



## Artículo original

# Características ecocardiográficas de los pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre»

Adriana Balderrama-Soto,\* Alma Vergara-López,\* Miguel Ángel Guillén-González,\* Joaquín Joya-Galeana,\* Carlos Harol Ixcamparij-Rosales\*\*

## Resumen

**Objetivo:** Describir las anomalías ecocardiográficas en pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre». **Material y métodos:** Estudio observacional y transversal de pacientes que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología de febrero a junio del 2010. A todos se les realizó ecocardiograma Doppler. Se compararon a los pacientes con alteraciones ecocardiográficas y sin ellas. **Resultados:** Se incluyeron 35 pacientes, 22 (62.9%) mujeres y 13 (37.1%) hombres, con una edad promedio de  $52.8 \pm 13$  años; duración promedio de la enfermedad de 12.9 años. De los 35 pacientes, 28 (80%) habían sido sometidos a cirugía transesfenoidal, mientras que 7 no habían recibido tratamiento. El ecocardiograma mostró hipertrofia del septum y de la pared posterior en 40% de los pacientes; el grosor del septum se correlacionó positivamente con la duración de la enfermedad ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.025$ ), con hipertensión arterial ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.002$ ) y con la invasión a senos cavernosos en la RMN ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.025$ ). Se encontró disfunción diastólica en 54.28% y el 40% tenía algún grado de afección valvular. El nivel de control bioquímico no se correlacionó con los hallazgos ecocardiográficos. **Conclusiones:** Como era de esperarse, al menos el 40% de nuestros pacientes presentaron alteraciones ecocardiográficas, siendo la hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo la más común. Los hallazgos no se correlacionaron con el grado de control bioquímico pero sí con la duración de la enfermedad, lo que sugiere que son consecuencia de la hipersomatotropinemia crónica.

**Palabras clave:** Acromegalia, cardiomiopatía acromegálica.

## Abstract

**Objective:** To describe the echocardiographic abnormalities of patients with acromegaly treated at Centro Médico Nacional «20 de Noviembre». **Materials and methods:** Cross-sectional and observational study of patients with acromegaly attending our clinic between February and June 2010. All subjects underwent Doppler echocardiography; clinical and biochemical characteristics of those with and without echocardiographic abnormalities were compared. **Results:** Thirty-five patients, 22 women (62.8%) and 13 males (37.1%), with a mean age of  $52.8 \pm 13$  years were studied; mean disease duration was 12.9 years. Transsphenoidal surgery had been performed in 28 of the patients (80%), while 7 were waiting surgical treatment. Echocardiography revealed hypertrophy of the septum and the posterior wall in 40%. Septum thickness positively correlated with disease duration ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.025$ ), history of hypertension ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.002$ ) and cavernous sinus invasion on MRI ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.025$ ). Diastolic dysfunction was found in 54.28% of the patients and 40% had some degree of valvular involvement. The biochemical control of acromegaly did not correlate with the echocardiographic findings. **Conclusions:** As expected, 40% of our patients had echocardiographic abnormalities, concentric hypertrophy of the left ventricle being the most common one. Echocardiographic findings did not correlate with the degree of biochemical control, but disease duration did, suggesting that these abnormalities are the consequence of long-term exposure to hypsomatotropinemia.

**Key words:** Acromegaly, acromegalic cardiomyopathy.

www.medigraphic.org.mx

\* Servicio de Endocrinología.

\*\* Servicio de Ecocardiografía.

Centro Médico Nacional «20 de Noviembre». ISSSTE.

Fecha de recepción: 05-Diciembre-2010

Fecha de aceptación: 05-Enero-2011

## Introducción

Las complicaciones cardiovasculares de la acromegalia representan la principal causa de morbi-mortalidad de esta enfermedad. La afección cardíaca secundaria a la acromegalia se conoce como cardiomiopatía acromegálica y se caracteriza por la hipertrofia concéntrica biventricular que se presenta en más de dos tercios de los pacientes en el momento del diagnóstico y en más del 90% de los pacientes con enfermedad de larga evolución. Esta anormalidad se asocia comúnmente a disfunción diastólica y eventualmente a alteración en la función sistólica e insuficiencia cardíaca en pacientes sin tratamiento; pueden asociarse alteraciones valvulares y del ritmo cardíaco. La hipertrofia biventricular se agrava por la presencia de hipertensión e intolerancia a la glucosa; el 100% de los pacientes con hipertensión y diabetes tienen anormalidades cardíacas.<sup>1-3</sup>

En muchos casos, durante los primeros años de la enfermedad, las alteraciones cardíacas pueden ser asintomáticas, por lo que a todo paciente con acromegalia se le debe realizar una minuciosa evaluación cardíaca. El ecocardiograma es un estudio no invasivo, de costo razonable, y reproducible para detectar enfermedad cardíaca, especialmente la hipertrofia ventricular, la disfunción diastólica y sistólica y la enfermedad valvular.

El objetivo de este estudio fue describir las anormalidades ecocardiográficas de un grupo de pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», ISSSTE.

## Material y métodos

Este es un estudio observacional y transversal, en el que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de acromegalia que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del CMN «20 de Noviembre», entre los meses de febrero y junio de 2010. Se excluyeron pacientes con antecedente de cardiopatía congénita o isquémica, con valvulopatía reumática y tromboembolia pulmonar. También se excluyeron pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 o 5 de KDOQI y a los que no aceptaron participar en el estudio.

A todos los pacientes seleccionados, con previa firma del consentimiento informado, se les realizó electrocardiograma (EKG), tele de tórax y ecocardiograma Doppler. Este último fue realizado por el Servicio de Cardiología. Se revisaron los expedientes de los pacientes seleccionados para obtener información sobre edad, género, tiempo de evolución de la enfermedad, tamaño del tumor antes y después del tratamiento quirúrgico, otros tratamientos indicados para la acromegalia (radioterapia o tratamiento

con octreótido LAR); estatus postquirúrgico de la acromegalia (curada, discordante, activa) y las comorbilidades presentes como hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Los parámetros de laboratorio que se analizaron fueron hormona de crecimiento (GH), factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), prolactina, glucosa, hemoglobina glucosilada (HbA1c), colesterol, triglicéridos, colesterol de baja densidad (C-LDL) y colesterol de alta densidad (C-HDL), registrándose el último valor aparecido en el expediente. Los datos ecocardiográficos que se analizaron fueron hipertrofia del ventrículo izquierdo, hipertrofia del septum, hipertrofia de la pared posterior, disfunción diastólica, regurgitación mitral, regurgitación aórtica, regurgitación tricuspídea y pulmonar.

## Análisis estadístico

Se hizo un análisis univariado para las variables demográficas y se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman para comparar a los pacientes con alteraciones ecocardiográficas y sin ellas. Se consideró diferencias de grupo significativas a aquellas cuyo valor de *p* fue menor de 0.05. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 18.

## Resultados

Se incluyeron 35 pacientes con acromegalia secundaria a un adenoma hipofisario productor de GH, 22 (62.9%) mujeres y 13 (37.1%) hombres, con una edad promedio de  $52.8 \pm 13$  años. El promedio del índice de masa corporal fue de  $30.43 \pm 6.24$ ; la presión arterial sistólica promedio fue  $119.74 \pm 16.81$  mmHg y la diastólica de  $79.57 \pm 11.39$  mmHg. De los 35 pacientes incluidos, 28 (80%) habían sido tratados con cirugía (*Cuadro I*). Se les realizaron 2 intervenciones quirúrgicas a 8 (28.6%) y 3 cirugías a un paciente (3.6%). Los 7 pacientes restantes son pacientes que en el momento de su inclusión en el estudio, estaban llegando al servicio para su diagnóstico y tratamiento, por lo tanto estaban en espera de su

**Cuadro I. Características basales.**

Edad (años)	52.8 ± 13
Género M/H (%)	22 (62.9) / 13 (37.1)
IMC kg/m <sup>2</sup>	30.43 ± 6.24
TA sistólica (mmHg)	119.74 ± 16.81
TA diastólica (mmHg)	79.57 ± 11.39
Tx quirúrgico número (%)	28 (80)

programación quirúrgica. El tiempo de evolución de los signos y síntomas de la acromegalia, en el grupo total fue en promedio de 6.3 años.

A los 28 pacientes que se sometieron a tratamiento quirúrgico se les realizó una prueba de supresión de GH con 75 g de glucosa (se midió GH basal, a los 30, 60, 90 y 120 minutos). Ninguno de los pacientes cumplió criterios de curación (nadir de GH < 0.5 ng/mL), por lo que 19 (54.3%) recibieron radioterapia.

Cinco pacientes (14.3%) tenían diabetes mellitus; todos, excepto uno con HbA1c menor a 7%. En 12 pacientes (34.28%) existía el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica con un tiempo de evolución de  $3.05 \pm 5.5$  años; todos ellos tenían una presión arterial  $\leq 140/90$  mmHg. Veintiséis pacientes (74.28%) eran portadores de hipercolesterolemia; en sus últimas determinaciones el promedio de colesterol total fue de 175 mg/dL, con C-LDL de 108 mg/dL, ya en tratamiento con estatinas. Se encontró hipertrigliceridemia en 18 pacientes (51.42%), con una duración de  $2.14 \pm 2.75$  años y cifras de triglicéridos en promedio de  $146 \pm 62$  en el momento del estudio (*Cuadros II y IV*).

La resonancia magnética nuclear (RMN) prequirúrgica mostró macroadenomas en 29 pacientes (82.85%), microadenomas en 4 (11.42%) y aracnoidocele en 2 (5.71%). En 13 pacientes (37%) se documentó invasión a senos

cavernosos. Después de la cirugía 9 pacientes persistieron con remanentes tumorales mayores de 1 cm (32.1%) y en 13 (46.4%) se documentó aracnoidocele sellar (*Cuadro III*).

Quince pacientes (43%) mostraron un control bioquímico adecuado (GH normal para edad y GH basal menor de 2.5 ng/mL), 12 (34.2%) tuvieron resultados discordantes y 9 (25.7%) actividad bioquímica. Treinta y un pacientes (88.57%) están en tratamiento con octreótido LAR y solamente un paciente sin control bioquímico no ha iniciado tratamiento con octreótido LAR.

### Características ecocardiográficas

Los datos obtenidos del ecocardiograma Doppler se resumen en el *cuadro V*. Se halló hipertrofia del septum y de la pared posterior en 14 de los pacientes (40%), en todos la hipertrofia era concéntrica, con una correlación positiva entre los años de duración de la enfermedad con el grosor del septum ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.025$ ). La hipertrofia del septum también se correlacionó positivamente con la hipertensión ( $r = 0.51$ ,  $p = 0.002$ ) y con la invasión tumoral a senos cavernosos ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.025$ ). Se encontró disfunción diastólica en 19 pacientes (54.28%), sin que esto correlacionara con ninguna de las características clínicas de los pacientes. En 14 (40%) se encontró valvulopatía: 5 (14.28%) con regurgitación mitral, 2 (5.71%) con regurgitación aórtica, 9 (25.71%) con regurgitación tricuspídea y 4 (11.42%) con regurgitación pulmonar. Se encontró doble lesión valvular en 4 pacientes y triple lesión valvular en un paciente. Por último, no hubo diferencia significativa de las alteraciones ecocardiográficas entre los que tenían control bioquímico adecuado y los que no lo tenían.

### Discusión

Aunque la muestra de pacientes de nuestro estudio es pequeña, refleja el impacto de los efectos de las altas con-

**Cuadro II.** Comorbilidades asociadas.

Comorbilidades	Número (%)	Duración (años)
Diabetes mellitus	5 (14.3)	$1.08 \pm 3.4$
Hipertensión arterial	12 (34.28)	$3.05 \pm 5.5$
Hipercolesterolemia	26 (74.28)	$3.34 \pm 3.06$
Hipertrigliceridemia	18 (51.42)	$2.14 \pm 2.75$

**Cuadro III.** Características tumorales antes y después del tratamiento.

Características	RMN prequirúrgica Total 35 pacientes N(%)	RMN postquirúrgica Total 28 pacientes N(%)	RMN actual Total 35 pacientes N(%)
Aracnoidocele			
+ tejido laminar	2 (5.71)	13 (46.4)	16 (45.7)
Microadenoma	4 (11.42)	6 (21.4)	9 (25.71)
Macroadenoma	29 (82.85)	9 (32.1)	10 (28.57)
Invasión a senos	13 (37)	11 (39.2)	15 (42.85)

**Cuadro IV.** Datos bioquímicos (última determinación).

Laboratorio	Promedio $\pm$ DE
GH (ng/mL)	$5.2 \pm 16.9$
IGF1 (ng/mL)	$253.57 \pm 131.53$
Prolactina (ng/mL)	$12.92 \pm 12.35$
Glucosa (mg/dL)	$112 \pm 109.65$
HbA1c (%)	$5.53 \pm 1.37$
Colesterol (mg/dL)	$175.25 \pm 27.96$
Triglicéridos (mg/dL)	$146.62 \pm 62.29$
HDL (mg/dL)	$46.71 \pm 9.22$
LDL (mg/dL)	$108.11 \pm 23.24$

**Cuadro V. Características ecocardiográficas.**

Septum mm	11.2 ± 2
Hipertrofia de septum (número) %	(14) 40%
Pared posterior mm	10.85 ± 1.66
Hipertrofia pared posterior	(14) 40%
VTD	106.88 ± 42.83 mL
VTS	43.77 ± 27.38 mL
FE	64.25 ± 7.63 %
FA	32.54 ± 7.34 %
Disfunción diastólica	(19) 54.28%
Regurgitación mitral	(5) 14.28%
Regurgitación aórtica	(2) 5.71%
Regurgitación tricuspídea	(9) 25.71%
Regurgitación pulmonar	(4) 11.42%

VTD: Volumen telediastólico, VTS: Volumen telesistólico  
FE: Fracción de eyección, FA:Fracción de acortamiento.

centraciones de GH e IGF1 sobre el corazón. La hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo (pared posterior y septum), característica de la cardiopatía acromegálica, la encontramos en 40% de nuestros pacientes. La prevalencia reportada es mayor del 90% en pacientes con enfermedad de larga evolución y se han reportado cambios estructurales tempranos. El hallazgo en nuestro estudio de una menor prevalencia quizás se deba a que muchos de nuestros pacientes habían sido tratados con octreótido LAR. Colao y cols. reportaron una mejoría significativa en la hipertrofia ventricular izquierda de 82.2 a 42.2% ( $p < 0.0001$ ), después de 5 años de tratamiento con octreótido LAR.<sup>4</sup> Característicamente, la hipertrofia cardíaca ocurre en ausencia de hipertensión, pero cuando existe hipertensión y diabetes hasta el 100% tienen hipertrofia.<sup>2</sup> En este estudio, la hipertrofia septal se correlacionó tanto con la duración de la enfermedad como con la presencia de hipertensión y la invasividad del adenoma. Sin embargo, no encontramos correlación alguna con diabetes o dislipidemia.

Los cambios estructurales en los pacientes con acromegalia inducen alteraciones funcionales, que se inician con una inadecuada capacidad para el llenado del corazón, que se hace evidente con la disminución de onda del llenado diastólico; esta alteración puede presentarse en estadios tempranos de la enfermedad, como se ha demostrado en pacientes con exposición aguda a GH. La disfunción diastólica puede ser asintomática durante muchos años y se ha descrito como un marcador de actividad de la enfermedad.<sup>3</sup> En este estudio la disfunción diastólica fue la anomalía ecocardiográfica más frecuente, poco más del 50%, pero su presencia no se correlacionó con ninguna de las características clínicas de los pacientes, ni con los niveles de GH e IGF1. La disfunción diastólica se ha reportado

en 60% de los pacientes antes de recibir tratamiento con octreótido LAR; después de 5 años de tratamiento ésta se reduce significativamente a 15.6%,  $p < 0.0001$ .<sup>4</sup>

No encontramos diferencias significativas en las alteraciones ecocardiográficas, entre los pacientes tratados con octreótido LAR que tenían control bioquímico adecuado y los que no lo tenían. Sin embargo, no contamos con ecocardiogramas al momento del diagnóstico para poder documentar si el tratamiento con el análogo de la somatostatina resulta en mejoría de las alteraciones encontradas.

En estadios avanzados del desarrollo de la cardiomiopatía acromegálica, cuando la acromegalia no ha sido tratada o en el caso de diagnóstico tardío, se encuentra enfermedad valvular y alteración en la función sistólica y diastólica, con bajo gasto cardíaco aun en reposo, lo que ocasiona insuficiencia cardíaca. En nuestro estudio, 40% tenían afección valvular; la regurgitación tricuspídea fue la más frecuente, seguida por la mitral, la pulmonar y la aórtica

Lie y Grossman encontraron anomalías mitrales y aórticas en 19% de su serie de autopsias.<sup>5</sup> Zlatareva y cols. en un estudio de 32 pacientes, detectaron regurgitación aórtica en 31%, regurgitación mitral en 46.8%, regurgitación tricuspídea en 37.5% de los pacientes.<sup>6</sup> Vitale y cols. encontraron una prevalencia más alta de anomalías valvulares en pacientes acromegálicos al comparar con controles. En pacientes con acromegalia activa 86% vs 24% en controles y en aquellas curadas por al menos 1 año 73 vs 9%. La regurgitación mitral se encontró en 26% de los pacientes con acromegalia activa y en 27% de los pacientes curados, mientras que la regurgitación aórtica leve a moderada se encontró en 31% de los pacientes con enfermedad activa y 18% de los pacientes curados.<sup>3</sup> En otro estudio realizado en 56 pacientes tratados con octreótido LAR y en 33 operados vía transesfenoidal, no hubo mejoría significativa de las lesiones valvulares detectadas en el momento del diagnóstico 12 meses después del tratamiento. Lo anterior sugiere que después de un tiempo prolongado de actividad acromegálica, las alteraciones cardíacas se tornan irreversibles.<sup>7</sup> La alta prevalencia de valvulopatías en nuestros pacientes se puede explicar por la larga evolución que tienen previo al diagnóstico y por el tiempo corto de tratamiento con octreótido LAR. No encontramos correlación con los niveles de GH e IGF1, ni con las comorbilidades de los pacientes.

Annamaria Colao<sup>4,5,8,9</sup> demostró una mejoría significativa en la cardiomiopatía hipertrófica posterior a 5 años de tratamiento con octreótido LAR. La insuficiencia cardíaca severa (estadio III y IV de la New York Heart Association) es rara. En un estudio de 330 pacientes tratados en 2 centros de Francia y Bélgica desde 1985, sólo 9 pacientes (2.7%) desarrollaron

insuficiencia cardíaca severa.<sup>10</sup> Nosotros no encontramos a pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica.

Concluimos que aunque nuestro número de pacientes es pequeño, los resultados son similares a los encontrados en otros estudios; al igual que en otras series más grandes, la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo es característica de la acromegalia. El tiempo de evolución, así como la hipertensión arterial tienen una correlación positiva con la hipertrofia ventricular. No se había descrito que la invasión a senos cavernosos sea otro factor que está en relación con hipertrofia ventricular; nosotros encontramos esta correlación positiva. La disfunción diastólica se reportó en la mitad de los pacientes; en otros estudios realizados, en los pacientes que ya se encuentran en tratamiento con octreótido LAR, la prevalencia es más baja. Las anomalías valvulares presentes en el 40% de nuestros pacientes están en relación con la larga evolución de la enfermedad antes del diagnóstico.

## Bibliografía

1. Colao A. The GH-IGF1 axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 347-358.
2. Lombardi G, Galdiero M, Auriemma RS, Pivonello R, Colao A. Acromegaly and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 211-217.
3. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management. *Treat Endocrinol* 2004; 3: 309-318.
4. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3746-3756.
5. Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 1980; 100: 41-52.
6. Zlatareva N, Andreeva M, Angelova I. Echocardiographic evaluation of left ventricular function in acromegaly patients (abstract). *Endocrinologia (J Bulgarian Soc Endocrinol)* 2000; 5: 3.
7. Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, Spinelli L, Pivonello R, Bonaduce D, Salvatore M, Lombardi G. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle aged patients after 12 months of treatment with the depot long-acting somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol* 2003; 58:169-176.
8. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003; 24: 272-277.
9. Colao A, Pivonello R, Galderisi M, Cappabianca P, Auriemma RS et al. Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2639-2646.
10. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J et al. Long term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5308-5313.

Correspondencia:  
Adriana Balderrama  
CMN «20 de Noviembre», ISSSTE.  
Av. Coyoacán 1344, 6º piso,  
Servicio de Endocrinología.  
Teléfono 32 00 35 09  
E-mail: adriana\_balderrama@hotmail.com