

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS DE LOS
PACIENTES CON ACROMEGALIA DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. ADRIANA BALDERRAMA SOTO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD EN:
ENDOCRINOLOGÍA



ISSSTE

ASESOR DE TESIS:
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ
DR. MIGUEL ÁNGEL GUILLÉN GÓNZALEZ

NO. REGISTRO DE PROTOCOLO
200.2010
2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

AGRADECIMIENTOS

Gracias a dios por todos los regalos que me ha dado. En el momento que lo necesito siempre se hace presente y me recuerda que no se olvida de mí.

Agradezco a mi mamá Silvia, que es muestra del más grande amor que puede existir, por su fuerza para superar las adversidades y seguir de pie, por su apoyo incondicional.

Gracias a toda mi familia, a mi hermana Rosa, a mi mamá Elenita, a mis tíos Alejandro, Luis, Horacio, Inés y Estela, a todos mis primos, especialmente Migue y María. Todos han contribuido para poder lograr lo que hoy soy.

Gracias a mi hermanita Silvia, sé que desde el cielo está presente y me ve.

Gracias a mis profesores: doctora Vergara, doctor Guillén, doctor Escudero y a la doctora Martínez, por su labor educativa, con el fin de formar excelentes endocrinólogos.

Dr. Miguel Ángel Guillén gracias por todo sus enseñanzas tanto en la Endocrinología como en la vida, le tengo gran admiración y respeto, es un digno ejemplo de médico, siempre dispuesto a atender a sus pacientes y a transmitir sus conocimientos a los que estamos en formación.

Dra. Alma Vergara, me llevo un hermoso recuerdo de usted. Se ha convertido en una fuente de inspiración para mi vida. La admiró por toda la dedicación que brinda a la enseñanza, de forma desinteresada. Muchas gracias por todo su apoyo y su tiempo que me ha dado, tanto en la vida profesional como personal. Además de mi maestra, es una gran amiga, a la cual quiero y respeto.

Dr. Irineo Escudero, gracias por todas sus enseñanzas en la Endocrinología y sobre todo gracias por escucharme y orientarme cuando lo he necesitado, aprecio mucho todos sus consejos.

A mi gran amigo y compañero Emmanuel Rivera, que es un excelente médico pero sobre todo una excelente persona siempre dispuesta a ayudar, sin esperar nada a cambio. Es difícil encontrar amigos de verdad en la vida, pero tú eres uno de ellos. Gracias por todo el tiempo que me has dado, en los momentos que más he necesitado.

A Cinthya, Lidia, Miriam, Aldo y Javier, gracias por su apoyo y por su amistad, es un gusto conocerlos y tenerlos como amigos.

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirectora de enseñanza e investigación

Dr. Miguel Ángel Guillén González
Profesor titular

Dra. Alma Vergara López
Asesor de Tesis

Dra. Adriana Balderrama Soto

INDICE

AGRADECIMIENTOS	2
INDICE	4
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	14
HIPÓTESIS.....	14
OBJETIVO GENERAL.....	14
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
DISEÑO DEL ESTUDIO	15
UNIVERSO.....	15
METODO DE MUESTREO.....	15
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	15
UNIDAD DE OBSERVACION.....	15
GRUPO CONTROL	15
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	16
DEFINICIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO.....	17
PRUEBA PILOTO	19
RECOLECCION DE DATOS	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
ASPECTOS ÉTICOS	19
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	20
RESULTADOS	20
Características clínicas.....	20
Características ecocardiográficas.....	22
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	26

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	27
ANEXO 2. CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS	28
BIBLIOGRAFÍA.....	30

RESUMEN

Objetivo: Describir las anomalías ecocardiográficas en pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Material y métodos: Se incluyeron 35 pacientes, mayores de 18 años, que acudieron a consulta externa o a inyección de octreotide Lar, de febrero a julio del 2010. A todos se les realizó ecocardiograma Doppler. El diseño del estudio es observacional, prospectivo y transversal. Se hizo un análisis univariado y descriptivo para las variables demográficas y se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman para comparar a los pacientes con alteraciones ecocardiográficas y sin ellas.

Resultados: De los 35 pacientes, 22 (62.8%) fueron mujeres y 13 (37.25%) fueron hombres, con una edad promedio de 52.8 ± 13 años. El tiempo de evolución de la enfermedad fue en promedio 12.9 años. A 28 (80%) pacientes ya se les realizó cirugía transesfenoidal. Todos sin criterios de curación posterior a cirugía. Recibieron radioterapia 19 (54.2%) pacientes, solo 2 (5.7%) tuvieron criterios de curación. Las comorbilidades encontradas fueron diabetes mellitus en 5 (15.8%), hipertensión arterial sistémica en 12 (34.28%), hipercolesterolemia en 26 (74.28%) e hipertrigliceridemia en 18 (51.4%). En la resonancia magnética nuclear (RMN) pre quirúrgica, 29 (82.85%) pacientes tenían macroadenoma, 4 (11.42%) pacientes microadenoma y 2 (5.71%) pacientes aracnoidocele con tejido hipofisario laminar; la invasión a senos cavernosos en 13 (37%) pacientes. Posterior a la cirugía tenían macroadenoma hipofisario 9 (32.1%), microadenoma 6 (21.4%) y 13 (46.4%) pacientes aracnoidocele sellar con tejido laminar. Sólo 14 (40%) pacientes se encontraban con adecuado control bioquímico, 12 (34.2%) con resultados discordantes y 9 (25.7%) sin control bioquímico. Características ecocardiográficas: Se halló hipertrofia del septum y de la pared posterior en 14 (40%) de los pacientes, en todos la hipertrofia fue concéntrica, el grosor del septum tuvo una correlación positiva entre los años de duración de la enfermedad ($r=0.38$, $p=0.025$), con hipertensión arterial ($r=0.51$, $p=0.002$) e invasión a senos cavernosos en la RMN ($r=0.38$, $p=0.025$). La disfunción diastólica se reportó en 19 (54.28%) pacientes. En 14 (40%) pacientes se encontró valvulopatía, 5 (14.28%) con regurgitación mitral, 2 (5.71%) con regurgitación aórtica, regurgitación tricuspídea en 9 (25.71%) y pulmonar en 4 (11.42%) pacientes. No hubo diferencia significativa de las alteraciones ecocardiográficas entre los que tenían adecuado control bioquímico y los que no tenían control bioquímico.

Conclusiones: Se comprueba que la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo es característica de la acromegalia y que el tiempo de evolución, así como la hipertensión arterial tienen una correlación positiva con la hipertrofia ventricular. Las anomalías valvulares presentes en el 40% de los pacientes esta en relación con la larga evolución de la enfermedad antes del diagnóstico. No hubo diferencia significativa de las alteraciones ecocardiográficas

entre los que tenían adecuado control bioquímico y los que no tenían control bioquímico con el uso de octreótide Lar.

Palabras clave: acromegalia, cardiomiopatía, hipertrofia concéntrica, anomalías valvulares, cura, control bioquímico.

ABSTRACT

Objective: To describe the echocardiographic abnormalities in acromegalic patients of Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Materials and methods: 35 patients older than 18 years, that present to consult or to injection of octreotide Lar, of February to July 2010. All of them were studied with a Doppler echocardiography. The design of study is observational, prospective and transversal. To realized analysis univariate and descriptive statistics of demographics variable and the Spearman's coefficient to compare the patients with abnormalities echocardiographycs and without.

Results: Of the 35 patients, 22 (62.8%) are women y 13 (37.25%) are men, with average age of 52.8 ± 13 . The evolution of disease had an average of 12.9 ages. To 28 (80%) of patients had a transsphenoidal surgery. All of them without cure after surgery. Received radiotherapy 19 (54.2%), only 2 (5.7%) had cure after radiotherapy. The comorbidity studied was diabetes mellitus in 5 (15.8%), hypertension 12 (34.28%), hypercholesterolemia in 26 (74.28%) and hypertriglyceridemia in 18 (51.4%). In the magnetic resonance before surgery 29 (82.85%) had macroadenoma, 4 (11.42%) microadenoma and 2 (5.71%) arachnoidocele. Invasion to cavernous sinus in 13 (37%) patients. After surgery had macroadenoma 9 (32.1%), microadenoma 6 (21.4%) and 13 (46.4%) patients had arachnoidocele with residual tissue. 14 (40%) of patients had good biochemistry control. Ecocardiographyc characteristics: it found septum and posterior wall hypertrophy in 14 (40%) of patients, all have concentric hypertrophy, the thickness of the septum had a positive correlation between the years of duration of the disease ($R 0.38$, $p 0.025$), with hypertension ($R 0.51$, $p 0.002$) and invasion to cavernous sinus in the magnetic resonance ($R 0.38$, $p 0.025$). The diastolic dysfunction was in 19 (54.28%). In 14 (40%) were valve disease, 5 (14.28%) have mitral regurgitation, 2 (5.71%) aortic regurgitation, 9 (25.71%) tricuspid regurgitation and 4 (11.42%) pulmonary regurgitation. There are not a significant

difference in the ecocardiographyc abnormalities between the patients with good biochemistry control and the patients without biochemistry control.

Conclusions: it prove that the left ventricular concentric hypertrophy is characteristic of acromegly and that the evolution time and the hypertension have a positive correlation with the ventricular hypertrophy. The valve abnormalities in the 40% of patients have relation with the large evolution of the disease before the diagnosis. There were no significant difference in the ecocardiographyc abnormalities between the patients with good biochemistry control and the patients without biochemistry control.

Key words: acromegaly, cardiomyopathy, concentric hypertrophy, valve abnormalities, cure, control biochemistry control.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia es causada por tumores hipofisarios secretores de hormona del crecimiento (GH) o, más raramente, por desórdenes extrahipofisarios. La enfermedad se caracteriza por elevación de GH y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), con los resultantes signos y síntomas de hipersomatotropismo. (1)

Es una condición rara con una prevalencia menor o igual a 70 casos por millón y una incidencia anual de 3 a 4 casos por millón. Las manifestaciones clínicas del exceso de GH, caracterizadas por crecimiento acral y de tejidos blandos y alteraciones en la función metabólica, son insidiosas por lo que el diagnóstico se retrasa aproximadamente 10 años desde el inicio de los síntomas. (2) La mayoría de los cambios en los tejidos blandos y metabólicos son reversibles con un estricto control hormonal. Los cambios óseos, la hipertensión y la apnea obstructiva del sueño generalmente no son reversibles. (1)

La enfermedad cardiovascular es una de las complicaciones severas de la acromegalia, siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad. La acromegalia se asocia con una serie de anormalidades que involucran la estructura y función del corazón y del sistema cardiovascular. (3)

La acromegalia representa un excelente modelo fisiopatológico de los efectos de la GH en el corazón. Los cardiomiocitos son células diferenciadas, por lo que cualquier crecimiento cardiaco en el adulto refleja hipertrofia, más que hiperplasia. La respuesta hipertrófica generalmente ocurre como una adaptación fisiológica a la sobrecarga hemodinámica. La

presión y la sobrecarga de volumen constituyen estímulos bioquímicos para el crecimiento de cardiomiocitos y este proceso es modulado por el IGF1 sintetizado localmente. El eje GH/IGF1 también tiene efectos endocrinos en el corazón. En las ratas en las que se han implantado tumores secretores de GH, presentan hipertrofia cardíaca, aumento de la contractilidad y elongación de las fibras cardíacas. La administración exógena de GH e IGF1 en ratas adultas sanas ocasiona hipertrofia cardíaca sin desarrollo de fibrosis significativa. Las anomalías histológicas más relevantes en el corazón acromegálico son la fibrosis, incremento de los depósitos de colágeno, degeneración miofibrilar y áreas de necrosis e infiltración de linfocitos y mononucleares, con alteración gradual de toda la arquitectura. Esto es derivado de un incremento en la apoptosis de los miocitos, secundario al exceso crónico de GH. (4)

La implicación del corazón en la acromegalia se define como cardiomiopatía acromegálica, principalmente caracterizada por hipertrofia concéntrica biventricular. La prevalencia de la hipertrofia es mayor del 90% en pacientes con enfermedad de larga evolución, pero los cambios estructurales pueden ocurrir en pacientes con corta exposición a hipersecreción de GH. Característicamente, la hipertrofia cardíaca de la acromegalia ocurre en ausencia de hipertensión, que está presente en aproximadamente un tercio de los pacientes, la hipertrofia es agravada por la hipertensión e intolerancia a la glucosa; el 100% de los pacientes con hipertensión y diabetes tienen anomalías cardíacas. (3).

La historia natural de la cardiomiopatía acromegálica incluye 3 estadios (4):

Un primer estadio, caracterizado por un ventrículo izquierdo hiperquinético con un incremento en la contractilidad y el gasto cardíaco.

Un segundo estadio, generalmente cuando el diagnóstico está hecho, se presenta hipertrofia cardíaca, anomalías en el llenado diastólico en reposo, y alteraciones en la función cardíaca durante el ejercicio.

Un tercer estadio, cuando la acromegalia no ha sido tratada o en el caso de diagnóstico tardío, se caracteriza por enfermedad valvular y alteración en la función sistólica y diastólica, con bajo gasto cardíaco aun en reposo, ocasionando insuficiencia cardíaca. (4)

La ecocardiografía doppler estándar se usa para la evaluación de la función y morfología cardíaca, tiene alta resolución para evaluar la anatomía y función ventricular, no es invasivo, el costo es moderado y tiene buena reproducibilidad. La masa ventricular izquierda (MVI) es un parámetro importante para la detección de hipertrofia ventricular izquierda. Sin embargo, la relación entre el corazón y el tamaño del cuerpo, debe ser tomada en cuenta para la detección de hipertrofia ventricular izquierda. Mientras las paredes cardíacas están engrosadas, las cámaras raramente están agrandadas. Las consecuencias de los cambios estructurales cardíacos en pacientes con acromegalia inducen daño funcional. El desorden cardíaco más temprano en la cardiomiopatía es la inadecuada capacidad para el llenado ventricular. En los pacientes jóvenes con inicio temprano de la acromegalia tiene incremento de la MVI, con

mejoría de la función cardíaca en el reposo, reducida capacidad para el ejercicio, con llenado ventricular diastólico normal o levemente anormal. (4)

En 200 pacientes a los que se les realizó ecocardiograma en el momento del diagnóstico se encontró hipertrofia del ventrículo izquierdo en 120 pacientes (60%): el índice de masa ventricular izquierda se encontró con un incremento significativamente mayor en los jóvenes (menores de 30 años) que en los ancianos (mayores de 60 años). La prevalencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo es más alta en los pacientes mayores de 50 años (74.3%) que en los jóvenes (57% en edad de 31 a 50 años y 35% en los menores de 30 años). Esto sugiere que la hipertrofia es un evento temprano en la acromegalia, que empeora proporcionalmente con la duración de la actividad de la enfermedad. La enfermedad de corta duración se asocia con frecuencia cardíaca elevada e incremento en el gasto sistólico, conformando el síndrome hiperquinético. La cardiomiopatía acromegálica progresa a hipertrofia cardíaca con signos de disfunción diastólica y/o insuficiencia sistólica. Esto puede raramente desarrollar disfunción sistólica en el reposo e insuficiencia cardíaca con signos de cardiomiopatía dilatada en pacientes sin tratamiento. (5)

La actividad de la enfermedad tiene un impacto en la función cardíaca, como se muestra en la disfunción diastólica de los pacientes con enfermedad activa y función diastólica y sistólica normal en pacientes tratados exitosamente o controlados. (4)

Las enfermedades valvulares mitral y aórtica, así como la dilatación de cavidades pueden ser observadas en estadios tardíos de la acromegalia. Lie y Grossman encontraron anomalías mitrales y aórticas en 19% de su serie de autopsias. Zlatareva y cols en un estudio controlado incluyendo 32 pacientes con acromegalia detectaron regurgitación aórtica en 31%, regurgitación mitral en 46.8%, regurgitación tricuspídea en 37.5% de los pacientes. Vitale y cols encontraron una prevalencia más alta de anomalías valvulares en pacientes acromegálicos comparando con controles, en pacientes con acromegalia activa (86% vs 24%) y en aquellas curadas por al menos 1 año (73 Vs 9%) que en los controles. 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. (4)

La insuficiencia cardíaca severa (estadio III y IV de la New York Heart Association) es rara. De 330 pacientes tratados en 2 centros de Francia y Bélgica desde 1985, solo 9 pacientes (2.7%) desarrollaron insuficiencia cardíaca severa. Con un índice de mortalidad del 25% al año y del 37.5% a los 5 años. En este estadio de cardiomiopatía hipertrófica el daño miocárdico es irreversible. (6)

La cirugía, la radioterapia y el tratamiento médico (agonistas de dopamina, análogos de somatostatina y antagonistas de GH) son usados para el control del exceso hormonal y el crecimiento del tumor con diferentes éxitos terapéuticos. La cirugía es considerada la primera línea de tratamiento de tumores hipofisarios: se consigue control de la enfermedad en la

mayoría de los microadenomas y macroadenomas limitados, pero no en los tumores grandes invasivos. Los resultados de la cirugía dependen del nivel de GH preoperatorio, del tamaño del tumor, de la invasión a estructuras y la experiencia del cirujano. El tratamiento médico con análogos de somatostatina de depósito, por ejemplo el octreótido de liberación prolongada (LAR) y el lanreótide, es eficaz en 45 a 60% de pacientes no seleccionados, en la mayoría de los casos se aplica como tratamiento adyuvante después de la cirugía y han sido recientemente considerados como primera línea de tratamiento en pacientes seleccionados, basados en la rápida mejoría del edema de tejidos blandos, reducción de la macroglosia y de la hipertrofia de tejidos blandos del tracto respiratorio, hipertrofia cardíaca, disfunción diastólica, arritmias y apnea del sueño, los cuales pueden complicar los procedimientos quirúrgicos. Adicionalmente los análogos de somatostatina disminuyen significativamente la masa tumoral en pacientes de nuevo diagnóstico.

El control bioquímico de la enfermedad puede detener la progresión del daño cardíaco. De hecho la supresión de GH menor de 2.5 µg/L y el control de IGF1 a valores normales ajustados para la edad reduce la mortalidad cardiovascular al índice de la población general. La cirugía ha reportado mejoría en el índice de mortalidad en pacientes en quienes se reseca el tumor completo. También disminuye la mortalidad cuando se alcanza un adecuado control bioquímico durante el posoperatorio con tratamiento médico. La radioterapia tiene algunas limitaciones; la efectividad parcial o retrasada y el alto impacto de la deficiencia hipofisaria. Dado que la deficiencia de GH se asocia con alteración en la función cardiovascular y metabólica y alteraciones en la composición corporal, después de la radioterapia pueden empeorar las anomalías electrocardiográficas y ecocardiográficas, a largo plazo en el seguimiento. Cuando la cirugía y la radioterapia no son exitosas, no hay mejoría en la progresión de complicaciones cardiovasculares. En esas circunstancias, el tratamiento médico tiene efectos benéficos en la masa, en la estructura y la función cardíaca. Los análogos de somatostatina tienen un efecto favorable en la cardiomiopatía acromegálica. Estos agentes normalizan la GH e IGF 1 séricos en 60 y 70% de los pacientes, respectivamente. Ambas formulaciones de corta y larga duración han reportado mejoría en los índices cardiovasculares. El tratamiento por 1 a 3 meses con octreótido subcutáneo ha demostrado reducir la pared posterior del ventrículo izquierdo y el grosor del septum interventricular después de 3 meses y tiene un efecto más significativo en los tratamientos a largo plazo. Merola y cols observaron después de 6 meses de tratamiento una reducción significativa del índice de la MVI (de 138 +-11 a 116 +-13 g/m²), la prevalencia de hipertrofia disminuyó de 72% a 27% de los pacientes, los parámetros del llenado diastólico durante el tratamiento mejoraron, mientras no hubo diferencias significativas en los índices sistólicos.

Las formulaciones de análogos de somatostatina de liberación prolongada, el lanreótido y octreótido, inducen un control bioquímico más efectivo y sostenido de la enfermedad, mejorando el apego al tratamiento por reducción del número de inyecciones. Mientras el índice de MVI disminuye en pacientes jóvenes con enfermedad de corta duración en pacientes con

enfermedad de larga duración, después de 6 meses de tratamiento con octreótido LAR, los cambios inducidos en el ejercicio en la eyección del ventrículo izquierdo incrementan solo en pacientes con 5 años de duración o menos. Además después de 12 meses de control con octreótido LAR se normaliza la MVI en 100% de los pacientes jóvenes (menores de 40 años) y en 50% de los mayores de 40 años, y se normaliza el vaciado del ventrículo izquierdo en respuesta al pico de ejercicio en 80% de los más jóvenes y 50% de los mayores de 40 años. Por lo que la enfermedad cardiovascular es más fácil reversible en los pacientes jóvenes con inicio temprano de la enfermedad. (4)

En un estudio realizado en 45 pacientes, tratados sólo con análogos de somatostatina 28 de ellos con octreótido LAR y 17 con lanreótido. LA GH estaba controlada en 100% de los pacientes y el IGF1 en 97.8%. A los 5 años de tratamiento se encontró una mejoría significativa de la hipertrofia ventricular izquierda y de la disfunción diastólica y sistólica. (7)

Colao y cols compararon un grupo de pacientes tratados con sólo con análogos de somatostatina contra un grupo tratado con cirugía. Solo el volumen del tumor fue significativamente más pequeño en los tratados con cirugía. La severidad de la cardiomiopatía fue similar así como la alteración en los lípidos, la glucosa y el índice de resistencia a la insulina. Después de 12 meses de tratamiento, la disfunción diastólica y la frecuencia cardiaca fueron significativamente más bajas en el grupo de análogos. Se encontraron alteraciones estructurales de las válvulas aórtica y mitral en 38 y 42 de los tratados con análogos de somatostatina y en 22 y 19 de los tratados con cirugía. En este estudio retrospectivo se encontró una mejoría significativa en la hipertrofia ventricular izquierda y el llenado diastólico en ambos tratamientos. En contraste la función sistólica mejoro más evidentemente en los tratados con análogos. Las arritmias desaparecieron en todos los tratados con análogos. (8). Debido a que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en el paciente con acromegalia, se debe realizar una evaluación cuidadosa de la morfología y función cardiaca. El ecocardiograma es un método no invasivo, de costo accesible y reproducible para detectar enfermedad cardiaca, especialmente la hipertrofia ventricular, disfunción diastólica y sistólica y enfermedad valvular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las alteraciones ecocardiográficas en los pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son una de las complicaciones más severas y frecuentes en los pacientes con acromegalia, siendo la principal causa de mortalidad. La acromegalia se asocia con una serie de anormalidades que involucran la estructura y función del corazón. El retraso en el diagnóstico de la acromegalia de aproximadamente 10 años, lleva a que en el momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes tengan hipertrofia concéntrica, reportándose hasta en un 90% y anormalidades en el llenado diastólico, las anormalidades valvulares se han encontrado hasta en un 86% de los pacientes con acromegalia activa. La insuficiencia cardíaca severa (estadio III y IV de la New York) es rara, presentándose en un 3%. Dada la disponibilidad, el relativo bajo costo del ecocardiograma, así como la precisión que tiene para detectar anormalidades cardíacas, todos los pacientes con acromegalia deben contar con un ecocardiograma al momento del diagnóstico y anual en aquellos con enfermedad activa, así como en los que existan resultados bioquímicos discordantes, con el fin de un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno que disminuya la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

HIPÓTESIS

- Los pacientes con acromegalia activa tienen cardiomiopatía.
- En los pacientes con criterios de curación posterior a cirugía o adecuado control de GH e IGF 1 con octreótido LAR durante más de 6 meses no tienen cardiomiopatía.

OBJETIVO GENERAL

- Describir las anomalías ecocardiográficas en pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer la frecuencia de las distintas anomalías ecocardiográficas en pacientes con acromegalia activa de reciente diagnóstico.
- Describir las características ecocardiográficas de los pacientes con acromegalia que tienen criterios de curación posterior a cirugía y / o radioterapia, así como de los tratados con octreótido LAR que tienen GH e IGF 1 en metas de control.
- Describir las características ecocardiográficas de los paciente con acromegalia en tratamiento con octreótido LAR sin alcanzar metas de control de GH e IGF 1
- Conocer si hay anomalías ecocardiográficas en pacientes con acromegalia que tengan resultados bioquímicos discordantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño del estudio es observacional, prospectivo y transversal

UNIVERSO

Todos los pacientes con acromegalia que acudan a consulta externa o a aplicación de octreótide Lar, en el servicio de Endocrinología del C.M.N. 20 de noviembre, del mes de febrero a julio de 2010.

METODO DE MUESTREO

La forma de muestreo es no aleatoria, por conveniencia

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No aplica debido a que el muestreo fue por conveniencia

UNIDAD DE OBSERVACION

Los expedientes clínicos impresos y electrónicos y el ecocardiograma doppler realizado por Cardiología.

GRUPO CONTROL

No hubo grupo control

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes con diagnóstico de acromegalia, mayores de 18 años de edad, del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre que acudan a consulta externa y aplicación de Octreótido LAR de febrero a julio 2010

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Antecedentes de cardiopatía congénita, cardiopatía isquémica, valvulopatía reumática, Tromboembolia pulmonar
- Pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 4 y 5 de KDOQUI
- Pacientes que no acepten participar en el estudio

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no acudan a realizarse ecocardiograma programado.

DEFINICIÓN DE VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable	Categoría	Escala	Unidad de medida
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino o masculino
Índice de masa corporal	Cuantitativa	Continua	Kg/m ²
Frecuencia cardiaca	Cuantitativa	Discreta	Latidos por minuto
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal dicotómica	Sí o No
Diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal dicotómica	Sí o No
Hipercolesterolemia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Hipertrigliceridemia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Cirugía	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Radioterapia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Tratamiento con octreótide Lar	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Curación	Cualitativa	Nominal dicotómicas	Sí o No
Control bioquímico	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Resonancia magnética	Cualitativa	Ordinal	Macroadenoma Microadenoma aracnoidocele
IGF1	Cuantitativa	Continua	Ultima cifra de IGF1 expresada en mg/dl
GH	Cuantitativa	Continua	Ultima cifra de GH expresada en ng/ml
Prolactina	Cuantitativa	Continua	Ultima cifra de prolactina expresada en ng/ml

Glucosa	Cuantitativa	Continua	Ultima cifra de glucosa expresada en mg/dl
HbA1c	Cuantitativa	Continua	Ultima cifra de HbA1c expresada en %
Colesterol	Cuantitativa	continua	Ultima cifra de colesterol expresada en mg/dl
Triglicéridos	Cuantitativa	Continua	Ultima cifra de triglicéridos expresada en mg/dl
Colesterol HDL	Cuantitativa	Continua	Ultima cifra de HDL expresada en mg/dl
Colesterol LDL	Cuantitativa	Continua	Ultima cifra de LDL expresada en mg/dl
Hipertrofia del septum	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Hipertrofia de la pared posterior	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Disfunción diastólica	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Regurgitación mitral	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Regurgitación aórtica	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Regurgitación tricuspidea	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No
Regurgitación pulmonar	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si o No

PRUEBA PILOTO

No requirió

RECOLECCION DE DATOS

Se obtuvo la información de los expedientes clínicos impresos y electrónicos, así como del reporte de ecocardiograma proporcionado por el servicio de Cardiología, en el apartado de anexos se muestra la hoja de recolección de datos. Con los datos completos se realizó estadística descriptiva para variables demográficas y estadística analítica para el resto de variables.

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 aquellas cuyo valor de p fue menor de 0.05.

ASPECTOS ÉTICOS

Se revisaron expedientes clínicos impresos y electrónicos, se hizo un consentimiento informado a los pacientes para realizar el ecocardiograma el cual se les leyó, explicando que no implica ningún riesgo, ya que es un estudio no invasivo, si aceptaban participar el consentimiento fue firmado por el paciente y 2 testigos. Por lo tanto el estudio cumple con los principios de investigación de Acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y Reglamentos Generales de Salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki de 1989.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

RECURSOS HUMANOS

Médico residente, quien realizó la revisión de expedientes y su captura en las bases de datos y médico cardiólogo del servicio de ecocardiografía quien realizó el ecocardiograma doppler.

RECURSOS MATERIALES

Computadora personal del investigador principal.

Programa SPSS 18.

Material común de papelería.

RESULTADOS

Características clínicas

Se incluyeron 35 pacientes con acromegalia, secundaria a adenoma hipofisario productor de hormona del crecimiento (GH), que acudieron a consulta externa o a aplicación de octreótide Lar al Centro Médico 20 de Noviembre al servicio de Endocrinología, en los meses de febrero a julio del 2010. De los cuales 22 (62.8%) fueron mujeres y 13 (37.25%) fueron hombres, con una edad promedio de 52.8 ± 13 años, un índice de masa corporal de 30.43 ± 6.24 , con presión arterial sistólica de 119.74 ± 16.81 y una presión arterial diastólica de 79.57 ± 11.39 medidas en su última consulta. De los 35 pacientes incluidos, 28 (80%) ya fueron tratados quirúrgicamente (tabla 1). Se les a realizo 2 intervenciones quirúrgicas a 8 (28.5%) y 3 cirugías a 1 (3.5%). Al momento del diagnóstico, tenían un tiempo de evolución de los signos y síntomas de acromegalia de 6.3 años en promedio. Cuando se realizó este estudio, la evolución de la enfermedad llevaba un promedio de 12.9 años.

Tabla 1

CARACTERÍSTICAS	
Edad (años)	52.8 ±13
Genero M/H (%)	22 (62.85) / 13 (37.15)
IMC kg/m ²	30.43± 6.24
TA sistólica (mmHg)	119.74 ± 16.81
TA diastólica (mmHg)	79.57 ± 11.39
Tx quirúrgico número (%)	28 (80%)

Después del tratamiento quirúrgico, a los 28 pacientes se les realizó una prueba de supresión de GH con 75 gramos de glucosa, tomando una muestra basal y cada 30 minutos, hasta el minuto 120, ninguno de ellos cumplió criterios de curación. De estos pacientes, 19 (54.2%) recibieron radioterapia, solo 2 (5.7%) tuvieron criterios de curación posterior a radioterapia, sin embargo 1 paciente presento recaída.

Se investigaron las comorbilidades que se han demostrado influyen en el riesgo cardiovascular (tabla 2), incluyendo: diabetes mellitus en 5 (15.8%) pacientes, con una duración de la enfermedad de 1.08 ± 3.4 años, todos con hemoglobina glucosilada menor a 7%, excepto 1 paciente con hemoglobina glucosilada de 10.9%; hipertensión arterial sistémica diagnosticada en 12 (34.28%) pacientes, con una evolución de 3.05 ± 5.5 años, todos cumplían con presión arterial menor de 140/90 mmHg; hipercolesterolemia en 26 (74.28%) pacientes, con 3.34 ± 3.06 años de diagnóstico, en sus últimos estudios de laboratorio, el promedio de colesterol total era de 175 mg/dl y de colesterol LDL de 108 mg/dl, con el uso de estatina. Hipertrigliceridemia se halló en 18 (51.42%) pacientes, con una duración de 2.14 ± 2.75 años, con cifras de triglicéridos de 146 ± 62 mg/dl al momento del estudio.

Tabla 2

Coomorbilidades	Número	Duración (años)
Diabetes mellitus	5 (15.8%)	1.08 ± 3.4
Hipertensión arterial	12 (34.28%)	3.05 ± 5.5
Hipercolesterolemia	26 (74.28%)	3.34 ± 3.06
Hipertrigliceridemia	18 (51.42%)	2.14 ± 2.75

La mayoría de los pacientes tienen macroadenoma hipofisario. En la resonancia magnética nuclear (RMN) pre quirúrgica realizada a todos los pacientes, en 29 (82.85%) se documentó adenoma hipofisario mayor de 1 cm, en 4 (11.42%) microadenoma y en 2 (5.71%) aracnoidocele con tejido hipofisario laminar. Hubo invasión a senos cavernosos en 13 (37%) pacientes. Posterior a la cirugía persistieron con macroadenoma hipofisario 9 (32.1%) y en 13 (46.4%) pacientes apareció aracnoidocele sellar con tejido hipofisario laminar. (tabla 3).

Tabla 3

Características	RMN prequirúrgica.	RMN posquirúrgica	RMN actual
	Total 35 pacientes	Total 28 pacientes	Total 35 pacientes
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 %)

Los resultados de los últimos estudios de laboratorio obtenidos del expediente electrónico se presentan en la tabla 4. Se definió como control bioquímico si la GH es menor de 2.5 ng/ml e IGF1 normal para sexo y edad. De los 35 pacientes, 14 (40%) pacientes se encontraban con adecuado control bioquímico, 12 (34.2%) tuvieron resultados discordantes y 9 (25.7%) están sin control bioquímico. Están en tratamiento con Octreótide Lar 31 (88.57%) pacientes; solo 1 paciente sin control bioquímico no ha iniciado tratamiento con Octreótide Lar.

Tabla 4

LABORATORIOS	
GH (ng/ml)	5.2 ± 16.9
IGF1 (ng/ml)	253.57 ± 131.53
Prolactina (ng/ml)	12.92 ± 12.35
Glucosa (mg/dl)	112 ± 109.65
HbA1c (%)	5.53 ± 1.37
Colesterol (mg/dl)	175.25 ± 27.96
Triglicéridos (mg/dl)	146.62 ± 62.29
HDL (mg/dl)	46.71 ± 9.22
LDL	108.11 ± 23.24

Características ecocardiográficas

Los datos obtenidos del ecocardiograma doppler se resumen en la tabla 5. Se encontró hipertrofia del septum y de la pared posterior en 14 (40%) pacientes, en todos la hipertrofia fue 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 tiene una correlación positiva con quienes tenían hipertensión ($r=0.51$, $p=0.002$) e invasión a senos cavernosos en la RMN ($r=0.38$, $p=0.025$). La disfunción diastólica se reportó en 19 (54.28%) pacientes, sin

tener correlación estadística con las características clínicas de los pacientes. En 14 (40%) pacientes se encontró valvulopatía, correspondiente a regurgitación valvular, con 5 (14.28%) pacientes con regurgitación mitral, 2 (5.71%) con regurgitación aórtica, regurgitación tricuspídea en 9 (25.71%) y 4 (11.42%) pacientes con regurgitación pulmonar. Se encontró doble lesión valvular en 4 pacientes y triple lesión valvular en 1 paciente. La recaída de la enfermedad tiene una relación directa con la insuficiencia pulmonar ($r=0.48$, $P 0.007$).

Tabla 5

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
VTS	43.77 ± 27.38
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%

Por último no hubo diferencia significativa de las alteraciones ecocardiográficas entre los que tenían adecuado control bioquímico y los que no tenían control bioquímico.

DISCUSIÓN

En este trabajo se demuestran los efectos de la hormona del crecimiento y del IGF1 sobre el corazón, definida como cardiomiopatía acromegálica y caracterizada principalmente por hipertrofia concéntrica.

La historia natural de la cardiomiopatía acromegálica incluye 3 estadios (4): un primer estadio, caracterizado por un ventrículo izquierdo hiperquinético con un incremento en la contractilidad y el gasto cardiaco. Debido a la larga evolución de los pacientes antes del diagnóstico y a que el

uso de octreótide Lar en nuestra institución lleva un promedio de 3.3 años, ningún paciente se encontró en el primer estadio.

En el segundo estadio, que se presenta generalmente cuando el diagnóstico está hecho, se presenta hipertrofia cardíaca, anomalías en el llenado diastólico en reposo, y alteraciones en la función cardíaca durante el ejercicio. La hipertrofia concéntrica característica de la cardiomiopatía acromegálica se presentó en el 100% de los 14 (40%) de los pacientes que tienen hipertrofia de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del septum. La prevalencia reportada de hipertrofia es mayor del 90% en pacientes con enfermedad de larga evolución, aunque los cambios estructurales pueden ocurrir con exposición corta. Característicamente la hipertrofia cardíaca ocurre en ausencia de hipertensión, pero cuando existe hipertensión y diabetes hasta el 100% tienen hipertrofia (3). En este estudio se encontró una correlación positiva entre los años de duración de la enfermedad con el grosor del septum ($r=0.38$, $p=0.025$), también la hipertrofia del septum tuvo una correlación positiva con quienes tenían hipertensión ($r=0.51$, $p=0.002$) e invasión a senos cavernosos en la RMN ($r=0.38$, $p=0.025$), no se encontró correlación con la diabetes, la hipercolesterolemia o la hipertrigliceridemia. La prevalencia de hipertrofia concéntrica fue menor, debido a que los pacientes han sido tratados con octreótide Lar, con un promedio de 3.3 años. Annamaria 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 octreótide Lar. (7) Las consecuencias de los cambios estructurales en los pacientes con acromegalia inducen alteraciones funcionales, que inicia 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 de hipersecreción de GH. La disfunción diastólica puede ser asintomática durante muchos años y se ha descrito como un marcador de actividad de la enfermedad (4). En este estudio, la disfunción diastólica fue la anomalía ecocardiográfica más frecuente, que se reportó 19 (54.28%), sin tener correlación estadística con las características clínicas de los pacientes y sin tener correlación con los niveles de GH e IGF1. La disfunción diastólica se ha reportado en 60% de los pacientes previo al tratamiento con octreótide Lar y después de 5 años de tratamiento esta se redujo significativamente al 15.6%, $P < 0.0001$ (7).

Annamaria Colao (7) demostró una mejoría significativa en la cardiomiopatía hipertrófica posterior a 5 años de tratamiento con octreótide Lar. Nosotros no encontramos diferencia significativa de las alteraciones ecocardiográficas entre los que tenían adecuado control bioquímico y los que no tenían control bioquímico con octreótide Lar. Sin embargo no contamos con ecocardiogramas al momento del diagnóstico del paciente para poder comparar si ha existido mejoría y el tiempo de uso de octreótide Lar es menor a 5 años.

Un tercer estadio, cuando la acromegalia no ha sido tratada o en el caso de diagnóstico tardío, se caracteriza por enfermedad valvular y alteración en la función sistólica y diastólica, con bajo gasto cardíaco aun en reposo, ocasionando insuficiencia cardíaca. En el presente estudio se

encontró valvulopatía en 14 (40%) pacientes, correspondiente a regurgitación valvular, 5 (14.28%) tienen regurgitación mitral, 2 (5.71%) regurgitación aórtica, 9 (25.71%) regurgitación tricuspídea y 4 (11.42%) regurgitación pulmonar. Se encontró doble lesión valvular en 4 pacientes y triple lesión valvular en 1 paciente. La recaída de la enfermedad tuvo una relación directa con la insuficiencia pulmonar ($r=0.48$, $p=0.007$). Lie y Grossman encontraron anomalías mitrales y aórticas en 19% de su serie de autopsias. Zlatareva y cols en un estudio controlado incluyendo 32 pacientes con acromegalia detectaron regurgitación aórtica en 31%, regurgitación mitral en 46.8%, regurgitación tricuspídea en 37.5% de los pacientes. Vitale y cols encontraron una prevalencia más alta de anomalías valvulares en pacientes acromegálicos comparando con controles, en pacientes con acromegalia activa (86% vs 24%) y en aquéllas curadas por al menos 1 año (73 Vs 9%) que en los controles. 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. (4) En un estudio realizado en 56 pacientes tratados con octreótide Lar y 33 operados vía transesfenoidal y seguidos a 12 meses, se encontró que en los tratados solo con octreótide, al momento del diagnóstico 13 (23.2%) tenían regurgitación mitral y 10 (17.9%) regurgitación aórtica, a los 12 meses del tratamiento no hubo mejoría significativa, la regurgitación mitral persistió en 11 (19.6%) $p=0.81$ y la regurgitación aórtica en los 10 pacientes $p=1$. En el grupo al que se le realizó cirugía, al momento del diagnóstico encontraron regurgitación mitral en 6 (18.2%) y regurgitación aórtica en 4 (12.1%), a los 12 meses de tratamiento tuvieron regurgitación mitral 8 (24.2%) $p=0.66$ y regurgitación aórtica 4 (12.1%) $p=1$. Por lo que es muy probable que los pacientes que se encuentran en el estadio 3, los cambios estructurales ya no sean reversibles, la alta prevalencia de valvulopatías en nuestros pacientes se puede explicar por la larga evolución que tienen previo al diagnóstico y por el tiempo de tratamiento con octreótide Lar. No encontramos correlación con los niveles de GH e IGF1, ni con las comorbilidades de los pacientes.

Annamaria Colao (7) demostró una mejoría significativa en la cardiomiopatía hipertrófica posterior a 5 años de tratamiento con octreótide Lar. Nosotros no encontramos diferencia significativa de las alteraciones ecocardiográficas entre los que tenían adecuado control bioquímico y los que no tenían control bioquímico con octreótide Lar. Sin embargo no contamos con ecocardiogramas al momento del diagnóstico del paciente para poder comparar si ha existido mejoría y el tiempo de uso de octreótide Lar es menor a 5 años.

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, solo 9 pacientes (2.7%) desarrollaron insuficiencia cardíaca severa. Nosotros no encontramos a pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica. (6)

CONCLUSIONES

Las anomalías cardíacas en la acromegalia son consideradas el mayor determinante de morbilidad y reducción en la expectativa de vida, se debe realizar una evaluación cuidadosa de la morfología y función cardíaca. En este estudio se demuestra los efectos sobre el corazón de la hipersecreción de GH e IGF1, se comprueba que la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo es característica de la acromegalia y que 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 es 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 estudios realizados en la que ya se encuentran en tratamiento con octreótide Lar, la prevalencia es más baja, probablemente este en relación a que solo el 40% de los pacientes se encuentra con adecuado control bioquímico. Las anomalías valvulares presentes en el 40% de los pacientes esta en relación con la larga evolución de la enfermedad antes del diagnóstico y el poco efecto que tiene el tratamiento quirúrgico, la radioterapia y los análogos de somatostatina de larga duración una vez que los pacientes llegan al tercer estadio de la enfermedad, por lo que al parecer los cambios estructurales podrían ser irreversibles, sin embargo no contamos con ecocardiogramas al momento del diagnóstico.

Es importante hacer notar que no hubo diferencia significativa de las alteraciones ecocardiográficas entre los que tenían adecuado control bioquímico y los que no tenían control bioquímico con el uso de octreótide Lar.

Por todo lo anterior el ecocardiograma es un método no invasivo, de costo accesible y reproducible para detectar enfermedad cardíaca, especialmente la hipertrofia ventricular, disfunción diastólica y sistólica y enfermedad valvular en pacientes con acromegalia. Por lo que debe de recomendarse realizar un ecocardiograma al momento del diagnóstico y anual en caso de persistir actividad de la enfermedad, para hacer un diagnóstico y dar tratamiento oportuno de la cardiopatía acromegálica, ya que está bien demostrado que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en acromegalia.

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre noviembre
Revisión bibliográfica	X	X							
Elaboración de protocolo		X							
Realización de ecocardiograma			X	X	X	X	X		
Recolección de información		X	X	X	X	X			
Procesamiento de datos							X	X	
Elaboración del informe técnico								X	
Divulgación de los resultados								X	X

ANEXO 2. CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

No. De Caso: _____ Nombre: _____
Sexo: _____ Edad: _____ Peso: _____ kg Estatura: _____ cm
IMC _____ kg/m²
Presión arterial: _____ FC _____

1. Fecha de diagnóstico de acromegalia: _____
2. Tratamiento quirúrgico de acromegalia: Si No Fecha: _____
3. Curación posquirúrgica: Si No Fecha de curva: _____
4. Radioterapia: Si No Fecha: _____
5. Curación posradioterapia: Si No Fecha de curva _____
6. Tratamiento con Octreótido LAR: Si No Fecha de inicio: _____
7. Control bioquímico con Octreótido LAR en los últimos 3 meses: Si No _____
8. Resultado discordante en curva: Si No Fecha de curva: _____
En tratamiento con Octreótido LAR: Si No
9. hipopituitarismo: Si No
10. Diabetes mellitus: Si No Fecha de diagnóstico _____
11. Glucosa alterada de ayuno: Si No Fecha de diagnóstico: _____
12. Intolerancia a los carbohidratos: Si No Fecha de diagnóstico: _____
13. Hipertensión arterial sistémica: Si No Fecha de diagnóstico: _____
14. Hipercolesterolemia: Si No Fecha de diagnóstico: _____
15. Hipertrigliceridemia: Si No Fecha de diagnóstico: _____
16. Glucosa _____ mg/dl
17. Hemoglobina glucosilada _____ %
18. Colesterol total: _____ mg/dl
19. Triglicéridos: _____ mg/dl
20. HDL- C _____ m/dl
21. LDL- C _____ mg/dl
22. GH _____ ng/dl
23. IGF-1 _____
24. Masa ventricular izquierda _____ g
25. Índice de masa ventricular izquierda _____ g/m²
26. Hipertrofia ventricular izquierda: Si No
27. Hipertrofia de septum interventricular: Si No
28. Disfunción diastólica: Si No Grado:

29. Fracción de expulsión: _____%
30. Pico inicial diastólico de velocidad mitral: _____cm/s
31. Pico final diastólico de velocidad mitral: _____cm/s
32. Índice de pico inicial/final diastólico de velocidad mitral (E/A): _____
33. Pico inicial diastólico de velocidad tricuspídea: _____cm/s
34. Pico final diastólico de velocidad tricuspídea: _____cm
35. Índice de pico inicial/final diastólico de velocidad tricuspídea (T1/T2): _____
36. Regurgitación mitral: Si No
37. Grado de regurgitación mitral: leve moderada severa
38. Regurgitación tricuspídea: Si No
39. Grado de regurgitación tricuspídea: leve moderada severa
40. Regurgitación aórtica: Si No
41. Grado de regurgitación aórtica: Si No

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Williams Textbook of Endocrinology. Henry M. Krogenberg, Shlomo Melmed, Kennet S. Polonsky, P. Reed Larsen. Saunders Elsevier. 2008. 11th Ed.
- (2) Anat Ben Shlomo, Shlomo Melmed, Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2008; 37: 101-122
- (3) Gaetano Lombardi, Mariano GAlDiero, Renata S. Auriemma, Rosario Pivonello, Annamaria Colao,. Acromegaly and the Cardiovascular system. *Neuroendocrinology*; 2006; 83: 211-217
- (4) Giovanni Vitale, Rosario Pivonello, Gaetano Lombardi y Annamaria Colao. Cardiac Abnormalities in Acromegaly. *Treat Endocrinol* 2004; 3 (5): 309-318
- (5) Annamaria Colao. The GH- IGF1 axis and the cardiovascular system: clinical implications. *Clinical Endocrinology*; 2008; 69: 347-358
- (6) Helen Bihan, Consuelo Espinosa, Hernan Valdes Socin, Silvie Salenave, Jacques Young, Et al. Long TErmn Outcome of PATients with Acromegaly and Congestive FAilure. 2004; *J Clin Endocrinol Metab* 89:5308-5313
- (7) Annamaria Colao, Renata S. Auriemma, Mariano Galdiero, Gaetano Lombardi y Rosario Pivonello. Effects of Initial Therapy for five years with Somatostatin Analogs for Acromegaly on Growth Hormnone and Insul-Like Growth Factor I levels, Tumor Shrinkage, and cardiovascular diseas: Aprospective Study. *J Clin Endocriol Metab*, 2009; 94: 3746-3756
- (8) Annamaria Colao, Rosario Pivonello, Maurizio Galderisi, Paolo CAppbianca, REnata S. Auriemma, et al. Impact of Treating Acromegaly First with surgery o somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2639-2646