

Descripción de las alteraciones cardíacas por ecocardiografía de los pacientes con acromegalia

Description of cardiac disorders by echocardiography in patients with acromegaly

WILLIAM ROJAS, ANDRÉS LANCHEROS, MIREYA TAPIERO •
BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

Resumen

Objetivo: describir las alteraciones ecocardiográficas de los pacientes con acromegalia del Servicio de Endocrinología del Hospital de San José.

Metodología: serie de casos de pacientes que asistieron a la clínica de acromegalia del servicio. Se hizo una descripción de las características clínicas relacionadas con la patología de base y sus comorbilidades. El compromiso cardíaco se documentó mediante la toma de electrocardiograma, evaluando arritmias y la evaluación del QT prolongado. El estudio por ecocardiografía transtorácica identificó la fracción de eyección ventricular izquierda, la disfunción valvular, hipertensión pulmonar y el trastorno segmentario de la motilidad ventricular.

Resultados: se obtuvo información de 26 pacientes, 69% sexo femenino, 61% mayores de 50 años, con una mediana de evolución de la enfermedad de cinco años. El 92% presentaba macroadenoma, la mayoría de ellos llevados a cirugía. En 21 reportes ecocardiográficos se identificó que 61% de pacientes tenía FEVI mayor a 60% y ninguno de ellos presentó FEVI menor a 45%; 38% de pacientes presentaba hipertrofia ventricular izquierda. La disfunción diastólica fue reportada en 21%, insuficiencia mitral leve en 14%, estenosis aórtica leve en 4%. Se realizaron 24 electrocardiogramas todos con evidencia de ritmo sinusal, extrasístoles ventriculares en 12.5%, sin prolongación del intervalo QT.

Conclusión: no se detectó compromiso en la fracción de eyección ni trastornos de motilidad y hubo una baja frecuencia de disfunción diastólica; la hipertrofia ventricular y las alteraciones valvulares fueron menos frecuentes a lo reportado en la literatura y se documentaron extrasístoles ventriculares como única alteración electrocardiográfica. (*Acta Med Colomb 2015; 40: 30-35*).

Palabras clave: *acromegalia, hormona de crecimiento, enfermedad cardiovascular, cardiopatía acromegálica, ecocardiografía.*

Abstract

Objective: to describe echocardiographic abnormalities in patients with acromegaly in the Hospital San José, Endocrinology Service.

Methodology: case series of patients who attended the service acromegaly clinic. A description of the clinical features related to the underlying disease and its comorbidities was made. Cardiac involvement was documented by electrocardiogram, evaluating arrhythmias and prolonged QT. The study by transthoracic echocardiography identified left ventricular ejection fraction, valve dysfunction, pulmonary hypertension and ventricular segmental motility disorder.

Results: data of 26 patients was obtained. 69% female, 61% over 50 years, with a median disease progression of five years. 92% showed macroadenoma and most of them underwent surgery. In 21 echocardiographic reports 61% of patients had LVEF greater than 60% and none had LVEF less than 45%; 38% of patients had left ventricular hypertrophy. Diastolic dysfunction was reported in 21%, mild mitral insufficiency in 14%, mild aortic stenosis in 4%. 24 electrocardiograms were performed, all with evidence of sinus rhythm, premature ventricular contractions in 12.5% without QT prolongation.

Dr. William Rojas García: Profesor Asociado y Dr. Andrés Lancheros Lancheros: Instructor Asistente. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Servicio de Endocrinología Hospital de San José; Dra. Mireya Tapiero García: Residente FUCS, Hospital de San José. Bogotá, D.C. (Colombia).
Correspondencia. Dra. Mireya Tapiero García. Bogotá, D.C. (Colombia).
E-mail: mtapiero@fucsalud.edu.co
Recibido: 26/XI/2013 Aceptado: 3/VI/2014

Conclusion: no compromise on ejection fraction or motility disorders were detected and there was a low frequency of diastolic dysfunction; ventricular hypertrophy and valvular abnormalities were less frequent than that reported in the literature and ventricular premature beats as a single electrocardiographic abnormality were documented. (*Acta Med Colomb* 2015; 40: 30-35).

Keywords: *acromegaly, growth hormone, cardiovascular disease, acromegalic heart disease, echocardiography.*

Introducción

La acromegalia es un desorden caracterizado por un lento y progresivo cambio fenotípico y una amplia gama de manifestaciones sistémicas derivadas del exceso de producción de hormona de crecimiento usualmente a causa de un adenoma hipofisiario (1). Tiene una prevalencia de 40 - 125 casos por millón de habitantes y una incidencia de tres a cuatro casos nuevos por millón de habitantes, no tiene predilección por género y la edad promedio de detección se encuentra sobre los 40 años. Sin embargo, al momento del diagnóstico la enfermedad podría tener al menos 10 años de actividad sin ser reconocida (1-3).

Los pacientes presentan un cambio fenotípico llamativo debido al crecimiento de prominencias óseas e hipertrofia de tejidos blandos, además de hiperhidrosis, bocio, osteoartritis, síndrome de túnel del carpo, fatiga, anomalías visuales, apnea del sueño, desórdenes reproductivos y enfermedad cardiovascular. Esta última demostrada en la presencia de hipertrofia cardíaca, hipertensión arterial y arritmias, menos frecuente la falla cardíaca congestiva, llegando a producir un aumento hasta 2.0 a 2.5 veces en el riesgo de mortalidad (2, 3). Los principales determinantes de mortalidad en los pacientes con acromegalia indican que 60% mueren por enfermedad cardiovascular, 25% por enfermedad respiratoria y 15% por malignidad (4).

La cardiopatía acromegálica es una complicación típica y frecuente que se caracteriza por hipertrofia biventricular concéntrica, deterioro de la función diastólica y compromiso de la válvula mitral y aórtica (5, 6). Además diferentes factores de riesgo para enfermedad coronaria como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, resistencia a la insulina y dislipidemia son complicaciones frecuentes en el paciente con acromegalia, existiendo una posible relación entre la hipersecreción de GH y la enfermedad coronaria (6, 7).

El ecocardiograma es el método de referencia para caracterizar la cardiopatía acromegálica (6). Tiene una alta resolución en la evaluación de la anatomía y función ventricular, es un método no invasivo y asequible; permite la detección de hipertrofia ventricular y documentar parámetros que reflejan la función sistólica y diastólica (6, 8).

El Servicio de Endocrinología del Hospital de San José, en Bogotá, Colombia, es reconocido por su experiencia en el manejo médico de la patología hipofisiaria y por el interés en el cuidado de los pacientes con acromegalia.

El objetivo de este trabajo es describir las alteraciones

cardíacas documentadas por ecocardiografía de los pacientes que acuden a la clínica de acromegalia del Servicio de Endocrinología del Hospital de San José.

Material y métodos

Se describe una serie de casos de pacientes con acromegalia que se encuentran en seguimiento en el Servicio de Endocrinología, cuyo diagnóstico se basó en la presencia de síntomas clínicos relacionados con el efecto del aumento de producción de hormona de crecimiento (crecimiento acral, relacionado con aumento en medida del número de talla de calzado o del diámetro de los anillos, asociado a diastema, cefalea, intolerancia al calor o alteraciones visuales, entre otros) junto con la medición de niveles elevados de IGF-1 (valores mayores al límite superior del valor de referencia para la edad) o nivel de GH mayor de 1.0 ng/mL luego de una prueba de carga oral de glucosa. Se reportan las características demográficas y clínicas, documentando información relacionada con el tiempo de diagnóstico, procedimiento quirúrgico, uso de terapia farmacológica con análogos de somatostatina, así como la evolución de la enfermedad. Fueron evaluadas condiciones asociadas a riesgo cardiovascular: dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus. El compromiso cardíaco se documentó mediante la toma de electrocardiograma, estudio de la función contráctil y valvular por ecocardiografía transtorácica específicamente con medición de fracción de eyección de ventrículo izquierdo, disfunción valvular (insuficiencia o estenosis aórtica y mitral), insuficiencia tricuspídea con severidad de la lesión (leve, moderada o severa) o identificación de signos de repercusión hemodinámica, además se documentó la presencia de hipertensión pulmonar (presión media de arteria pulmonar mayor o igual 25 mmHg) (9) y trastorno de motilidad ventricular definido por la presencia de aquinesia, disquinesia o tardiquinesia regional. En cuanto a los datos electrocardiográficos se describen trastornos del ritmo y existencia o no de la prolongación del intervalo QT.

Fueron tenidos en cuenta reportes de ecocardiografía transtorácica y electrocardiograma de los últimos 12 meses, realizados e interpretados por los servicios de cardiología contratados por la entidad promotora de salud a la cual pertenecía el paciente. Además, se incluyó información sobre procedimientos quirúrgicos como cirugía de revascularización miocárdica, reemplazo valvular o cateterismo percutáneo de angioplastia coronaria.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. No hubo requerimiento de consentimiento informado para realizar el presente trabajo por considerarse una investigación sin riesgo, según la resolución 008430 (10).

El análisis estadístico se realizó con el programa STATA versión 10.0®. Las variables continuas se reportaron con medidas de tendencia central y dispersión y las categóricas como porcentajes. Se presentó la frecuencia de complicaciones según el tiempo de evolución, el tipo de manejo recibido (medicoquirúrgico), control o no de la enfermedad (definido por niveles de IGF-1 normales o elevados respectivamente), se reportó la frecuencia de cada uno de los tipos de arritmias y la presencia de hipertensión arterial.

Resultados

Se documentó información de 26 pacientes con acromegalia, de los cuales 69% (n: 18) era de sexo femenino, 61% (n: 16) tenía más de 50 años, 50% (n: 13) de los pacientes tenía hipertensión arterial, con promedio de evolución de 5.4 años. La mediana del tiempo de evolución de la acromegalia desde el diagnóstico fue de cinco años (mínima de 11 meses y máxima de 24 años). En dos pacientes se detectó microadenoma, con tiempo de diagnóstico de dos años, no fueron llevados a cirugía y se encuentran en manejo con análogos de somatostatina. De 24 pacientes con macroadenoma, cuatro no se acogieron a la cirugía, se encuentran recibiendo terapia médica con análogos de somatostatina, ninguno de ellos ha demostrado déficit en la producción hormonal (Tablas 1 y 2).

El 77 % (n:20) de los pacientes fueron llevados a cirugía, tres de ellos necesitaron reintervención. Uno de estos pacientes se encuentra con criterios de curación (GH basal menor a 1.0 ng/mL y niveles de IGF-1 en límite inferior a lo normal para la edad y sexo del paciente). Los otros dos pacientes se encuentran con persistencia de enfermedad, requiriendo consecuentemente manejo con radioterapia.

De los pacientes que fueron llevados a única intervención (n:17), 14 están en manejo con análogos de somatostatina, cuatro de ellos iniciaron el análogo antes de la cirugía. En este mismo grupo fueron encontrados dos pacientes con control de la enfermedad, uno de ellos recibió manejo con radioterapia.

Se realizaron estudios ecocardiográficos a 21 pacientes. No se informó trastorno de motilidad alguno. El 61% (n: 13) de los pacientes tenía FEVI mayor a 60 %, sin distinción respecto al tiempo de evolución de la enfermedad (Tabla 3), ni al nivel de IGF-1 (Tabla 4). La hipertrofia ventricular izquierda se encontró en ocho pacientes, cinco presentaban enfermedad activa y cuatro tenían tiempo de evolución de la enfermedad mayor a 10 años. La disfunción diastólica fue reportada en cuatro pacientes, dos con enfermedad controlada. Se identificó enfermedad valvular leve en cuatro pacientes (tres con insuficiencia mitral y uno) con estenosis

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes con acromegalia (n=26)

Edad, años, promedio (DE)	52.5	(11.7)
mínimo-máximo	25	76
Sexo femenino, n (%)	18	(69.2)
Tiempo evolución, años, promedio (DE)	7.3	(6.3)
Mediana, años	5	
mínimo-máximo	0.11	24
Macroadenoma, n (%)	24	(92.3)
Tratamiento quirúrgico, n (%)	20	(76.9)
1 procedimiento qx, n (%)	17	(65.3)
2 procedimientos qx, n (%)	3	(11.5)
Transfenoidal, n (%)	19	(73.0)
Transcraneal, n (%)	2	(7.6)
Años entre dx y primer procedimiento qx, promedio (DE)	0.7	(0.28)
Tratamiento médico pre qx, n (%)	4	(20.0)
Número dosis tratamiento médico, promedio (DE)	3.5	(2.5)
Tratamiento médico pos qx, n (%)	17	(85.0)
Años desde cirugía e inicio manejo médico, promedio (DE)	3.2	(4.1)
Mediana, años	1	
mínimo-máximo	0	13
Tratamiento médico actual, n (%)	24	(0)
Ocreótide, n (%)	14	(53.8)
20 mg, n (%)	8	(57.1)
30 mg, n (%)	5	(35.7)
40 mg, n (%)	1	(7.1)
Lanreótide, n (%)	10	(38.4)
90 mg, n (%)	6	(60.0)
120 mg, n (%)	4	(40.0)
Somavert, n (%)	1	(3.8)
Requerimiento cambio Ocreótide a Lanreótide, n (%)	1	(3.8)
Radioterapia, n (%)	8	(30.7)
Radioterapia e hipopituitarismo, n (%)	4	(50.0)
Hipopituitarismo, n (%)	8	(30.7)
Deficiencia tiroidea, n (%)	8	(30.7)
Deficiencia gonadal, n (%)	5	(19.2)
Deficiencia cortisol, n (%)	4	(15.3)
GH valor inicial (en ng/ml), promedio (DE)	4.12	(5.2)
mínimo-máximo	0.16	24.5
GH valor actual (en ng/ml), promedio (DE)	2.2	(2.54)
mínimo-máximo	0.1	11.1
Valores normales, n(%)	9	(34.6)
Valores elevados, n(%)	17	(65.3)
IGF 1 inicial (en µg/l), promedio (DE)	471.7	(337.1)
mínimo-máximo	112	1587
IGF1 valor actual (en µg/l), promedio (DE)	339.96	(207.2)
mínimo-máximo	77	1033
Valores normales, n (%)	13	(50.0)
Valores elevados, n (%)	13	(50.0)

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes con acromegalia (n=26).

Dislipidemia, n (%)	8	(30.7)
Años evolución, promedio (DE)	4.3	(2.9)
Cirugía cardíaca, n (%)	0	0
Diabetes tipo 2, n (%)	6	(23.0)
Años evolución, promedio (DE)	1.5	(0.9)
Hipertensión arterial, n (%)	13	(50.0)
Años evolución, promedio (DE)	5.4	(3.4)
Angioplastia, n (%)	0	0
Reemplazo valvular, n (%)	0	0

Tabla 3. Frecuencia de complicaciones cardiacas por ecocardiografía según tiempo evolución de la acromegalia (n=21).

	Tiempo de evolución en años			Total	%
	< 5	6-10	> 10		
FEVI (%)					
≤ 45%	0	0	0	0	
46-55	1	0	1	2	(9.5)
56-60	3	1	2	6	(28.5)
> 60	6	3	4	13	(61.6)
Hipertrofia ventricular izquierda	4	0	4	8	(38.1)
Disfunción diastólica	3	0	1	4	(19.0)
Enfermedad valvular	0	1	3	4	(19.0)
Estenosis mitral	0	0	1	1	(20.0)
Insuficiencia mitral	0	1	2	3	(60.0)
Insuficiencia aórtica	0	0	1	1	(20.0)
Estenosis aórtica	0	0	1	1	(20.0)
Hipertensión pulmonar	0	0	3	3	(14.2)
Insuficiencia tricuspídea	1	0	2	3	(14.2)

aórtica), todos con más de cinco años de diagnóstico de la enfermedad, sin diferencia según los valores de IGF-1. En 14.2% (n:3) de los pacientes se documentó hipertensión pulmonar e insuficiencia tricuspídea de características leves asociadas a un tiempo de evolución mayor de 10 años, con tratamiento combinado y predominantemente con enfermedad activa (Tablas 4 y 5). De otra parte se realizó estudio electrocardiográfico en 24 pacientes con evidencia de ritmo sinusal en 100% y extrasístoles ventriculares en 12.5% (n:3), no se documentaron otras alteraciones ecocardiográficas ni prolongación del intervalo QT en los pacientes en manejo con terapia médica o combinada.

Discusión

En la acromegalia la persistente elevación de GH y de su efector IGF1 genera implicaciones sistémicas a nivel endocrino, metabólico, cardiovascular, respiratorio, osteomuscular y psicológico, además del efecto tumoral derivado de la localización anatómica de la hipófisis en la silla turca (defectos visuales y cefalea).

La presencia de receptores para GH e IGF 1 en las células miocárdicas han permitido considerar a través de estudios cómo las bajas concentraciones hormonales se podrían relacionar con alto riesgo cardiovascular y potencial enfermedad isquémica (7). Al igual, las altas concentraciones se han vinculado con incremento en el volumen celular miocárdico y disminución en la actividad apoptótica, así como efectos sobre la angiogénesis (11,12).

La acromegalia no controlada causa un incremento del riesgo cardiovascular debido a la gran dificultad para su detección temprana por los lentos cambios en el aspecto físico del paciente y el curso asintomático durante varios años. Es así como se produce hipertrofia ventricular, cambios en la función contráctil, arritmias, incremento en las cifras tensionales y deterioro de la función endotelial (5,12). Diferentes estudios comparativos han descrito hallazgos

Tabla 4. Hallazgos ecocardiograficos de pacientes acromegálicos según nivel de IGF1 (n=21).

	IGF1 alta	GF1 normal	Total
FEVI (%)			
≤ 45%	0	0	0
50 - 55	0	2	2
56-60	4	2	6
> 60	6	7	13
Hipertrofia ventricular izquierda	5	3	8
Disfunción diastólica	2	2	4
Enfermedad valvular	2	2	4
Hipertensión pulmonar	2	1	3
Insuficiencia tricuspídea	3	0	3

Tabla 5. Hallazgos ecocardiográficos de pacientes acromegálicos de acuerdo con el tipo de tratamiento.

	Sólo tratamiento		Tratamiento combinado
	Quirúrgico	Médico	
FEVI (%)			
≤ 45%	0	0	0
50-55	0	0	2
56-60	0	1	5
> 60	2	3	8
Hipertrofia ventricular izquierda	0	2	6
Disfunción diastólica	0	1	3
Enfermedad valvular	0	0	4
Hipertensión pulmonar	0	0	3
Insuficiencia tricuspídea	0	0	3

ecocardiográficos identificando el compromiso de la función cardiaca y así mismo intentando explicar el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

En nuestro estudio ecocardiográfico a 21 pacientes, la alteración más frecuente fue la hipertrofia ventricular izquierda (38.1%) la mayoría con enfermedad activa. Este hallazgo se compara al estudio de G.C. Nascimento y colaboradores, quienes documentan hipertrofia ventricular izquierda en 66.7% de pacientes con acromegalia activa comparado con 30% de pacientes con enfermedad inactiva vs 10% en el grupo control (13). Valga aclarar que pacientes con hipertensión arterial de largo tiempo, pueden ofrecer una falsa interpretación de hipertrofia ventricular izquierda secundaria a acromegalia, aun cuando bioquímicamente se encuentra inactiva.

En nuestra serie de casos no se encontró un porcentaje reconocible de pacientes con disfunción diastólica en contraste con el estudio de G. C. Nascimento y colaboradores, ellos reportan un 51.4% de los pacientes afectados (13). Esto podría atribuirse a la variabilidad interobservador debido a que la información ecocardiográfica no pudo ser realizada por un solo especialista, así como los diversos métodos para considerar la disfunción diastólica.

Las primeras descripciones ecocardiográficas sobre disfunción diastólica se asignan a Bertoni PD en 1987 y por Rodrigues en 1989 mediante el uso de modo M (14). Posteriormente descripciones ecocardiográficas por Fazio S en modo doppler color pulsado demuestran retardo en el

tiempo de relajación isovolumétrica y del flujo transmitral (15). Mercurio G. describió en estudio doppler tisular en 18 pacientes acromegálicos que además de hipertrofia ventricular izquierda se encuentra compromiso de la función sistólica de forma sectorizada a pesar de que los pacientes posean aceptable fracción de eyección (16). Posteriormente Bruch C y col portan consideraciones sobre la aplicabilidad del Tei Index (índice de rendimiento miocárdico) como método sensible para evaluación de la función sistólica y diastólica en pacientes acromegálicos (17). Recientemente, Akdeniz B y colaboradores retoman el índice de rendimiento miocárdico demostrando sensibilidad respecto a la detección de compromiso contráctil en pacientes acromegálicos (18).

Los hallazgos electrocardiográficos y valvulares fueron poco frecuentes en nuestro grupo de pacientes (tres y cuatro pacientes respectivamente), contrastando con reportes de otros autores: Colao A. y colaboradores hacen una de las descripciones con más alta prevalencia de alteraciones valvulares (86% en pacientes con enfermedad activa, 73% en pacientes con enfermedad curada) de predominio mitral y aórtico (19). En un estudio de Kahaly G y colaboradores, 32 pacientes fueron llevados a prueba ergonómica con bicicleta, encontrando baja frecuencia de arritmias supraventriculares; sin embargo, se encontró cerca de un 50% de pacientes con arritmia ventricular compleja, sin hallar asociación con niveles hormonales en su momento (20). Es de anotar la escasa información recolectada al respecto, para poder considerar variaciones aceptables en diferentes grupos poblacionales.

La prolongación del intervalo QT ha sido reconocida como un factor independiente de muerte súbita en pacientes con hipertrofia ventricular (21) y los análogos de somatostatina (específicamente el octreótide) hacen parte de los medicamentos que pueden prolongar este intervalo (22). En nuestro estudio no se encontraron pacientes con intervalo QT prolongado, esto se compara con los resultados del estudio de Fatti L y colaboradores en 2006 en el cual se comparó el valor del intervalo QT corregido entre pacientes acromegálicos previo a inicio de tratamiento, posterior a tratamiento con análogos de somatostatina y entre controles y se encontró un QT corregido basal mayor en los pacientes que en los controles; sin embargo, no se registró prolongación de este intervalo en ninguno de los tres grupos (23).

Se conoce la relación entre acromegalia y la presencia de hipertensión arterial, en nuestro estudio se detectó que 50% de pacientes acromegálicos eran hipertensos, lo cual concuerda con la literatura mundial que reporta la frecuencia promedio de hipertensión arterial en 35% (rango entre 18 y 60%) no relacionado con la duración de la enfermedad (24).

Esta observación clínica permite tener una caracterización demográfica completa de los pacientes de la clínica de acromegalia y considerar el gran impacto cardiovascular al que se encuentran expuestos, exigiendo al clínico un oportuno diagnóstico y el desarrollo de un proceso claro de seguimiento para identificar factores de riesgo dependientes e independientes de la enfermedad para disminuir la progre-

sión hacia complicaciones que deterioren la calidad de vida y aumenten la mortalidad.

Se reconoce como limitación del estudio el hecho que los ecocardiogramas y electrocardiogramas fueron realizados por diferentes servicios de cardiología según la entidad promotora de salud de cada paciente, lo cual deja un gran espacio a la variabilidad interobservador. Estudios realizados por un solo grupo de un hospital de IV nivel con seguimiento periódico permitirán una evaluación más objetiva del compromiso cardiovascular de la población objetivo. Además se evidencia que no fue posible realizar estos procedimientos en el 100% de la población estudio debido a problemas administrativos con las entidades promotoras de salud y el traslado de algunos pacientes a servicios de endocrinología de otras instituciones.

En esta serie de casos la frecuencia de alteraciones ecocardiográficas ha sido menor a la reportada por diferentes autores, en la experiencia mundial se considera que la posibilidad de realizar los estudios ecocardiográficos en un solo centro de evaluación y la búsqueda de arritmias a través de estudio holter electrocardiográfico de 24 horas permitirán identificar una mayor frecuencia de complicaciones cardiovasculares de los pacientes con acromegalia en nuestro medio.

Agradecimientos

Al personal de endocrinología del Hospital de San José, por su colaboración para la obtención de los datos.

Referencias

1. Shlomo M. Acromegaly pathogenesis and treatment. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009; **(119)** 11: 3189-3202.
2. Katznelson L, John L, Atkinson D. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly.- 2011 update. *Endocrine practice* 2011; **17** (suppl 4): 3-41.
3. Lugo G, Pena L. Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly. *International Journal of Endocrinology*. 2012; **(8)**: 1-10.
4. Colao A. Acromegaly. A handbook of history, current therapy and future prospects: Long-term complications of acromegaly: UK: *Bioscientica*. 2009; **13**: 978.
5. Hiroiyoshi A, Jurgen K. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *European Journal of Endocrinology*. 2010; **(162)**: 879-886.
6. Vitale G, Pivonello R, Colao A. Cardiac Abnormalities in Acromegaly Pathophysiology and Implications for Management. *Treat Endocrinol* 2004; **3** (5): 309-318.
7. Kaplan R, Strickler H. Insulin-Like Growth Factors and Coronary Heart Disease. *Cardiology in Review*. 2005; **(13)**: 35-39.
8. Liebson P, Grandits G. Echocardiographic Correlates of Left Ventricular Structure Among 844 Mildly Hypertensive Men and Women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1993; **(87)**: 476-486.
9. Montani D, Günther S. Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013; **(8)**: 1750-1172.
10. República de Colombia. Ministerio de Salud. Resolución No 008430 DE 1993 (4 de octubre de 1993). Disponible en internet: http://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/resoluciones/etica_res_8430_1993.pdf (acceso el 23 de octubre de 2013).
11. Colao A. Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies *Pituitary* 2012 **(15)**: 50-58.
12. Colao A. Long-term acromegaly and associated cardiovascular complications: a case-based review. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; **(23 Suppl 1)**: S31-S38.
13. Nascimento G, Torres de Oliveira M, Chaves V. Acromegalic cardiomyopathy in an extensively admixed population: is there a role for GH/IGF-I axis?. *Clinical Endocrinology* 2013; **(78)**: 94-101.
14. Rodrigues E, Caruana M, Lahiri A. Subclinical cardiac dysfunction in acro-

- megaly: evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart Journal*. 1989; **(62)**: 185-94.
- 15. Fazio A, Cittadini D.** Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *European Heart Journal*. 1993; **(14)**: 26-33.
- 16. Mercurio G, Zoncu S, Colonna P.** Cardiac dysfunction in acromegaly: evidence by pulsed wave tissue Doppler imaging. *European Journal of Endocrinology*. 2000; **(143)**: 363-369.
- 17. Bruch C, Burkhard H, Schermund A.** Impact of disease activity on left ventricular performance in patients with acromegaly. *American Heart Journal*. 2002; **(144)**: 538-543.
- 18. Akdeniz B, Gedik A.** Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function According to New Criteria and Determinants in Acromegaly. *Int Heart Journal*. 2012; **(53)**: 299-305.
- 19. Colao A, Spinelli L.** High Prevalence of Cardiac Valve Disease in Acromegaly: An Observational, Analytical, Case-Control Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **88(7)**: 3196-3201.
- 20. Kahaly G.** Arrhythmia profile in acromegaly. *European Heart Journal*. 1992; **(13)**: 51-56.
- 21. Panikkath R, Reinier K.** Electrocardiographic Predictors of Sudden Cardiac Death in Patients with Left Ventricular Hypertrophy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013; **18(3)**: 225-229.
- 22. The University of Arizona Health Sciences Center.** Center for Education and Research on Therapeutics (2002) Drugs to be avoided by congenital long QT patients. Disponible en internet: <http://www.QTdrugs.org> (acceso el 24 de octubre de 2013).
- 23. Fatti L, Scacchi M.** Effects of treatment with somatostatin analogues on QT duration in acromegalic patients. *Clinical Endocrinology*. 2006; **(65)**: 626-630.
- 24. Mosca S, Paolillo S.** Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: An appraisal. *International Journal of Cardiology* 2013; **(167)**: 1712-1718.