

REVISIÓN

Patología cardiovascular en la acromegalia

Cardiovascular Disease in Acromegaly

Fiszlejder L*, Fiszlejder PM**

*Excoordinador del sector Neuroendocrinología del Servicio de Endocrinología. Hospital Carlos G. Durand. **Cardiólogo del Servicio de Cardiología y del Dpto. de Urgencias. Hospital D.F. Santojanni. CABA, Argentina

RESUMEN

A pesar de los modernos tratamientos de la acromegalia, esta enfermedad somete al paciente, a un riesgo cardiovascular dos a tres veces mayor que el de la población adulta normal. Ello es el resultado de una prolongada exposición de los cardiomiocitos al exceso de GH. Esto produce cambios histológicos y en la configuración geométrica de las miofibrillas, fibrosis del intersticio e hipertrofia biventricular.

La historia natural de esta cardiopatía de la acromegalia presenta varios períodos evolutivos. En la primera etapa, se puede observar un lento desarrollo de la hipertrofia del miocardio, que luego se asocia a alteraciones del ritmo cardíaco. Estas arritmias, que representan un importante factor de riesgo de accidente cardiovascular, son secundarias a los mencionados cambios estructurales observados en el miocardio y configuran el llamado "síndrome hiperquinético de la acromegalia".

Diversos estudios epidemiológicos informan que una proporción variable (25 hasta un 50 %) de los acromegálicos cursa con hipertensión arterial. Ésta es secundaria a la retención de sodio y la consiguiente expansión del volumen plasmático. Su presencia implica una sobrecarga del trabajo cardíaco y constituye un factor agravante de la patología cardiovascular.

En la segunda etapa evolutiva se observan signos ecocardiográficos de reducción del llenado ventricular diastólico. El tercer estadio se caracteriza por la afectación de una o más válvulas cardíacas y alteraciones de la función sistólica y diastólica en reposo y signos de cardiopatía dilatada, que conducen finalmente hacia la insuficiencia cardíaca congestiva. Esta última etapa es irreversible aún con una terapia eficaz.

Surge entonces, que el diagnóstico precoz de la enfermedad y un seguimiento estricto de los niveles séricos de GH-IGF-I durante un tratamiento adecuado, es mandatorio. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:124-133, 2012**

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Palabras clave: cardiomiopatía, arritmias, valvulopatías, hipertensión, aterosclerosis

ABSTRACT

Despite modern treatments for acromegaly, this disease is associated with a two to three-fold increase in cardiovascular risk in relation to the normal adult population. This results from a long term exposure of cardiomyocytes to GH excess, which causes histological changes in the geometric configuration of myofibrils, interstitial fibrosis and biventricular hypertrophy.

The natural history of acromegalic heart disease includes several stages. In the early phase, there is a slow development of myocardial hypertrophy, subsequently associated with heart rhythm abnormalities.

These arrhythmias, which represent a major risk factor for cardiovascular events, are secondary to the above mentioned structural changes in the myocardium, and make up the so-called "hyperkinetic syndrome of acromegaly". According to various epidemiological studies, a variable rate of patients with acromegaly (25 % to 50 %) has hypertension. This complication is secondary to sodium retention and the consequent plasma volume expansion, which implies cardiac overload and constitutes a worsening factor for cardiovascular disease.

In the second stage, there are echocardiographic signs of reduced ventricular diastolic filling.

The third stage is characterized by alteration of one or more heart valves and impaired systolic and diastolic function at rest, as well as signs of dilated cardiomyopathy, leading to congestive heart failure. This last stage is irreversible even with adequate therapy. Thus, early diagnosis of disease and a close monitoring of serum CH-IGF-I levels are mandatory. **Rev Argent Endocrinol Metab 49:124-133, 2012**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: cardiomyopathy, arrhythmias, valve diseases hypertension, atherosclerosis

INTRODUCCIÓN

El incremento de GH e IGF-I en los acromegálicos induce una serie de efectos sistémicos. Entre ellos, se destacan la resistencia a la insulina, alteraciones del metabolismo intermedio glucídico, proteico y lipídico, afectación de los sistemas cardiovascular y respiratorio y un aumento de la incidencia de cánceres de colon y mama⁽¹⁻³⁾.

Aproximadamente un 20 % de los pacientes presentan síntomas referentes al sistema circulatorio al momento del diagnóstico, que habitualmente se realiza cuando el tiempo probable de evolución es generalmente de 2 a 5 años⁽⁴⁾. La patología cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en la acromegalia^(2,5-7). A pesar de los modernos tratamientos, la acromegalia, existe en un aumento de dos a tres veces del índice de mortalidad. Ello es principalmente atribuido a la patología cardiovascular^(2,3,6-10).

Las concentraciones de IGF-I y los niveles de GH alcanzados durante el test de inhibición con una sobrecarga oral de glucosa, son aceptados como índices predictivos de supervivencia de los acromegálicos⁽¹¹⁾.

Asimismo, la asociación con hipertensión arterial, resistencia a la insulina, dislipemia y una evolución prolongada, son factores que también pueden ejercer cierta influencia en el aumento del riesgo cardiovascular. Una adecuada atención de estos factores puede reducir la morbimortalidad de estos pacientes⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Los análogos de la somatostatina utilizados antes de la cirugía hipofisaria para reducir la masa tumoral y su administración en los acromegálicos no curados, pueden lograr una disminución significativa de la tasa de mortalidad⁽¹⁵⁾.

Una serie de investigaciones señalan alteraciones estructurales y funcionales arteriales. Particularmente destacan el compromiso de la circulación coronaria y una mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares en los acromegálicos. Estas complicaciones son más factibles de observar en aquellos que recibieron radioterapia convencional como tratamiento primario o secundario a la cirugía^(16,17). No obstante, otros autores^(11,18) estiman que, de acuerdo a los últimos análisis estadísticos, la mortalidad no aparenta ser mayor con los modernos tratamientos irradiantes. En consecuencia, la eficacia de esta terapia es discutible⁽¹⁵⁾.

GH e IGF-I y sus efectos tróficos e inotrópicos sobre el miocardio

El corazón es uno de los “órgano blanco” del eje somatotrófico. Se ha demostrado que los receptores de GH están ampliamente expresados en el miocardio⁽¹⁹⁾. Esta hormona estimula en este nivel la biosíntesis de IGF-I; ésta, a su vez, puede actuar en forma auto/paracrina para efectuar un “binding” a receptores de membrana específicos de alta afinidad. Se ha observado que la expresión del RNA m y el contenido de IGF-I en el miocardio, se correlacionan con las concentraciones séricas de CH^(5,20,21).

Investigaciones en animales y en humanos aportan consistentes evidencias sobre el rol de la GH e IGF-I sobre la estructura y el funcionamiento del miocardio. Se ha demostrado que estas hormonas están involucradas en el crecimiento de los cardiomiocitos⁽²¹⁾. La IGF-1 induce la neoformación de miofibrillas y aumenta la contractilidad de los cardiomiocitos en cultivo y produce un efecto inotrópico positivo durante la perfusión del corazón aislado de ratas^(22,23).

Además de estos efectos tróficos ejercidos sobre el músculo liso ventricular, la IGF-I aumenta las concentraciones intracelulares de calcio y la sensibilidad a este ión y al potasio de los miofilamentos de los cardiomiocitos^(24,25). Ello se asocia a cambios en la conformación geométrica de las miofibrillas y la consiguiente susceptibilidad a las arritmias cardíacas^(24,26).

Cambios estructurales inducidos por el hipersomatotrofismo

La hipertrofia concéntrica del miocardio es la principal alteración estructural que caracteriza la cardiopatía de los acromegálicos.

Los estudios ecocardiográficos muestran un engrosamiento de las paredes ventriculares. En relación a ello, se ha observado un incremento del espesor de los cardiomiocitos inducido por un acentuado acoplamiento de unidades de proteínas contráctiles⁽²⁷⁾.

Asimismo, estudios efectuados en autopsias y biopsias de miocardio muestran una importante fibrosis intersticial, desorganización miofibrillar que alteran la arquitectura del órgano⁽²⁸⁻³⁰⁾. Además, se ha hallado depósitos extracelulares de colágeno, áreas de necrosis e infiltración linfomononuclear.

Estos aspectos se asemejan a las imágenes histológicas descritas en la cardiomiocitis^(6,28,29).

Exámenes de tejidos provenientes de biopsias revelan un aumento de la apoptosis de los cardiomiocitos, fibroblastos en el intersticio, necrosis focales y degeneración de las miofibrillas. Estas alteraciones se correlacionan con el nivel de exposición al hipersomatotrofismo, tiempo de evolución de la enfermedad y el grado de deterioro de la función cardíaca^(30,32).

La cardiopatía dilatada es un hallazgo infrecuente, tardío y de mal pronóstico, por estar asociada a la insuficiencia cardíaca⁽⁵⁾.

Las valvulopatías mitral y aórtica son importantes inductores de la disfunción ventricular en la acromegalia. Algunos investigadores⁽²⁸⁾ han observado la afectación de la válvula mitral en el 19 % de las autopsias de 27 acromegálicos.

Asimismo, otros autores⁽³³⁾ han hallado alteraciones morfológicas en ambas válvulas y afectaciones valvulares biventricular⁽⁴⁴⁾. Se ha descrito un caso de acromegalia asociada a prolapso mitral y tricuspídeo⁽³⁴⁾.

La fibroesclerosis, el engrosamiento y calcificaciones en las paredes valvulares han sido señaladas en el 86 % de los pacientes con acromegalia activa, así como en el 73 % de los pacientes que lograron un buen control de los niveles de IGF-I mediante la cirugía hipofisaria.

Estos cambios estructurales se acompañan de alteraciones del funcionamiento valvular. Estudios ecocardiográficos realizados en 42 acromegálicos activos, revelan regurgitación (soplos) mitral en el 26 % y también en el 27 % de los 22 pacientes curados. Asimismo, se han registrado una moderada regurgitación en la válvula aórtica en el 31 % de los acromegálicos activos y en el 18 % de los curados⁽³³⁾.

Otros investigadores⁽³⁵⁾ que evaluaron 32 pacientes, comunican resultados similares y además, detectan una significativa regurgitación en la válvula tricúspide en el 37 % de los casos.

Si bien es infrecuente, se han descrito pacientes que cursan con una fragilidad del anillo aórtico acompañado de regurgitación y estenosis funcional de esta válvula. Esta complicación requiere un tratamiento quirúrgico. Se ha sugerido que la cirugía de reemplazo valvular brinda mejores resultados que la valvuloplastia^(33,36).

No se han observado modificaciones estructurales significativas de estas valvulopatías en los pacientes tratados con análogos de somatostatina

de acción prolongada a pesar de la reducción de la hipertrofia ventricular y la normalización de los niveles hormonales^(38,39). Ello exige efectuar un estricto y periódico monitoreo de estas alteraciones morfológicas y de la *performance* funcional, mediante estudios con Doppler ecocardiografía bidimensional. Estas precauciones deben ser consideradas particularmente en los acromegálicos que cursan con valvulopatías e hipertensión arterial, en virtud de que estas pueden acentuar la hipertrofia ventricular izquierda y agravar la disfunción cardíaca^(33,37).

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial está presente en el 25 % al 35 %, de las veces según la revisión de Molich M.E⁽⁴⁰⁾ o en más del 50 % de los 130 acromegálicos investigados en otro estudio epidemiológico⁽³⁷⁾.

Esta incidencia es tres a cuatro veces mayor que la observada en la población general⁽⁴⁰⁾. La cirugía hipofisaria o el tratamiento médico con análogos de la somatostatina pueden mejorar en algunos pacientes la hipertensión arterial. Se ha observado una presión diastólica mayor de 10 mm hg en el 45 % y menor de 90 mm hg en solo el 16 % de los 32 acromegálicos que cursaron con hipertensión antes de la cirugía hipofisaria⁽⁴⁰⁾.

Los mecanismos responsables de la hipertensión arterial en la acromegalia no están aún completamente dilucidados.

La infusión salina IV induce, en relación a los controles normales, un menor grado de supresión de la actividad de la renina y de las concentraciones de aldosterona plasmática en la mayoría de los pacientes hipertensos y en algunos acromegálicos normotensos⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. En estos acromegálicos, la presión arterial generalmente no desciende significativamente con la administración de antagonistas de la angiotensina II⁽⁴²⁾.

La GH induce la retención y el aumento del sodio corporal. Si bien, ello está relacionado con los niveles séricos de GH, este efecto no se correlaciona con los niveles suprimidos de renina, ni con los valores de la presión arterial^(40,41). En función de ello, se han postulado otros mecanismos fisiopatológicos independientes de la actividad del sistema renina-angiotensina.

Algunos estudios sugieren que la GH ejerce una acción directa sobre el transporte de sodio a nivel celular⁽⁴³⁾. La hipertensión de estos pacientes

podría ser atribuida a la retención de este ión. Ello a su vez, sería el resultado de los efectos directos de la GH sobre la bomba renal de sodio⁽⁴⁰⁾.

Estudios del clearance renal sugieren que los efectos antidiuréticos de la GH no involucran el túbulo proximal, sino que actúan en el segmento distal del nefrón^(40, 81-83). En relación a ello, se ha hallado una alta expresión de los receptores de GH en este nivel renal⁽⁸⁴⁾.

El *Atrial Natriuretic Factor* (ANF) es un péptido sintetizado principalmente en atrio del ventrículo izquierdo en respuesta al “*stretch*” (distensión) secundaria al aumento de la presión sobre el atrio que ocurre típicamente en la insuficiencia cardíaca congestiva⁽⁸⁷⁾.

Asimismo, las concentraciones del ANF están también elevadas en pacientes con disfunción sistólica ventricular^(88,89).

La administración prolongada de dosis altas GH en los normales, induce la expansión del volumen extracelular y una significativa supresión del ANF⁽⁹²⁾.

Los acromegálicos cursan con hipervolemia plasmática secundaria a la retención de sodio. No obstante, presentan una respuesta insuficiente del ANF durante una sobrecarga intravenosa de sodio. Ésta es otra de las anomalías responsables de la retención del sodio corporal en la acromegalia⁽⁹⁰⁾.

Se ha observado que en estos pacientes, ni la administración aguda de sodio, ni su retención prolongada, provocan la respuesta natriurética compensatoria que normalmente es inducida por una mayor secreción de ANF⁽⁹⁰⁾.

Por otro lado, la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona es inadecuada^(40,42,90). Además, los acromegálicos presentan una respuesta adrenal y vascular anormal a la angiotensina II y los antagonistas de la angiotensina. Se ha observado que la presión arterial no desciende durante la infusión de antagonistas de la angiotensina II^(41,42,91).

Es aceptado entonces, que las alteraciones de la actividad de este sistema y el de la respuesta del ANF, son dos importantes factores que participan independientemente en la fisiopatología de la hipertensión arterial de los acromegálicos.

Es bien conocido el destacado rol de la hipertensión arterial en la fisiopatología de la cardiopatía de la acromegalia. Su presencia implica una sobrecarga del trabajo cardíaco. En consecuencia, la hipertrofia de la masa ventricular es más pronunciada en los enfermos hipertensos que en

los normotensos^(5,37,44). Si bien el desarrollo de la hipertrofia del miocardio es independiente de la hipertensión, ésta constituye un factor agravante de la patología cardiovascular⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

Evolución clínica evolutiva de la cardiopatía del acromegálico

La historia natural del desarrollo de la miocardiopatía en la acromegalia atraviesa básicamente tres etapas⁽⁴⁷⁾. Según esta hipótesis, en la primera fase evolutiva, los pacientes exhiben un “síndrome hiperquinético” que se caracteriza por presentar aumentos de la frecuencia cardíaca, fracción de eyección sistólica y de la resistencia vascular periférica^(47,48).

En una segunda etapa, cuando la fibrosis intersticial y la hipertrofia ventricular se han intensificado, se pueden observar alteraciones del llenado diastólico y una función sistólica insuficiente, ello se manifiesta clínicamente como disnea de esfuerzo^(49,50).

La Doppler ultrasonografía demuestra que las ondas de llenado diastólico y la velocidad de contracción de las válvulas mitral y tricúspide están generalmente disminuidas. Además, la limitada elasticidad de las miofibrillas del miocardio puede inducir una prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica^(5,47).

Estas alteraciones de los parámetros hemodinámicos han sido halladas en el 19 % al 28 % de 130 acromegálicos no tratados⁽³⁰⁾. Asimismo, otros estudios con cámara gama y radionucleótidos han confirmado que la capacidad de llenado diastólico y la reducción de la fracción de eyección sistólica post ejercicio se registraron en el 73 % de los pacientes. Estos resultados no se correlacionaron con los valores de la presión arterial⁽³⁷⁾.

La tercera etapa se instaura en la acromegalia de larga evolución. Estos pacientes presentan frecuentemente valvulopatías y ostensibles alteraciones de las funciones sistólica y diastólica en reposo^(49,50).

En relación a ello, se ha observado una reducción del volumen de eyección sistólica y signos de cardiopatía dilatada, que conducen hacia la insuficiencia cardíaca congestiva.

La coexistencia de hipertensión arterial, enfermedad valvular, arritmias cardíacas, la asociación de la acromegalia a alteraciones del tracto respiratorio, resistencia a la insulina, son factores que en una forma independiente, pueden agravar esta miocardiopatía⁽³⁷⁾.

Sin embargo, la incidencia de insuficiencia cardíaca es llamativamente baja. Se ha comunicado que solo el 3 % de 330 acromegálicos desarrollan esta complicación^(49,50).

La hipertrofia y la dilatación ventricular son irreversibles cuando se instala la insuficiencia cardíaca. El tratamiento intensivo con análogos de somatostatina, si bien puede normalizar los niveles de GH e IGF-I, no logran, en esta etapa, una sensible mejoría de las alteraciones estructurales y funcionales del miocardio^(54,60).

En cambio, el control de la IGF-I mediante un tratamiento adecuado en las primeros estadios de la enfermedad, induce una importante reducción de la hipertrofia cardíaca, una mejoría de la función diastólica y tolerancia al esfuerzo físico^(39,51-55).

Arritmias cardíacas

La presencia de arritmias en los acromegálicos es clínicamente relevante, ya que afectan la calidad de vida y eventualmente puede causar una muerte súbita^(2,56). El exceso prolongado de IGF-I ejerce una acción trófica sobre el retículo de miofibrillas del miocardio^(57, 58). La desorganización y asincronismo de la conducción eléctrica provienen de estas modificaciones estructurales^(10,31,56,62).

En relación a ello, los exámenes histológicos del miocardio exhiben áreas de cardiomiocitos hipertrofiados separadas por fibrosis e infiltración intersticial de monocitos. Ello configura una imagen microscópica que se asemeja a la observada en la cardiomiopatía^(3,5). Estos cambios estructurales modifican la arquitectura del retículo miofibrilar, induciendo así a la mencionada distorsión de la conducción eléctrica y la consiguiente alteración del ritmo contráctil del corazón^(3,5,10). La mejoría de la acromegalia no modifica significativamente los desórdenes de conducción.

Una serie de estudios^(30,45) muestran que las arritmias son frecuentes tanto antes como después del tratamiento. Ello implica que la evolución prolongada de la enfermedad, la infiltración y fibrosis intersticial producen un permanente e irreversible daño tisular⁽¹⁰⁾.

El 41 % de los pacientes padecen alteraciones de la conducción^(3,62).

La frecuencia y gravedad de las arritmias ventriculares es mayor en los acromegálicos que en la población general. Kahaly G. y col.⁽⁵⁹⁾ comunican que el 48 % de los acromegálicos presentan arritmias ventriculares complejas, comparativamente,

esta incidencia es mayor que el 12 % observado en un grupo control.

Las extrasistolia supraventricular paroxística no es más frecuente en los acromegálicos activos. En cambio, la fibrilación atrial, la enfermedad del nódulo sinusal, la taquicardia y extrasístoles ventriculares y el bloqueo de rama, son las arritmias más detectadas mediante la electrocardiografía convencional, especialmente cuando ésta es realizada durante una prueba ergométrica^(3,59,62). Las posibilidades de hallar extrasístoles aumentan cuando el tiempo evolución de la enfermedad es prolongado⁽⁵⁹⁾.

La severidad de las arritmias se correlaciona con el grado de hipertrofia ventricular^(3,59). Con respecto a ello, se debe mencionar que los acromegálicos pueden presentar en el electrocardiograma, un aumento del intervalo QT. Ésto es considerado como un signo de riesgo de establecimiento de arritmias cardíacas potencialmente fatales⁽⁸⁵⁾.

Asimismo, se han observado potenciales ventriculares tardíos en el complejo QRS de los electrocardiogramas en el 56 % de los acromegálicos activos y en el 6 % de los pacientes con buen control terapéutico de su hipersomatotropismo⁽⁸⁶⁾.

Los potenciales tardíos son ondas de baja amplitud y alta frecuencia, presentes en el segmento QRS del electrocardiograma. Estos signos son considerados como un índice de valor pronóstico de eventuales arritmias severas en pacientes con antecedentes de isquemia o infarto de miocardio⁽⁸⁶⁾.

Tratamiento con análogos de somatostatina

El tratamiento prolongado con octreotide en los acromegálicos que cursan con una cardiopatía moderada, provoca una reducción de la masa ventricular y la consecuente mejoría del llenado diastólico^(54,60). La función sistólica mejora solo en los que han logrado un aceptable control del hipersomatotropismo⁽⁶⁰⁾.

La supresión de los niveles de CH / IGF-I durante el tratamiento con este fármaco, induce indirectamente una significativa disminución de la frecuencia cardíaca; este efecto también sería atribuible a su acción directa sobre el sistema de conducción^(61,62). Ésta acciones han sido verificadas en reposo y en los tests de esfuerzo durante exámenes angiográficos con radionucleidos⁽⁶³⁾.

No obstante, estudios prospectivos señalan la persistencia de una moderada disminución de la

performance cardíaca durante los tests de esfuerzo en algunos acromegálicos con evolución relativamente prolongada y aún en los examinados cinco años después de la normalización de la IGF-I con la cirugía hipofisaria⁽⁶³⁾.

Alteraciones de la circulación general y coronaria en la acromegalia

La disfunción de las células endoteliales es el evento inicial en el desarrollo de la aterosclerosis⁽⁶⁴⁾. Normalmente, el óxido nítrico sintetizado en las células endoteliales, no solo modula el tono funcional de las células musculares del endotelio, sino que también ejerce acciones inhibitorias sobre varios procesos proaterogénicos, tales como la adhesión de monocitos y agregación de plaquetas a las paredes vasculares, oxigenación de lipoproteínas, síntesis de citokinas inflamatorias, proliferación y migración del músculo liso vascular, exhibiendo así, importantes efectos antiarterioescleróticos, antitrombóticos, y fibrinolíticos^(65,66).

La resistencia a la insulina, una constante en la obesidad central, y en los acromegálicos, interfiere la producción endógena de compuestos vasoactivos, tales como el óxido nítrico y el tromboxano^(67,68).

Estudios hemodinámicos demuestran una reducción del flujo sanguíneo de la arteria braquial. Ello constituye un signo de resistencia vascular. La insuficiente dilatación arterial no se relaciona con la hipervolemia de estos pacientes^(69,70).

Se ha reportado que estas alteraciones en los acromegálicos, están asociadas a un aumento de la actividad del sistema simpático con la consiguiente respuesta vasoconstrictora^(71,72). En adición, existen otros factores, tales como la resistencia a la insulina y las alteraciones del perfil lipídico de estos pacientes que pueden afectar la estructura y la distensibilidad de las paredes arteriales⁽⁶⁵⁾.

Como consecuencia de ello, se ha comprobado un engrosamiento de la íntima media de las carótidas que puede ser observado con Doppler ultrasonografía en acromegálicos activos, así como en los curados⁽⁷³⁾. Este método ha permitido caracterizar una prematura aterosclerosis en las arterias carotídeas de los pacientes⁽⁷⁴⁾.

Asimismo, es importante destacar que en los acromegálicos curados, si bien los niveles de insulina, lípidos y fibrinógeno descienden, éstos permanecen aún más altos que el de los controles normales⁽⁷⁵⁾.

Los niveles de insulina se correlacionan positivamente con el grado de engrosamiento de íntima media de las paredes arteriales. La persistencia de la resistencia a la insulina constituye un factor concomitante capaz de perpetuar su actividad sobre la íntima media de endotelio vascular^(3,76-7).

En consecuencia, este complejo síndrome de resistencia a la insulina constituye un destacado factor de riesgo coronario y de accidente cerebrovascular⁽⁷⁷⁾.

De acuerdo con diversos estudios, la incidencia de coronariopatías es del 3 al 37 % en los acromegálicos examinados⁽³⁰⁾. Investigaciones en autopsias de 27 acromegálicos y las angiografías realizadas mediante la cateterización arterial, informan un compromiso de los pequeños vasos y además, demuestran un engrosamiento de las arteriolas intramurales del miocardio⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾.

Las arterias coronarias pueden estar alargadas y tortuosas o estenosadas en pacientes con una evolución relativamente prolongada⁽³⁰⁾. Si bien, las manifestaciones clínicas de angina de pecho son relativamente poco frecuentes, existe una isquemia de miocardio crónica silente⁽³⁰⁾.

Los efectos de la somatostatina sobre estas alteraciones vasculares no están aún bien definidos. Colao A. y col.^(54,78) comunican que la administración de Lantreotride no induce cambios significativos de la íntima media engrosada de las paredes arteriales.

Probablemente, la presencia de factores concomitantes tales como la resistencia a la insulina, dislipemia e hipertensión arterial capaces de inducir cambios estructurales y funcionales de las paredes arteriales, pueden ejercer una influencia negativa sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos^(3,37).

CONCLUSIONES

La morbimortalidad está aumentada en la acromegalia, debido principalmente a un aumento del riesgo cardiovascular. El grado de hipersomatotrofismo, edad, tiempo de evolución, su asociación con una resistencia a la insulina y la dislipemia, son factores concomitantes que inciden en el desarrollo de la cardiopatía del acromegálico.

El desarrollo evolutivo de esta complicación culmina con la presencia de insuficiencia diastólica.

Las valvulopatías mitral o aórtica y los cambios histológicos en la conformación geométrica de las

miofibrillas del miocardio, pueden alterar la conducción eléctrica miofibrillar y originar arritmias severas que agravan la disfunción cardíaca.

La hipersecreción prolongada de GH-IGF-I induce modificaciones en la estructura del miocardio y válvulas cardíacas, que pueden resultar difíciles de revertir con un control terapéutico adecuado de la actividad del eje somatotrófico.

Es obvio que el diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado son mandatorios para prevenir o bien, atenuar estas complicaciones.

Por otro lado, el déficit de GH es también un factor de riesgo vascular.

En consecuencia, es necesario evitar la sobredosis de somatostatina y prudencia cuando se emplean bloqueadores de los receptores periféricos GH que puedan inducir la insuficiencia de este eje en el organismo de los acromegálicos, cuyo sistema cardiovascular es vulnerable.

Agradecimientos: A la Dra. Beatriz Tepper y a la Sra. Nora Klass por la gentil colaboración en la redacción del texto.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Holdaway IM, Rajasooya C.** Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 2(1):29-41, 1999
2. **Holdaway IM.** Excess of mortality in acromegaly. *Horm Res.* 68:166-172, 2007
3. **Colao A, Ferone D, Lombardi G.** Systemic complications of acromegaly; epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev.* 25:102-152, 2004
4. **Melmed S.** Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin NA.* 30:565-583, 2001.
5. **Sacca L, Citattadini A, Fazio S.** Growth hormone and the heart. *Endocr Rev.* 15:555-573, 1994
6. **Saccá L, Napoli R, Cittadini A.** Growth hormone, acromegaly and heart failure an intricate triangulation. *Clin Endocrinol.* 59:660-671, 2003
7. **Colao A, Cucolo A, Marzullo P, Nicolai P, Ferone D, Della Morte AM, Petretta M, Salvatore M, Lombardi G.** Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab,* 84:518-1523, 1999
8. **Swearingen B, Barker I, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, Moayeri N, Black PM, Zervas NT.** Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 83:3419-3426, 1998
9. **Melmed S.** Acromegaly. *N Engl J Med.* 322:966-977, 1990
10. **Clayton RN.** Cardiovascular function in acromegaly *Endocr Rev.* 24:272-277, 2003
11. **Biemasz NR, Decker F, Pereira AM, van Thiel SW, Schtte PJ, van Dulken H, Romijn JA, Roloffsema F.** Determinants of survival in treated acromegaly in a single centre: predictive value of serial IGF-I measurements. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:2789-2796, 2004
12. **Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD.** Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:667-674, 2004
13. **Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O.** Long-term outcomes and mortality after transphenoidal adenomelectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol(Oxf).* 58:86-91, 2003
14. **Trepp R, Stetler C, Zwahlen M, Dien P, Christ ER.** Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. *Acta Neurch.(Wein).* 147:243-257, 2005
15. **Holdaway IM.** Excess in acromegaly. *Horm Res.* 68 (suppl. 5). 166-172, 2007
16. **Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Steward PM, Bates AS.** Growth hormone and pituitary radiotherapy but not serum insulin like growth factor-I concentrations predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:1613-1617, 2004
17. **Brada M, Burchell L, Ashlei S, Traish D.** The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 45:693-698, 1999
18. **Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunamen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, Loytyniemi E, Ebeling T, Jaatinen P, Laine H, Salmela P, Salmi J, Stenman UH, Vikary J, Voutilainen EA.** Nationwide of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:4081-4086, 2005
19. **Mathews LS, Emberg B, Norstedt G.** Regulation of rat growth hormone receptor gene expression. *J. Biological Chem.* 17:9905-9910, 1989
20. **Isgaard J, Friberg P.** Regulation of IGF-I and receptors for IGF-I and GH in the heart. *J Endocrinol Metab.* 4:15-19, 1997
21. **Fazio S, Palmieri EA, Biondi B, Cittadini A, Saccá L.** The role of the GH-IGF-I axis in the regulation of myocardial growth: from experimental models to human evidence. *Europ J Endocrinol.* 142: 211-216, 2000
22. **Johsyon DM, Guckman PD, Bratt CM, Ambler GR, Lubbe WF.** Insulin-like growth factors elicit positive responses in isolated rat heart. *Growth Regulation.* 4-14, 1994
23. **Donath MY, Zirhut W, Gosteli-Peter M, Hauri CH, Froesch R, Zapf J.** Effects of IGF-I on cardiac growth and expression of RNA coding for cardiac proteins after induction of heart hypertrophy in the rat. *Europ J Endocrinol* 139:109-117, 1998
24. **Yu XP, Best PM.** Decreased transient outward K-current in ventricular myocytes from acromegalic rats. *American J Physiol.* 260:H 935-H 942, 1991
25. **Cittadini A, Ishiguro Y, Strömer H, Spindler M, Moses AC, Clark R, Douglas PS, Inwald J, Morgan JP.** Insulin-like growth factor-1 but not growth augments mammalian myocardial contractility by sensitizing the myofilament to Ca²⁺ through wormannin-sensitive pathway: studies in rat isolates muscles. *Circulation Res.* 83:800-809, 1998
26. **Rubin SA, Buttick P, Malhotra A, Melmed S, Fishbein MC.** Cardiac physiology biochemistry

- and morphology in response to excess of growth hormone in the rat. *J Molec Cell Cardiol.* 22:429-438, 1990
27. **Hunter JL, Chen KR.** Signallin pathway for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med.* 341:1276-1283, 1999
 28. **Lie J Grossman SJ.** Pathology of the heart acromegaly: anatomic findings in 27 autopsies patients. *Am Heart J* 100:41-52, 1980
 29. **Hayward RP, Emanuel RW, Nabarro JDN.** Acromegalic heart disease: influence of treatment of the acromegaly on the heart. *Quaterly J Med* 62:41-58, 1987
 30. **Colao A, Marzullo PD, Somma C, Lombardi G.** Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol.* 54:137-154, 2001
 31. **Rossi I, Thene G, Caregaro L.** Dysrhythmias and sudden death in acromegalic heart disease: A clinicopathologic study. *Chest* 72:495-498, 1997
 32. **Frustaci A, Chimenti C, Setoguchi M, Guerra S, Corsello S, Crea F, Leri A, Kajsura J, Anversa P, Maseri A.** Cell death in acromegalic cardiomyopathy. *Circulation* 99:6-11-34, 1999
 33. **Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Somma C, Vitale G, Bonaduce D, Lombardi G.** High prevalence of valvular disease in acromegaly ; an observation, analytical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:2996-3001, 2003
 34. **Rodriguez Rodrigo FJ, Guinea Izquierdo J del Real Perez J, Sanchez F.** Acromegalia asociada a prolapsos mitral y tricúspideo. Descripción de un caso. *Rev Esp Endocrinol.* 14:1-46, 2000
 35. **Zalatareva N, Andreeva M, Angelova I.** Ecocardiographic evaluation of left ventricular function in acromegaly patients (Abstract) *Bulgarian Soc Endocrinol.* 2000
 36. **Ohtsuka G, Aomi S, Koyanagi H, Tsukui H, Tomizawa Y, Hashimoto A, Sakomura Y.** Heart valve operation in acromegaly. *Ann Thor Surg.* 64:390-393, 1997
 37. **Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti I, Ferone D, Gargiulo P, Petretta M, Tamburrano G, Lombardi G, Liuzzi A.** Sistemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 85:193-199, 2000
 38. **Baldelli R, Ferretti E, Jaffrain-Rea M, Iacobellis G, Minniti G, Caracciolo B, Moroni C, Cassone R, Gulinio A, Tamburrano G.** Cardiac effects of Lantreotide, a slow release somatostatin analog in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:575-532, 1999
 39. **Hradec J, Kral J, Janota T, Hana V, Marek J, Marik M.** Regression of acromegalic left ventricular hypertrophy after Lantreotide (a slow release somatostatin analog). *Am J Cardiol.* 83:1506-1509, 1999
 40. **Molitch ME.** Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Clin Metab NA.* 21:597-614, 1992
 41. **Snow MH, Percy DA, Robson V.** An investigation into the pathogenesis of hypertension of acromegaly. *Clin Sci Mol Med.* 53:87-95, 1997
 42. **Ogihara T, Hara T, Maruyana A.** Blood pressure response to angiotensin II in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 48:159-171, 1979
 43. **Ng LL, Evans DJ.** Leucocyte sodium transport in acromegaly. *Clin Endocrinol.* 26:471-479, 1987
 44. **Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, Merola B, Colao A, Biondi B, Lombardi G, Saccá L.** Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J.* 14:26-33, 1993
 45. **Rodriguez EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JDN, Jacobs HS, Rafteri EB.** Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart J.* 62:185-194, 1989
 46. **Morvan D, Komajda M, Grimaldi A, Turpin G, Grosgeat Y.** Cardiac hypertrophy and function in asymptomatic acromegaly. *Europ Heart J.* 62:666-672, 1991
 47. **Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, Merola B, Colao A, Biondi B.** Growth hormone and heart performance. A novel mechanism of cardiac wall stress regulation in humans. *Eur Heart J.* 17:340-347, 1997
 48. **Thuesen L, Christensen SE, Weeke J, Orskov H, Henningsen P.** A hyperkinetic heart in uncomplicated active acromegaly. Explanation of hypertension in acromegalic patients. *Acta Med Scand.* 223:337-343, 1988
 49. **Ortuño FM, Picó Alonso A, Martínez J, Domínguez JR, Escribano J, Climent Payá VE, Pineda Rocamora J, Soborn Garri F.** Alteración de la función diastólica de ambos ventrículos en la acromegalia. *Rev Española Cardiol.* 54:37-42, 2001
 50. **Fazio S, Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Sabatini D.** Impaired cardiac performance is a distinct feature of a complicated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 79:441-446, 1994
 51. **Lin MJ, Barkan AL, Buda AJ.** Rapid reduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Ann Intern Med.* 117:719-726, 1992
 52. **Merola B, Cittadini A, Colao A, Fazio S, Sabatini D, Biondi B, Sacca L, Lombardi G.** Chronic treatment with the somatostatin analog octreotide improves cardiac abnormalities in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 77:790-795, 1993
 53. **Pereira JL, Rodriguez-Puras MJ, Leal-Cerro A, Martínez A, García-Luna PP, Gavilan I, Pumar A, Astorga R.** Acromegalic cardiopathy improves after treatment with increasing doses of octreotide. *J Endocrinol Invest.* 14:17-23, 1991
 54. **Colao A, Marzullo P, Perone D, Spinelli L, Cuocolo A, Bonaduce A, Salvatore M, Boerlin V, Lancranjan I, Lombardi G.** Cardiovascular effects of depot long-acting somatostatin analog Somatostatin Lar in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 81:3132-3140, 2000
 55. **Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P.** Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:1743-1747, 2007

56. **Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Boor S, Meyer J.** Arrhythmia profile in acromegaly. *Europ Heart J.* 13:51-56, 1992
57. **Donath MY, Zapf J, Eppenberger-Ebenhard M, Froesch ER, Eppenberger HM.** Insulin-like-growth factor stimulates myofibril development and decreases smooth muscle alpha acting of adult cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 91:1686-1690, 1994
58. **Vetter U, Kupferschmid C, Lang D, Pentz S.** Insulin-like growth factor increase the contractility of neonatal rat cardiomyocytes in vitro. *Basic Res Cardiol.* 83:647-654, 1988
59. **Kahali G, Olshausen KV, Mohr-Kahali S, Erbel R, Boor S, Beyer J, Meyer J.** Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J.* 13:51-56, 1992
60. **Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Ferone D, Florimonte L, Salvatore M, Lombardi G.** Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 84:17-23, 1999
61. **Giustina A, Boni E, Romanelli G, Giustina G.** Cardiopulmonary performance during exercise in acromegaly and the effects of acute suppression of growth hormone hypersecretion by octreotide. *Am J Cardiol.* 75:1042-1047, 1995
62. **Colao A.** Are patients with acromegaly at risk for dysrhythmias *Clin. Endocrinol.* 55:305-306, 2001
63. **Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai P, Ferone D, Della Morte AM, Petretta M, Salvatore M, Lombardi G.** Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly: a radionuclide angiography study. *J Clin Endocrinol Metab.* 84: 1518-1523, 1999
64. **Ross R.** Atherosclerosis and inflammatory disease. *N Engl J Med.* 340:115-126, 1999
65. **Fernandez-Real JM, Ricart W.** Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 24:278-301, 2003
66. **Anderson TJ.** Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 34:631-638, 1999
67. **Pinkneil JH, Sethouwer CD, Coppack SV, Yudkin JS.** Endothelial dysfunction. cause of insulin resistant syndrome. *Diabetes* 46 (Suppl 2): S 9-S13, 1997
68. **Vane JR, Anggard EE, Botting RM.** Regulatory functions of vascular endothelium *N Engl J Med.* 323:27-36, 1990
69. **Chanson P, Megnien JL, del Pino M, Coirault C, Merli I, Hudoni L, Harris AG, Levenson J, Le Carpentier Y, Simon A, Chemla D.** Decreased blood flow in patients with acromegaly. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 49:725-731, 1998
70. **Evans LM, Davies JS.** Heterogeneous hemodynamics in acromegaly: evidence of endothelial dysfunction. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 49; 711-712, 1998
71. **Maison P, Demolis P, Young J, Schaison G, Guidicelli JF, Chanson P.** Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:445-451, 2000
72. **Brevetti G, Marzullo P, Silvestro A, Pivonello R, Oliva G, Di Somma G, Lombardi G, Colao A.** Early vascular alterations in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:174-3179, 2002
73. **Colao A, Spiezza S, Cerbone G, Pivonello R, Marzullo P, Piperone D, Di Somma C, Assanti P, Lombardi G.** Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54:515-524, 2001
74. **Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Saito H, Sumatani S, Kouhara H, Koga M, Saitoh, Ohnishi T, Arita N.** Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54:791-796, 2001
75. **Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, Pivonello R, Salvatore M, Lombardi G.** Is the acromegalic cardiomyopathy reversible. Effects of 5 year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor-I levels on cardiac performance. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:1551-1557, 2001
76. **Sowers JR, Standley PR, Ram JR, Jacober S.** Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia; contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hyperten.* 6:260S-270S, 1993
77. **O'Leary DH, Polak JF, Konmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolson SK Jr.** Carotid-artery intima-media thickness a risk factor of myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. New Engl Med.* 340:14-22, 1999
78. **Colao A, Marzullo P, Lombardi G.** The multicenter Italian Study Group on Lantreotide. Effect of six months treatment with Lantreotide of cardiovascular risk factor and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 146:303-309, 2002
79. **Kasayama S, Orsuki M, Takagi M, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, Koga M, Saitoh Y, Ohnishi T, Arita N.** Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegaly patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 54:791-796, 2001
80. **Johannsson G, Sverrdóttir YB, Ellegard L, Lundberg PA, Herliz H.** GH increases extracellular volume by stimulating sodium reabsorption in the distal nephron and preventing pressure natriuresis *J Clin Endocrinol Metab.* 87:1743-1749, 2002
81. **Quigley R, Braum M.** Effects of growth hormone and IGF-I on rabbit proximal convoluted tubule transport. *J Clin Invest.* 88:368-374, 1991
82. **Hansen TK, Fiad TM, Moller J, Thomsen K, Frandsen Dall R, Jorgensen JO, Christiansen JS.** Effects of growth hormone on renal tubular handling of sodium in healthy humans. *Am Physiol Endocr Metab.* 281:E1326-E1332, 2001
83. **Kamenicky P, Blanchard A, Frank M, Salenave S, Letierce A, Azizi M, Lombés M, Chanson PH.** Body fluid expansion in acromegaly is related to

- enhanced epithelial sodium channel (ENAC) activity
J Clin Endocrinol Metab. 96:2127-2135, 2011
84. **Kamenicky P, Vienghareun S, Blanchard A, Meduri G, Zizzari P, Inbert-Teboul M, Doucet A, Chanson P, Lombés M.** Epithelial sodium channel is the key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology* 149:3294-3305, 2008
 85. **Fatti LM, Scacchi M, Lavezzi E, Pecori Giraldi F, De Martin M, Toja P.** Effects of treatment with somatostatin analogues on QT interval duration in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65(5):626-630, 2006
 86. **Hermann BL, Bruch C, Saller B, Ferdin S, Dargès N, Ose C.** Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 55:201-207, 2001
 87. **McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Ford I, Morrison JJ, Tunstall Pedoe H, McMurray JJV, Dargie HJ.** Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 351:9-13, 1998
 88. **Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RL.** Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular Dysfunction. *Lancet* 341:1105-1109, 1993
 89. **Omland T, Aakvaag A, Vic-Mo H.** Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart* 76:232-237, 1996
 90. **McKight JA, McCance DR, Hadden DR, Kennedy L, Roberts G, Sheridan B, Atkinson B.** Basal and saline-stimulated levels of plasma atrial natriuretic factor in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 31:431-438, 1989
 91. **Moore TJ, Thein-Wal W, Dluhy RG, Dawson-Hughes BF, Hollenberg NK, Williams GH.** Abnormal adrenal and vascular response to angiotensin II and angiotensin antagonist in acromegaly *J Clin Endocrinol Metab.* 51:215-222, 1980
 92. **Moller J, Jorgensen JOL, Moller N, Hansen KW, Pedersen EB, Christiansen JS.** Expansion of extracellular volume and suppression of atrial natriuretic peptide after growth hormone administration in normal man. *J Clin Endocrin Metab.* 72:768-772, 1991