)	4 (26%)	2 (15%)	0.07
Macroadenoma	13 (46%)	9 (60%)	4 (30%)	
Macro invasor	9 (32%)	2 (14%)	7 (55%)	

Tabla 1. Características generales de la población y por genotipo.

Los resultados de las variables ecocardiográficas evaluadas se muestran en la tabla 2. En nuestro estudio se encontró que 64% de los pacientes presentaba al menos una alteración sugestiva de cardiomiopatía acromegálica, ya fuera hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, disfunción sistólica (subclínica o manifiesta) o insuficiencias valvulares, mitral o aórtica (6).

Se utilizó la masa del ventrículo izquierdo indexada para determinar si los pacientes presentaban hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI). Encontramos una prevalencia general de HVI del 25%, con una media para la masa ventricular izquierda indexada de 85 ± 37 g/m². La frecuencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo fue del 39% y de disfunción sistólica (determinada por FEVI mediante método de Simpson biplano) del 11%. Además, se determinó mediante STRAIN una prevalencia de disfunción sistólica subclínica del 48%, tomando un punto de corte de -20%. Respecto a las insuficiencias valvulares, 33% presentaron insuficiencia mitral leve y 14% insuficiencia aórtica leve, solo un paciente se presentó con insuficiencia aórtica severa.

Respecto al análisis por genotipo, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos fl/fl vs los que tenían al menos un alelo d3 (fl/d3 + d3/d3) en los parámetros mencionados (figura 4, figura 5 y tabla 2). Tampoco hubo diferencia respecto al índice E/é, velocidad IT, Volumen Auricular Izquierdo Indexado, relación E/A, tiempo de relajación isovolumétrica ni en el tiempo de desaceleración de la onda E (tabla 2).

Se realizó STRAIN Longitudinal Global (SLG) del ventrículo izquierdo (VI) cuantificado mediante speckle-tracking de 2 dimensiones en 25 de los 28 pacientes. La media obtenida fue de -19 ± 5 , con valores para el grupo fl/fl de -19.5 ± 3 y para el grupo fl/d3 + d3/d3 de -18 ± 7 . Todos con valores más bajos a -20% (más positivos), siendo aún más bajos en el grupo que presentaba al menos un alelo GHR-d3, aunque estadísticamente no fue significativo ($P=0.54$).

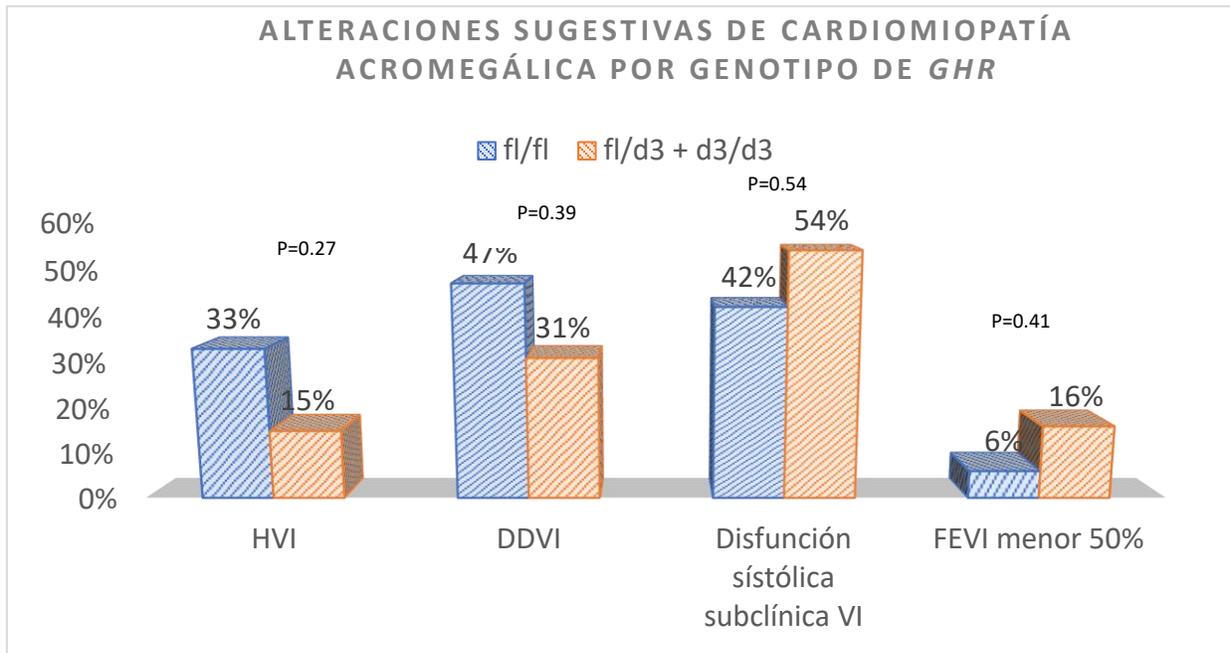


Figura 4. Alteraciones sugestivas cardiomiopatía acromegálica por genotipo de *GHR*. DDVI: disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo. VI: ventrículo izquierdo.

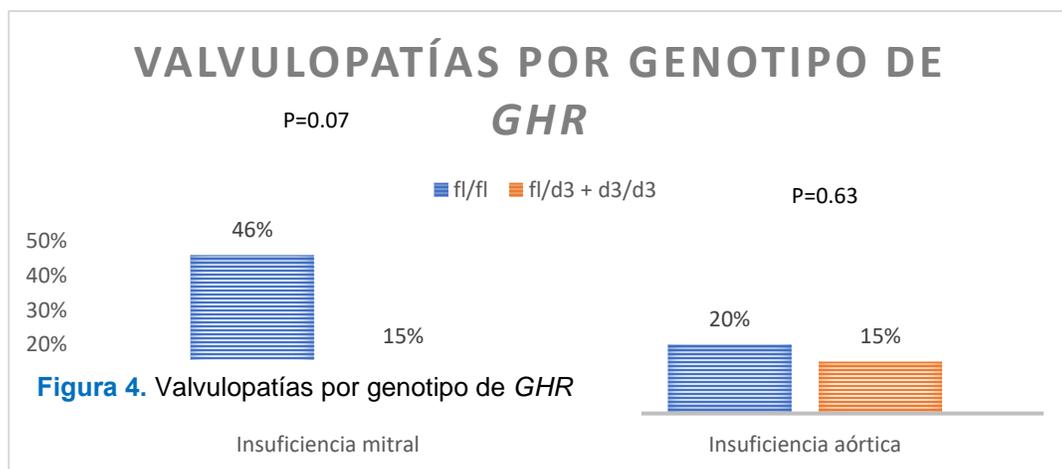


Figura 5. Valvulopatías por genotipo de *GHR*

	TOTAL (n=28)	fl/fl (n=15)	fl/d3 + d3/d3 (n=13)	p
Cardiomiopatía acromegálica (HVI/DDVI/DSVI o Valvulopatía)	18 (64%)	10 (67%)	8 (61%)	0.77
HVI	7 (25%)	5 (33%)	2 (15%)	0.27
Disfunción diastólica del VI	11 (39%)	7 (47%)	4 (31%)	0.39
Disfunción sistólica subclínica (n=25)	12/25 (48%)	5/12 (42%)	7/13 (54%)	0.54
% con FEVI menor a 50% (n=27)	3/27 (11%)	1/15 (6%)	2/12 (16%)	0.41
LVMi	85 ± 37	93 ± 47	75 ± 17	0.22
Índice E/é	8 ± 4	8 ± 3	8 ± 4	0.72
Velocidad IT	2.2 ± 0.47	2.3 ± 0.54	2.1 ± 0.40	0.27
Volumen indexado AI	30 ± 11	28 ± 10	33 ± 12	0.26
Relación E/A	1.12 ± 0.35	1.11 ± 0.30	1.13 ± 0.40	0.91
TRIVI	85 ± 38	85 ± 33	84 ± 44	0.95
Tiempo de desaceleración	208 ± 55	205 ± 50	211 ± 62	0.79
STRAIN longitudinal global VI	-19 ± 5	-19.5 ± 3	-18 ± 7	0.43
FEVI	59 ± 13	59 ± 10	60 ± 16	0.83
Insuficiencia aortica				
Leve	4 (14%)	2 (13%)	2 (15%)	0.63
Mod	0	0	0	
Sev	1 (3%)	1 (6%)	0	
Insuficiencia mitral				0.07
Leve	9 (32%)	7 (46%)	2 (15%)	
Mod	0	0	0	
Sev	0	0	0	

Tabla 2. Características ecocardiográficas. AI: aurícula izquierda. DDVI: disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo. LVMi: Masa indexada del ventrículo izquierdo. TRIVI: tiempo de relajación isovolumétrica. Velocidad IT: velocidad de regurgitación tricúspidea.

DISCUSIÓN

En humanos el receptor de hormona del crecimiento existe en dos isoformas, generadas por la retención o exclusión del exón 3 (GHR-fl y GHR-d3 respectivamente), que codifica para una secuencia de 22 aminoácidos localizada en el dominio extracelular del receptor (12, 13). Los humanos pueden ser homocigotos o heterocigotos para estas isoformas (12). A pesar de que la región codificante del exón 3 forma parte del dominio extracelular del GHR, los aminoácidos codificados por el exón 3 no son necesarios para la unión de GH al receptor (16). A partir del estudio realizado por Dos Santos et.al. (17), donde se observó que niños con talla baja homo o heterocigotos para el genotipo de GHR con ausencia del exón 3 respondían mejor a la administración exógena de hormona del crecimiento recombinante humana (rhGH), con evidencia *in vitro* que mostró una señal de transducción más eficiente en la isoforma con delección del exón 3, son diversos los estudios que se han realizado para determinar la influencia del genotipo de *GHR* en la expresión clínica y bioquímica de distintas entidades, con resultados controversiales. La acromegalia, causada por un exceso de GH, tiene una variabilidad en su fenotipo que no se puede explicar únicamente por el nivel de hipersomatotropinemia (15). Lo anterior llevo a realizar los primeros estudios que pretendían evaluar si el genotipo GHR-d3 podría influenciar la expresión clínica de la acromegalia. Mercado et. al. (15) en una población con 148 pacientes con acromegalia utilizando un grupo control de 175 adultos sanos, encontraron que portadores de al menos un alelo GHR-d3 tenían mayor prevalencia de diabetes y mayor probabilidad de no alcanzar metas de IGF-1 posterior al tratamiento. Otros estudios han reportado que la isoforma GHR-d3 se podría relacionar a mayor actividad bioquímica de la enfermedad, mayores consecuencias metabólicas, mayor prevalencia de adenomas colónicos o de complicaciones osteomusculares (21, 22, 23, 24), mientras que en otros no se ha documentado una relevancia clínica ni bioquímica del polimorfismo de GHR en la acromegalia (13, 18, 25, 26).

El presente estudio es el primero que intenta evaluar la posible influencia del polimorfismo del exón 3 de *GHR* en la presentación de la cardiomiopatía acromegálica, que se refiere al conjunto de complicaciones cardiovasculares asociadas a la acromegalia (7). Abarca alteraciones en la composición del miocardio, disfunción diastólica y sistólica ventricular, valvulopatías (principalmente insuficiencia mitral y aórtica) y alteraciones en la conducción cardíaca (8). Dos tercios de los pacientes con acromegalia presentan miocardiopatía al momento del diagnóstico y representa la comorbilidad más común asociada a la acromegalia (2, 7). La actividad de la enfermedad, el tiempo de evolución, la edad del paciente y las comorbilidades asociadas (diabetes, HAS, dislipidemia), son los principales factores relacionados al desarrollo y progresión de la miocardiopatía acromegálica (8). Mercado et. al. (38) en 442 pacientes con acromegalia, encontraron que la frecuencia de miocardiopatía acromegálica se asociaba de forma significativa con hipertensión arterial (OR 2.06, 95% CI 1.28-3.31, P=0.003) y niveles de GH en ayuno mayores a 10 ng/mL (OR, 1.9; 95% CI, 1.19-3.03, P=0.007), sin encontrar relación con la edad, género,

dislipidemia o el tabaquismo. La prevalencia de diabetes e hipertensión arterial sistémica en nuestro estudio fue similar a lo reportado en la literatura: 15-38% y 33-46% respectivamente (3).

La miocardiopatía acromegálica es secundaria a los efectos generados por el exceso de GH e IGF-1 sobre el miocito, la contractilidad cardiaca y la función vascular (7). Se ha establecido que la miocardiopatía acromegálica ocurre en tres fases, una primera fase con hipertrofia e incremento en la contractilidad del miocardio, la segunda fase con alteración en la relajación ventricular, alteraciones del llenado y disfunción diastólica y por último una tercera fase, caracterizada por dilatación ventricular y disfunción sistólica (29). Los pacientes suelen diagnosticarse en la segunda fase, que por lo general ocurre posterior a 5 años de enfermedad activa (6, 8). Hasta el momento no existe un consenso sobre cual es la mejor herramienta diagnóstica para la miocardiopatía acromegálica. La técnica no invasiva más utilizada en la actualidad es el ecocardiograma (7, 9). Popielarz-Grygalewicz, et. al. (29) exploraron las características ecocardiográficas de 140 pacientes con acromegalia para determinar si la presentación ecocardiográfica permitía el diagnóstico de "cardiomiopatía acromegálica" comparado con un grupo control de 52 pacientes sanos emparejados por edad y género. Los pacientes con acromegalia presentaban mayor prevalencia de diabetes, HAS y mayor IMC. En el ecocardiograma se observaron diferencias significativas en comparación a los controles en los siguientes parámetros: mayor volumen auricular izquierdo indexado (41.4 mL/m² vs 29.9 mL/m², $p < 0.001$), masa ventricular izquierda indexada (133.5 g/m² vs 97 g/m², $p < 0.001$) y mayor disfunción diastólica determinado por patrones de flujo transmitral (E' -med, E/\acute{e} y E/A), sin observar alteraciones estructurales en el ventrículo derecho. Lo anterior difiere de lo reportado en la literatura, que marca que las alteraciones estructurales son biventriculares (6, 8, 28).

Dado a que el control de la enfermedad suele revertir las primeras fases de la miocardiopatía (temprana e intermedia), incluimos para este estudio únicamente pacientes con enfermedad bioquímicamente activa y se excluyeron pacientes mayores de 70 años por la alta prevalencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en este grupo (6, 7, 31). Todos los estudios fueron realizados con el mismo equipo de ecocardiografía y el ecocardiografista fue ciego al genotipo del paciente.

La distribución que presentaron los distintos genotipos de GHR fue similar que la descrita en otras series para población sana o con acromegalia: 40-50% homocigotos fl/fl, 10-20% homocigotos d3/d3 y 30-40% heterocigotos fl/d3 (13, 15). En nuestro estudio no logramos demostrar una influencia significativa del genotipo de *GHR* en ninguna de las variables ecocardiográficas evaluadas para determinar miocardiopatía acromegálica. Lo anterior podría estar relacionado a que la prevalencia de hipertensión arterial era significativamente mayor en el grupo fl/fl en comparación con los que tenían al menos un alelo d3. Previamente se ha reportado que la hipertensión arterial tiene una asociación significativa con la presencia de enfermedad cardiaca en la acromegalia, con un OR de 2.06 (38). Además, los cambios que de forma independiente produce la hipertensión arterial sistémica en el miocardio son muy similares a los que se encuentran con mayor frecuencia en la ecocardiografía de un paciente con miocardiopatía acromegálica (8). En relación con lo anterior consideramos que la mayor prevalencia de HAS en el grupo fl/fl pudo haber

enmascarado la influencia del genotipo de *GHR* sobre los parámetros evaluados, comprometiendo a nuestra hipótesis alterna.

La frecuencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo fue similar a la encontrada en dos estudios previos, entre 26-27% (37, 38). Sin embargo, al diagnóstico se ha descrito hasta en un 60% (7). La prevalencia de insuficiencia cardiaca determinada por FEVI fue similar a la reportada anteriormente en la literatura, alrededor de un 10% (6), aunque estudios más recientes muestran una disminución en la frecuencia de insuficiencia cardiaca y no han encontrado alteraciones de la FEVI en su muestra (29, 37), o han reportado una prevalencia menor, en aproximadamente un 2-3% (1, 38, 42). Las alteraciones cardiacas valvulares encontradas en la miocardiopatía acromegálica consisten en insuficiencia mitral y aórtica (39), y su prevalencia varía en distintas series. Mercado et. al. (38) reportaron insuficiencias valvulares clínicamente insignificantes en un 33%. Estas cifras son mayores en otros estudios, como el publicado por Colao et. al (40) donde el 86% de 42 pacientes con enfermedad activa presentaba enfermedad valvular. La frecuencia de valvulopatías en nuestro estudio fue de hasta el 50%, las alteraciones fueron predominantemente en la válvula mitral y en la mayoría clínicamente insignificantes, solo 1 paciente presentó insuficiencia aórtica severa. Al igual que en los demás parámetros no se encontraron diferencias significativas respecto al genotipo, sin embargo, los resultados muestran una tendencia a tener más valvulopatías en el grupo fl/fl, probablemente relacionado a la mayor hipertensión arterial sistémica en estos pacientes lo que se asocia a mayores diámetros ventriculares.

Nos parecieron de relevancia los datos aportados por el STRAIN Global Longitudinal (SGL) del ventrículo izquierdo (VI) calculado por speckle-tracking de 2 dimensiones, un parámetro relativamente nuevo en ecocardiografía (33). El strain miocárdico se refiere al cambio porcentual en la longitud de las fibras miocárdicas entre el final de la diástole y el final de la sístole (43). Tiene ventajas sobre la FEVI por una menor variabilidad interobservador, independencia de ángulo y reproducibilidad (33, 34). En términos generales se considera un límite inferior normal -20%, los valores más bajos (menos negativos) son considerados anormales (30). Las alteraciones en el SGL del ventrículo izquierdo se han utilizado como un marcador de disfunción sistólica temprana y subclínica del ventrículo izquierdo (29). Los primeros estudios que evaluaron el SGL del VI en pacientes con acromegalia lo hicieron mediante Doppler tisular, sin embargo, esta ya no se considera la técnica ideal para evaluar el SGL dado a que tiene mayor dependencia de ángulo, interferencia de sonido y mayor variabilidad intra e inter-observador al compararse con el speckle tracking (33, 37). Volschan et. al. (37) realizaron el primer estudio para evaluar el SGL con técnica speckle tracking en pacientes con acromegalia. El estudio incluyó 37 pacientes con acromegalia activa comparado con un grupo control de 48 pacientes, ambos grupos tenían prevalencia similar de HAS (45.9 vs 43.8%, P=0.99). No se evidenciaron anomalías en el SGL en los pacientes con acromegalia activa y la media fue similar a la del grupo control (-20.1 ± 3.1 vs -19.4 ± 2.2 , p=0.256). Estos resultados son discordantes con los de nuestro estudio, dado a que la media del SGL del ventrículo izquierdo en nuestra muestra fue más baja al límite inferior normal. Además, a pesar de que el grupo fl/fl tenía mayor prevalencia

de hipertensión arterial sistémica, los pacientes con delección en al menos un alelo d3 en el genotipo del GHR tuvieron una tendencia a presentar valores más bajos en el SGL del ventrículo izquierdo, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, probablemente asociado al tamaño muestral. Los tres estudios previos que evaluaron el SGL del VI calculado mediante Doppler tisular en pacientes con acromegalia mostraron de forma significativa valores más bajos del SGL del VI en comparación al grupo control, desde -16.5% a -19.7% vs -20.7% a -27.9% (29, 34, 36).

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el pequeño tamaño muestral, la falta de homogeneidad de la muestra, el tipo de diseño (transversal) y que el ecocardiografista no fue el mismo para todos los ecocardiogramas, de relevancia debido a la variabilidad interobservador en la mayoría de las variables ecocardiográficas determinadas, con una menor influencia en el STRAIN cuya variabilidad interobservador es mínima (34). Consideramos se deberían realizar estudios con una mayor población y con homogeneidad de la muestra para en un futuro determinar si en realidad los portadores GHR-d3 podrían tener una mayor frecuencia de insuficiencia sistólica subclínica y de miocardiopatía acromegálica. Conocer si el genotipo influencia la morbilidad cardiovascular en estos pacientes podría llegar a considerarse un marcador pronóstico que requiera de tratamientos más intensivos en un futuro para lograr el control de la enfermedad o seguimiento ecocardiográfico más frecuente al que se determina para la población con acromegalia de forma general.

CONCLUSIÓN

La ausencia del exón 3 en por lo menos un alelo de *GHR* no se asoció a una mayor frecuencia de alteraciones ecocardiográficas sugestivas de cardiomiopatía acromegálica. La presencia de hipertensión arterial sistémica en los pacientes con acromegalia podría tener una mayor influencia que el genotipo para el desarrollo de miocardiopatía. A pesar de que los pacientes homocigotos fl/fl tenían mayor prevalencia de HAS, se observaron valores más bajos en el STRAIN Longitudinal Global del ventrículo izquierdo en pacientes portadores de GHR-d3, sugestivo de disfunción sistólica subclínica, sin alcanzar significancia estadística, probablemente asociado al tamaño muestral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, et al. Acromegaly. Nat Rev Dis Prim. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>. [Cited 2019 Nov 10].
2. Gatto F, Campana C, Cocchiara F, et al. Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly. Rev Endocr Metab

- Disord 2019; 20(3):365-381.
3. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11):3933–3951.
 4. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 2017;20(1):4–9.
 5. Acevedo K, Aguilar PE, Arellano S, et al. Primer reporte del registro nacional de acromegalia : Programa Epiacro. *Rev Endocrinol y Nutr* 2010;18(4):176–180.
 6. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 2017;20(1):46–62.
 7. Sharma AN, Tan M, Amsterdam EA, Singh GD. Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Cardiol* 2018;41(3):419–25.
 8. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Bringing cardiovascular comorbidities in acromegaly to an update. How should we diagnose and manage them? *Front Endocrinol (Laussane)*. DOI: 10.3389/fendo.2019.00120. [Cited 2019 Nov 15].
 9. Ramos-Levi AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly : an update on their diagnosis and management. *Endocrine* 2017; 55(2):346-359.
 10. Boguszewski CL, Barbosa EJJ, Svensson PA, Johannsson G, Glad CAM. Clinical and pharmacogenetic aspects of the growth hormone receptor polymorphism. *Eur J Endocrinol* 2017; 177(6): 309-321.
 11. Dehkhoda F, Lee CMM, Medina J, Brooks AJ. The Growth Hormone Receptor : Mechanism of Receptor Activation , Cell Signaling , and Physiological Aspects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. DOI: 10.3389/fendo.2018.00035. [Cited 2019 Nov 16].
 12. Pantel J, Machinis K, Sobrier M, Duquesnoy P, Goossens M, Amselem S. Species-specific alternative splice mimicry at the growth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution - A novel mechanism accounting for protein diversity between and within species. *J Biol Chem* 2000; 275 (25): 18664-9.
 13. Cinar N, Dagdelen S, Yorgun H, Canpolat U, Kabakci G, Erbas T. The clinical and cardiometabolic effects of d3-growth hormone receptor polymorphism in acromegaly. *Pituitary* 2015;18(1):116–125.
 14. Ludwiczak RL, Klingert KW, Rorman F. Alternative splicing of exon 3 of the human growth hormone receptor is the result of an unusual genetic polymorphism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(22): 12394–12399.

15. Mercado M, González B, Sandoval C, et al. Clinical and biochemical impact of the d3 growth hormone receptor genotype in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3411–3415.
16. Espinosa E, Salame L, Marrero-Rodriguez D, et al. Expression of the growth hormone receptor isoforms and its correlation with the metabolic profile in morbidly obese subjects. *Endocrine* 2019; 63(3): 573-581.
17. Dos Santos C, Essioux L, Teinturier C, Tauber M, Goffin V, Bougneres P. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet* 2004; 36(7):720-724.
18. Jallad RS, Trarbach EB, Duarte FH, et al. Influence of growth hormone receptor (GHR) exon 3 and -202A / C IGFBP-3 genetic polymorphisms on clinical and biochemical features and therapeutic outcome of patients with acromegaly. *Pituitary* 2015;18(5): 666-673.
19. Dorr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, et al. Different relationships between the first 2 years on growth hormone treatment and the d3-growth hormone receptor polymorphism in short small-for-gestational-age (SGA) children. *Clin Endocrinol* 2011; 75(5):656–660.
20. Kamenicky P, Dos Santos C, Espinosa C, et al. D3 GH receptor polymorphism is not associated with IGF1 levels in untreated acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2009;161(2): 231–235.
21. Turgut S, Akin F, Ayada C, Topsakal S, Yerlikaya E, Turgut G. The growth hormone receptor polymorphism in patients with acromegaly: relationship to BMI and glucose metabolism. *Pituitary* 2012;15(3):374–379.
22. Wassenaar MJE, Biermasz NR, Pereira AM, et al. The exon-3 deleted growth hormone receptor polymorphism predisposes to long-term complications of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):4671–4678.
23. Mormando M, Nasto LA, Bianchi A, et al. GH receptor isoforms and skeletal fragility in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(2):237–245.
24. Bianchi A, Giustina A, Cimino V, et al. Influence of growth hormone receptor d3 and full-length isoforms on biochemical treatment outcomes in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):2015–2022.
25. de Oliveira Machado E, Lima CHA, Ogino LL, Kasuki L, Gadelha MR. Growth hormone receptor exon 3 isoforms may have no importance in the clinical setting of multiethnic Brazilian acromegaly patients. *Pituitary.* 2016;19(4):375–380
26. Filopanti M, Olgiati L, Mantovani G, et al. Growth hormone receptor variants and response to

- pegvisomant in monotherapy or in combination with somatostatin analogs in acromegalic patients: A multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(2):165–72.
27. Pontes J, Madeira M, Lima CHA, et al. Exon 3-deleted growth hormone receptor isoform is not related to worse bone mineral density or microarchitecture or to increased fracture risk in acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2019; 43(2):163-171.
 28. Natchev E, Kundurdjiev A, Zlatareva N, et al. Echocardiographic myocardial changes in acromegaly: a cross-sectional analysis in a tertiary center in bulgaria. *Acta Endocrinol* 2019; 15(1): 52–61.
 29. Popielarz-grygalewicz A, Jakub SG, Konwicka A, et al. Heart in Acromegaly: The Echocardiographic Characteristics of Patients Diagnosed with Acromegaly in Various Stages of the Disease. *Int J Endocrinol*. DOI: 10.1155/2018/6935054. [Cited 2019 Dec 4].
 30. Lang RM, Badano LP, Victor MA, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(1):1-39.
 31. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography : An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(4):277–314.
 32. Cañon-Montañez W, Santos A, do Amaral M, et al. Reproducibility of left ventricular global longitudinal strain using two-dimensional ultrasound speckle tracking: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Rev Colomb Cardiol* 2017; 24 (6): 559-566.
 33. Benson MJ, Silverton N, Morrissey C, Zimmerman J. Strain Imaging : An Everyday Tool for the Perioperative Echocardiographer. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.11.035. [Cited 2020 Jan 18].
 34. Jurcut R, Galouis S, Florian A, et al. Quantifying subtle changes in cardiovascular mechanics in acromegaly : a Doppler myocardial imaging study. *J Endocrinol Invest* 2014;37(11):1081-1090.
 35. Menting ME, McGhie JS, Koopman LP, et al. Normal myocardial strain values using 2D speckle tracking echocardiography in healthy adults aged 20 to 72 years. *Echocardiography* 2016;33(11): 1665–1675.
 36. Di Bello V, Bogazzi F, Di Cori A, et. al. Myocardial systolic strain abnormalities in patients with acromegaly: a prospective color Doppler imaging study. *J Endocrinol Invest* 2006;29(6):544-550.
 37. Volschan ICM, Kasuki L, Silva CMS, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography

- demonstrates no effect of active acromegaly on left ventricular strain. *Pituitary* 2017; 20(3):349-357.
38. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, et. al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(12): 4438-4446.
 39. Mizera L, Elbaum M, Daroszewski J, et. al. Cardiovascular complications of acromegaly. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2018; 14(3): 365-374.
 40. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, et. al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7):3196-3201.
 41. van der Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F, et. al. Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16(2): 101-107.
 42. Bihan H, Espinosa C, Hernan V, et. al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5308-13.
 43. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(4):351-369.

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Fecha: _____ Teléfono: _____

Datos personales

Nombre: _____ NSS: _____
 Género: M F Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ BSA: _____
 Raza: _____ (blanco, afroamericano, hispano, otros) TA: _____

Acromegalia

Fecha de diagnóstico: _____ Años de evolución previo al diagnóstico: _____
 Laboratorio al diagnóstico: GH _____ IGF-1 _____ Índice: _____
 Fecha de Cirugía: _____
 Fecha de radioterapia: _____

Laboratorio actual

TG: _____ HB A1C: _____ COL T: _____ HDL: _____ COL LDL: _____
 IGF-1: _____ GH: _____ ÍNDEX: _____
 T4L: _____ TSH: _____ TEST/EST: _____ LH: _____ FSH: _____ PRL: _____
 Cortisol: _____ Proteínas en orina de 24 h: _____ CrS: _____ DepCR: _____

Comorbilidades/factores de riesgo. **Colocar una X SI o NO**

Variable	Si	NO
Tabaquismo		
Diabetes		
HAS		
Dislipidemia		
AHF cardiopatía isquémica prematura*		
ERC		
Menopausia prematura		

Variable	Si	NO
PSAOS		
CA Tiroides		
CA Colon		
Enf inflamatoria crónica**		
Hipotiroidismo		
Hipocortisolismo		
Hipogonadismo		
Diabetes insípida		

*: enfermedad cardiovascular aterosclerótica o muerte de causa cardiovascular antes de los 55 años en hombre o de los 65 años en mujeres.

** : AR, Psoriasis, VIH.

Tratamiento actual

Antihipertensivos: _____
 Hipolipemiantes: _____
 Hipoglucemiantes: _____
 Diurético: _____
 Otros: _____

ANEXO 2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL ECOCARDIOGRAMA

Fecha: _____

Teléfono: _____

Datos personales

Nombre: _____ NSS: _____

Género: M F Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ BSA: _____

d diastólico VI	mm	d diastólico VD (X3)	mm
d sistólico VI	mm		
d aurícula izquierda (x3)	mm	d aurícula derecha (x2)	mm
Vol AI	ml/m2	Vol AD	ml/m2
Área AI	cm2	Área AD	cm2
Septum	mm	Pared posterior	mm
Raíz Ao	mm	Anillo Ao	mm

Vol diastólico final	ml
Vol sistólico final	ml
FEVI	%

Insuficiencias valvulares

0=no presenta, 1=leve, 2= moderada, 3=severa

Patrón llenado	Válvula mitral	0	1	2	3	4
	Válvula pulmonar	0	1	2	3	4
	Válvula tricúspide	0	1	2	3	4
	Válvula aórtica	0	1	2	3	4

de

transmitral	
Vel onda E	m/s
Vel onda A	m/s
	e/a

Tiempo de desaceleración (ms): _____

Velocidad IT: _____

Tiempo de relajación isovolumetrica (ms): _____

Índice eé: _____

Patrón de llenado: _____

SEPTAL: S _____ E _____ A _____ LATERAL: S _____ E _____ A _____

TAPSE: _____ ONDA S: _____

PSAP (mmHg): _____

STRAIN

Strain longitudinal del VI:	%
Torsión:	
Strain AI:	

Disfunción diastólica: SI NO

En caso de presentar disfunción diastólica esta es:

Leve

Moderada

Severa

Movilidad segmentaria:

Sin alteraciones <input type="checkbox"/>	Con alteraciones: (Favor de especificar)
---	---

Requiere envío a Cardiología de su HGZ: SI NO

COMENTARIOS:

Elaborado por: _____

ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HE CMN SIGLO XXI
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del estudio:

Polimorfismo del exón 3 del gen del receptor de hormona de crecimiento (*GHR*) y su asociación con características ecocardiográficas en pacientes con acromegalia activa.

Lugar y fecha:

Ciudad de México a _____

Patrocinador externo:

No aplica.

Justificación y objetivo del estudio:

Usted tiene una enfermedad hormonal conocida como acromegalia, en la que existen cantidades elevadas de una sustancia en la sangre llamada hormona de crecimiento (GH), este problema puede causar que algunos de sus órganos crezcan y no funcionen bien, uno de ellos es el corazón. Estos efectos no son iguales en todos los pacientes pero aún no se conoce con certeza la razón de estas diferencias. Por esta razón, sus médicos le están invitando a participar en este estudio que tiene como propósito investigar si la función de su corazón tiene alguna relación con las características del lugar de la célula donde la GH tiene efecto (receptor de hormona de crecimiento {GHR}). En este protocolo se revisará su expediente, le realizaremos un ultrasonido de su corazón y le pediremos una muestra de sangre para obtener material genético (DNA) y analizar las características del receptor de hormona de crecimiento. Estos resultados en un futuro podrían contribuir a mejorar el entendimiento sobre su enfermedad.

Procedimientos:

Si usted está de acuerdo, su participación consistirá en permitirnos tomar una muestra de sangre obtenida por punción venosa que se depositará en dos tubos morados con capacidad de 5 ml (una cucharadita) cada uno, para analizar el material genético (DNA) y determinar la forma del GHR. Además usted será citado para la realización de ecocardiograma (ultrasonido del corazón) en el Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI, es un estudio que consiste en valorar la forma y movimientos de su corazón con un dispositivo que se desliza sobre la pared del pecho, este estudio tiene una duración aproximada de 20 minutos. Este estudio no le causa dolor y no tiene ningún riesgo. Esta cita se concertará vía telefónica de acuerdo a la conveniencia de usted y del equipo de cardiólogos que hacen el estudio. Es de mucha importancia que acuda a la cita establecida.

Posibles riesgos y molestias:

Los mismos riesgos y molestias que usted tiene cuando le toman muestra de sangre para exámenes de laboratorio. Incluye una punción con aguja estéril en la vena del brazo.

Posibles beneficios que usted recibirá al participar en el estudio:

Usted no tiene ningún beneficio directo por su participación en este protocolo.

La realización del ultrasonido del corazón (ecocardiograma) forma parte de la evaluación rutinaria de los pacientes con su enfermedad en nuestro hospital, por lo tanto dicho estudio se le realizará de cualquier

manera como parte de su evaluación. Conocer mediante el análisis genético el tipo de receptor de hormona de crecimiento que usted tiene no provoca ninguna diferencia en su tratamiento ni su seguimiento, por lo tanto esta información por el momento tampoco le otorga un beneficio directo.

Participación o retiro:

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

Privacidad y confidencialidad:

Ninguna información sobre usted, su enfermedad o los resultados de este estudio estará disponible para personal diferente a los investigadores. Los resultados de este estudio serán manejados de forma confidencial sin revelar los nombres de los participantes. De la muestra de sangre que se le tome, se obtendrá material genético para analizar el receptor de hormona del crecimiento, el material genético restante puede ser conservado para su utilización posterior en otro estudio o bien, puede ser destruido y desechado de forma conveniente, usted tiene la posibilidad de decidir sobre qué hacer con él al final del estudio.

Beneficios al término del estudio:

Al término del estudio tendremos conocimiento más profundo sobre relación de las alteraciones del corazón y la forma del receptor de hormona del crecimiento. En caso de descubrir alguna enfermedad en su corazón será referido a Cardiología de su hospital general de zona.

En cuanto a la colección de material biológico:

- No autoriza que se tome la muestra.
- Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
- Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

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

Investigador responsable: Dr. Ernesto Sosa Eroza, matrícula 11149574, Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: esosae@yahoo.com

Colaboradores: Dra. Karla Lizeth Serrano Padilla, matrícula 98025733 Tel: (55) 56276900 ext 21553, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: karlaserrano91@hotmail.com

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

Nombre y firma del sujeto (participante)

Nombre y firma de quien
obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

ANEXO 4: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

