

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRAN”**

***VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y
EQUILIBRIO SIMPATICOVAGAL EN PACIENTES CON
ACROMEGALIA***

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

DR. FEDERICO ZAVALA FERRER

ASESOR DE TESIS:

DR BRUNO ESTAÑOL VIDAL

MÉXICO, DF.

AGOSTO DEL 2011



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.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMINGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA Y PSIQUIATRIA

DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL

ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

MIS MAESTROS EN EL CAMPO DE LA NEUROFISIOLOGÍA:

Dr. Bruno Estañol Vidal

Dr. Horacio Senties Madris

CON ESPECIAL DEDICACIÓN Y AGRADECIMIENTO.....

...A EIFFEL MONSE

Por ser la piedra angular en mi vida

...A MIS PADRES

Por todas sus enseñanzas y apoyo incondicional

...A MIS AMIGOS DE LA RESIDENCIA Y DE LA VIDA

Dr. Omar Campos, Dr. Mauricio Berenguer, Dr. Daniel Damian, Dr. Antonio Gien,
Dra.Zaira Medina, Dr. Fernando Flores, Vicente Gijón, Dr. Carlos Ramirez, Psic. Lydia
López, Conny Romero.

Por todas compartirme sus experiencias y ser un gran apoyo en tiempos difíciles

...AL ING. Bryans

Por su apoyo en la realización de este trabajo

...AL DESTINO

Por darme la vida que tengo

CONTENIDO

1.0 INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 Generalidades.....	6
1.2 Acromegalia. Aspectos básicos.....	6
1.2.1 Epidemiología.....	6
1.2.2 Fisiopatología.....	7
1.2.3 Características clínicas.....	8
1.2.4 Diagnóstico.....	11
1.2.5 Objetivos del Tratamiento.....	11
1.2.6 Pronóstico.....	12
2.0 MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES EN ACROMEGALIA.....	12
2.1 Hipertensión arterial.....	12
2.2 Cardiomiopatía específica.....	13
3.0 VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y EQUILIBRIO SIMPATICOVAGAL.....	14
4.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
5.0 HIPOTESIS.....	17
5.1 HIPOTESIS NULA.....	17
5.2 HIPOTESIS ALTERNA.....	17
6.0 JUSTIFICACIÓN.....	18
7.0 OBJETIVOS.....	19
7.1 OBJETIVO GENERAL.....	19
7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	19
8.0 PACIENTES Y MÉTODOS.....	20
8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	20
8.2 PACIENTES.....	20
8.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	20
8.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
8.5 SUJETOS DE ESTUDIO.....	21
8.6 MÉTODOS DE ESTUDIO.....	22
8.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	24
9.0 ANALISIS ESTADÍSTICO.....	26
10.0 RESULTADOS.....	27
11.0 DISCUSIÓN.....	36
12.0 CONCLUSIONES.....	38
13.0 BIBLIOGRAFIA.....	39

1.0 INTRODUCCIÓN

1.1 GENERALIDADES

Aunque la acromegalia ha sido reconocida desde la antigüedad, la patología de la hipófisis “prosopectasia” fue descrita primero por Andrea Verga en 1864 y las características clínicas de la acromegalia por Pierre Marie en 1886. Sin embargo, fue hasta 1909 que Harvey Cushing reporto la remisión de los síntomas clínicos de acromegalia después de hipofisectomía parcial, y con ello indicaba la etiología de la enfermedad y su potencial tratamiento. La acromegalia es una rara enfermedad caracterizada por deformación somática progresiva, involucrando principalmente la cara y extremidades, que se asocia con manifestaciones sistémicas relacionadas al sobrecrecimiento de órganos. Esta condición se asocia con severa co-morbilidad y mortalidad prematura si no es adecuadamente tratada. Está relacionada a una secreción excesiva de hormona del crecimiento (HC), originada en la mayoría de los casos desde un adenoma de hipófisis.

1.2 ACROMEGALIA. ASPECTOS BÁSICOS

1.2.1 Epidemiología

La prevalencia de acromegalia ha sido estimada por mucho tiempo estar entre 40-70 casos por millón de habitantes, con una incidencia anual de 4 nuevos casos por millón de habitantes¹. Sin embargo, 2 estudios recientes han sugerido que la prevalencia de acromegalia pudiera ser más elevada: alrededor de 100-130 casos por millón en un estudio realizado en Bélgica² y y hasta aproximadamente 1000 por millón de habitantes en un estudio alemán³.

1.2.2 Fisiopatología

En más de 95% de los casos, la acromegalia es secundaria a hipersecreción de HC desde un adenoma hipofisiario monoclonal benigno, el cual se desarrolla desde células somatotrofas.

Adenoma hipofisiario somatotrófico. Los adenomas hipofisarios somatotrofos puros (60%) contienen tanto células ricas en granulos secretorios que muestran inmunotinción difusa, así como células pobres en gránulos secretorios con inmunoetiquetado escaso⁴. Algunos de estos adenomas somatotróficos puros también expresan una subunidad alfa libre, la cual es común a hormonas glucoproteicas como hormona foliculoestimulante o luteinizante. Los adenomas mixtos secretores de HC y prolactina (PRL) son frecuentes (25%)⁵. El origen hipotalámico/hipofisiario de los adenomas somatotróficos hipofisarios es controversial⁶. Algunas líneas de evidencia apuntan a un origen hipotalámico. En este caso, el principal actor debería ser la hormona liberadora de hormona del crecimiento, la cual puede causar no sólo hiperplasia de las células somatotrofas, sino también verdaderos adenomas. En contraste, la naturaleza monoclonal de los tumores y la ausencia de recaída después de resección total del adenoma apunta hacia un origen hipofisiario⁷. Por otro lado, la iniciación y/o progresión de la transformación neoplásica desde células somatotrofas pudiera deberse a una respuesta policlonal hiperplásica de dichas células secundaria a disregulación hipotalámica. El prerrequisito para una respuesta anormal a la secreción patológica de hormona liberadora de HC podría ser la existencia de una mutación en las células somatotrofas. La mayoría de los adenomas somatotrofos parecen estar asociados con una expansión clonal de células que portan una mutación somática⁷. Sin embargo, el aislamiento de una sola causa esporádica de carcinogénesis hipofisiaria ha sido difícil de

probar. Una proteína $Gs\alpha$ mutada se ha identificado en hasta 40% de adenomas somatotropicos⁸.

Además de la acromegalia secundaria a adenoma de hipófisis, otras condiciones con las que se ha asociado son el carcinoma secretor de HC, el síndrome de McCune-Albright, neoplasia endocrina múltiple tipo 1 o el complejo Carney⁹.

1.2.3 Características clínicas

EL SÍNDROME DISMÓRFICO^{10,11}. Las extremidades (manos y pies) están ensanchadas; los dedos son anchos, engrosados y stubby; y los tejidos blandos están engrosados. El paciente pudo haber experimentado un aumento en el tamaño de los anillos o cambios en el tamaño de los zapatos. Los rasgos faciales son característicos, y pacientes con acromegalia establecida son típicos en este aspecto: la nariz es ancha y gruesa, las mejillas son obvias, la frente abultada, los labios gruesos y las líneas faciales están marcadas (Fig 1). LA frente y la piel subyacente están engrosadas, llevando en ocasiones a bossing. Hay una tendencia al sobrecrecimiento mandibular con prognatismo, ensanchamiento maxilar, separación de dientes y maloclusión temporomandibular. Las fotografías pueden permitir apreciar una transformación lenta e insidiosa en varios años. La deformación puede afectar el resto del esqueleto, y en formas crónicas severas, puede observarse xifosis dorsal con deformación de caja torácica, llevando al clásico aspecto “punchinello”. Los cambios acrales son el problema más común que llevan al diagnóstico; sin embargo la mayoría de los pacientes se quejan de retardo en el diagnóstico a pesar de tener signos y síntomas claros

*SINTOMAS*¹². La acromegalia puede causar una variedad de síntomas, como son cefalea, la cual es la segunda queja inicial más común que lleva al diagnóstico de acromegalia; también se observan sudor maloliente (especialmente en la noche), acroparestesias (síndrome de túnel del carpo), dolor articular y cambios progresivos en el tono de la voz.

CAMBIOS EN LA PIEL. Cerca de 70% de los pacientes tienen una piel sudorosa y aceitosa. El engrosamiento de la piel se debe a depósitos de glucosaminoglicanos y a incremento en la producción de colágeno en el tejido conectivo. Las manchas en la piel son frecuentes y pueden ser un marcador de poliposis colónica. La enfermedad de Raynaud está presente en un tercio de casos.

CAMBIOS ÓSEOS. En respuesta tanto a HC como al factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-I), la formación perióstica de nuevo hueso lleva a un incremento en el crecimiento del esqueleto, especialmente a nivel de la mandíbula (prognatismo); engrosamiento maseterino, separación de los dientes, bossing frontal, maloclusión, hipertrofia del hueso nasal, constituyendo así las deformidades faciales usuales en acromegálicos. En las extremidades hay tufting de las falanges, ensanchamiento de la base de las falanges con formación de osteofitos, entesopatía, ensanchamiento de la diáfisis cortical ósea y ensanchamiento de los espacios articulares debido a hipertrofia del cartílago. La deformidad ósea también afecta la columna vertebral, con xifosis dorsal superior e hiperlordosis lumbar compensatoria. El tórax está deformado debido a protuberancia de la porción inferior del esternón y por elongación y divergencia de las costillas. La densidad mineral ósea también está afectada y el grosor óseo cortical y su porosidad están disminuidos; y en un estudio reciente donde la densidad mineral ósea no era diferente entre sujetos con acromegalia y sujetos control, la prevalencia de fracturas vertebrales fue mayor en acromegálicos (57.5% vs. 22.6%)¹³.

NEUROPATÍAS. El síndrome de túnel del carpo sintomático es frecuente. Los estudios de conducción nerviosa han documentado que la gran mayoría de pacientes acromegálicos tienen anormalidades subclínicas de la conducción nerviosa. La imagen de resonancia magnética muestra un incremento en la amplitud e intensidad de la señal del nervio mediano en pacientes con síndrome de túnel del carpo sintomático comparado con pacientes asintomáticos¹⁴. La neuropatía del nervio cubital también es frecuente en pacientes con acromegalia¹⁵ y mejora con el tratamiento de la acromegalia. El ultrasonido, que puede usarse para visualizar el nervio, demuestra una disminución paralela del diámetro del nervio.

Otras manifestaciones sistémicas en pacientes con acromegalia son artropatía periférica, artropatía de la columna vertebral¹⁶; complicaciones metabólicas como resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, con prevalencia de intolerancia a la glucosa de 16 a 46% y de diabetes mellitus de 20 a 56%¹⁷. Dentro de complicaciones respiratorias se ha observado apnea del sueño en 60 a 80% de todos los pacientes, siendo un tercio de ellos de origen central; cambios en la función respiratoria e incremento en la capacidad pulmonar total¹⁸.

ACROMEGALIA Y TUMORES. El aspecto del riesgo de cáncer de colón y acromegalia es controversial¹⁹. El riesgo relativo de cáncer de colón, comparado con la población general, ha sido ampliamente sobreestimada hasta 10-20, aunque en realidad probablemente sea solo de 2 a 3^{20,21}. El cáncer de colón puede ser consecuencia de la degeneración de pólipos y estudios prospectivos han mostrado que hasta 45% de los pacientes tienen pólipos colónicos, los cuales son adenomatosos en 24% de los casos.

1.2.4. Diagnóstico

El diagnóstico de acromegalia es clínico y necesita ser confirmado bioquímicamente. El diagnóstico clínico es sugerido por las deformidades típicas del paciente en relación al crecimiento acral progresivo y modificación de la apariencia facial. El diagnóstico es hecho bioquímicamente por los hallazgos de concentraciones elevadas de HC sérica que no son suprimidas posterior a una carga de glucosa oral (CTOG). Un incremento (con referencia a rangos normales ajustados por edad) en la concentración sérica de IGF-I confirman el diagnóstico.

De acuerdo a guías de consenso del año 2000, los niveles de HC y IGF-I deben medirse cuando se sospeche acromegalia. Una concentración de HC inferior a $0.4 \mu\text{gI}^{-1}$ (1.2 mIUI^{-1}) más un nivel normal de IGF-I descartaría acromegalia. Si la HC está arriba de $0.4 \mu\text{gI}^{-1}$ (1.2 mIUI^{-1}) y/o el IGF-I está elevado (cuando se compara con un rango ajustado por edad), debe realizarse una carga de glucosa oral de 75 g (CTOG). Si el valor más bajo de HC (ñadir) durante la CTOG está debajo de $1 \mu\text{gI}^{-1}$ (3 mIUI^{-1}) se puede descartar acromegalia. Si permanece arriba de esos valores se confirma acromegalia^{22,23}.

1.2.5. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO.

Los objetivos clínicos son aliviar los síntomas, reducir el volumen del tumor hipofisiario, evitar la recidiva del tumor y mejorar la morbilidad y mortalidad a largo plazo. Recientes estudios epidemiológicos han ayudado a refinar las definiciones de buen control y “cura” de la enfermedad, las cuales son ahora más precisas: la concentración de HC (el promedio de varias muestras, o el ñadir en la CTOG) deben regresar a menos de $2 \mu\text{gI}^{-1}$ (6 mIUI^{-1}) [o incluso $1 \mu\text{gI}^{-1}$ (3 mIUI^{-1})] cuando se usa radioinmunoensayo y los niveles de IGF-I deben retornar a lo normal²².

1.2.6. PRONOSTICO

La acromegalia se ha asociado con una mortalidad incrementada²⁴. De acuerdo con series publicadas en los años 1980s y 1990s, cerca del 60% de los pacientes murió de enfermedad cardiovascular, 25% de complicaciones respiratorias y 15% de cáncer. Si se dejan sin tratar, los pacientes con acromegalia morirán alrededor de 10 años más temprano que los sujetos sanos¹. Varios estudios han mostrado que los trastornos cerebrovasculares son una causa frecuente de muerte, especialmente entre mujeres²⁵. Las concentraciones de HC post tratamiento sean probablemente el mejor predictor de supervivencia para todas las causas de muerte, independientemente de los tipos de complicación. Concentraciones elevadas de HC/IGF-I, hipertensión arterial y cardiomiopatía son factores de pobre pronóstico, mientras que la duración de los síntomas y otros factores (diabetes, dislipidemias y cáncer) son menos importantes¹⁹.

2.0 MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES EN ACROMEGALIA

2.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial aparece en 20-50% de los pacientes. Su prevalencia se incrementa con el tiempo después del inicio de la acromegalia, los niveles de HC y la edad. Se debe al menos parcialmente a hipervolemia crónica (el volumen plasmático está 10-40% sobre lo normal debido a un incremento en la reabsorción renal de sodio en el túbulo distal)^{26,27}. La hipertensión también puede ser resultado de disfunción endotelial²⁸. Al parecer ni el sistema renina angiotensina aldosterona o el sistema simpático están involucrados en la patogenia de la hipertensión. La resistencia a la insulina y la diabetes podrían tener un papel en el inicio de la hipertensión^{29,30}. El síndrome de apnea obstructiva del sueño probablemente también contribuya en la patogenia de la hipertensión.

2.2 CARDIOMIOPATIA ESPECIFICA

El involucro cardiaco es una característica consistente de la acromegalia. Muchas líneas de evidencia, especialmente de estudios experimentales, apuntan a la existencia de trastornos cardiacos específicos en acromegalia, independientemente de la afectación coronaria y trastornos valvulares^{17, 31,32}.

Inicialmente, la afectación cardiaca es asintomática (al menos en reposo) y consiste principalmente de hipertrofia miocárdica (del septum interventricular y la pared posterior del ventrículo izquierdo), en la evaluación por ecocardiograma, pero las dimensiones del ventrículo izquierdo son normales (hipertrofia concéntrica). Puede ocurrir en ausencia de hipertensión e incluso en pacientes jóvenes (<30 años), reflejando el papel de la HC por sí misma en el miocardio. La hipertensión posteriormente agrava la hipertrofia cardiaca. La ecocardiografía y estudios con isotopos muestran una función diastólica alterada (llenado ventricular derecho e izquierdo anormales) consecuencia de una relajación anormal³³. Síntomas clínicos como disnea en el ejercicio pueden observarse a pesar de que el paciente este asintomático en reposo. La función sistólica es normal en etapas iniciales debido al aumento en la contractilidad miocárdica. Un síndrome hipercinético (índice cardiaco incrementado) siempre está presente. Sin embargo la función sistólica durante el ejercicio está alterada. Aun en estos estadios tempranos, las arritmias o los trastornos de la conducción pueden presentarse.

La insuficiencia cardiaca congestiva puede aparecer si el trastornos cardiaco progresa (si la hipersecreción de HC persiste, y probablemente, si otros factores de riesgo como diabetes, hipertensión y apnea del sueño también se presenten); signos funcionales aparecen en el esfuerzo al principio, antes de volverse permanentes. En esta etapa, el

ecocardiograma muestra grados variables de dilatación de cavidades. Afortunadamente estas formas severas son ahora poco frecuentes (prevalencia 3%)³⁴.

3.0 VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y EQUILIBRIO SIMPATICOVAGAL.

En la mayoría de condiciones fisiológicas, la activación de ya sea la aferencia simpática o vagal se acompañara por la inhibición del otro (de ahí el concepto de “equilibrio”). Esto es verdadero para los reflejos que se originan no solo de areas baroreceptoras arteriales, sino también del corazón. Por ejemplo, la estimulación de aferencias simpáticas cardiacas induce excitación simpática e inhibición vagal refleja, mientras que el efecto opuesto es evocado al estimular aferencias vagales cardiacas; esta organización refleja reciproca fue demostrada al registrar la actividad de fibras eferentes individuales, simpáticas o vagales, asiladas del mismo nervio mixto impinging sobre el corazón³⁵.

VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA (VFC). En humanos la frecuencia cardiaca puede variar de 50 latidos/min en reposo hasta 200 latidos/min durante ejercicio máximo, correspondiendo a intervalos con rangos entre 1,200 y 300 milisegundos. La señal de la VFC es de mucho menor magnitud, abarcando en registros de laboratorio de corta duración, desde 50 milisegundos en reposo hasta 6 milisegundos durante taquicardia extrema. Para cuantificar la VFC, debe registrarse una señal análoga de electrocardiograma y asi obtener n complejo QRS de suficiente amplitud y estabilidad basales. Después de la conversión de análogo a digital, una computadora digital lamacena los intervalos de tiempo (expresados como milisegundos [ms]) entre ondas R sucesivas como un tacograma. Desde secciones del tacograma de varios cientos de latidos se realiza procesamiento estadístico que proporciona frecuencia cardiaca promedio y un estimado en el dominio del tiempo de la VFC.

ANÁLISIS EN EL DOMINIO DE FRECUENCIAS. La VFC puede ser descrita como la suma de componentes oscilatorios elementales, definidos por sus frecuencias y amplitudes. Esta poselaboración es acompañada con un análisis de poder espectral, el cual en principio requiere condiciones estables rigurosas. Varios algoritmos pueden usarse para extraer del tacograma las características de sus componentes rápidos entremezclados dentro de su variabilidad. La mayoría de estudios se basan en la transformada rápida de Fourier o en un abordaje autoregresivo³⁶. Cuando se representa el poder espectral, se pueden identificar claramente 3 componentes: un componente de alta frecuencia (HF), un componente de baja frecuencia (LF) y un componente de muy baja frecuencia (VLF). El poder de cada componente del poder espectral es expresado gráficamente por su área en unidades absolutas (ms^2). Sin embargo debido a que los valores absolutos de los componentes espectrales están altamente correlacionados a su varianza (correspondiente al poder total), algunos índices se enfocan principalmente sobre la distribución fraccionada del poder y ser independiente de los alores absolutos de varianza. Esto se logra calculando la relación de LF a HF o LF y HF en unidades normalizadas (UN).

Numerosos datos , recolectados en varias condiciones experimentales tanto en humanos como en animales, apoyan las siguientes conjeturas: 1) el ritmo respiratorio de la VFC (HF) es un marcador de modulación vagal; 2) el ritmo que corresponde a las ondas vasomotoras y presente en la VFC y variabilidad de la presión arterial (LF) es un marcador de modulación simpática; y 3) la relación recíproca en el espectro de variabilidad R-R entre LFun y HFun es un marcador del estado del equilibrio simpaticovagal que modula la actividad de marcapaso del nodo sinusal (también deducible del LF/HF, el cual igual que cualquier índice, puede enfatizar los cambios opuestos)³⁷

4.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como ha sido descrito previamente, los pacientes con acromegalia tienen una mortalidad prematura incrementada, especialmente por causas cardiovasculares^{1,24,25}, lo cual se ha atribuido a presencia de cardiomiopatía e hipertensión arterial sistémica, y probablemente a la presencia de resistencia a la insulina, diabetes y arritmias cardiacas¹⁹.

El tono autonómico cardiaco puede ser evaluado a partir de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), es decir la variación en intervalos R-R consecutivos de un latido cardiaco a otro³⁸. Pacientes con anormalidades conocidas de la estructura cardiaca, como después del infarto de miocardio^{39,40} e insuficiencia cardiaca congestiva⁴¹, tienen cambios en tono autonómico cardiaco que pueden ser medidos usando análisis de poder espectral (APE) de la VFC. El APE de la VFC usando la transformada rápida de Fourier (FFT) ha mostrando que existen 3 picos de frecuencia principales, frecuencia muy baja (VLF; 0-0.04 Hz), baja frecuencia (LF; 0.04-0.15 Hz), y alta frecuencia (HF; 0.15-0.4 Hz)³⁸. Usando esta técnica se puede obtener una gráfica espectral, y el área bajo la curva para cada banda de frecuencia es definida como el poder para ese rango de frecuencia.

El poder HF se ha considerado un marcador de actividad vagal, y el poder LF se considera resultado de actividad simpática^{38,39}. Se acepta en general que la relación LF/HF es una medida del tono simpaticovagal. El origen de VLF aun es controversial y puede estar relacionado a termogénesis⁴², sistema renina-angiotensina⁴³ o quimiorreceptores periféricos⁴⁴.

5.0 HIPOTESIS.

5.1 Hipótesis nula

Los pacientes con acromegalia, se encuentre esta con buen o mal control, se acompañan de alteraciones cardiovasculares sobretodo cardiomiopatía, pero la coexistencia de disfunción autonómica cardiovascular no es posible dado que los efectos propios de niveles elevados de hormona de crecimiento solo se han reflejado en anormalidades estructurales cardiacas.

5.2 Hipótesis alterna.

Los pacientes con acromegalia, se encuentre esta con buen o mal control, se acompañan de alteraciones cardiovasculares sobretodo cardiomiopatía, esto debido a efectos directos e indirectos de niveles elevados de hormona del crecimiento lo cual aunado a otros factores metabólicos presentes en este grupo de pacientes como son resistencia a la insulina e insuficiencia cardiaca hacen probable la coexistencia de disfunción autonómica cardiaca.

6.0 JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con acromegalia presentan un mayor riesgo de muerte prematura, sobretodo por causas cardiovasculares. Esto puede deberse a la suma de condiciones como son anormalidades estructurales cardiacas como cardiomiopatía, desarrollo de insuficiencia cardiaca, arrítmicas y alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. Es también ampliamente conocido que la disfunción autonómica en pacientes diabéticos es un factor de riesgo cardiovascular y cuya presencia se relaciona con mortalidad prematura. Se hace entonces necesario determinar si la acromegalia, independientemente de su estado de control, también presente disfunción autonómica cardiaca.

7.0 OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el perfil autonómico cardiaco a través del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y el poder espectral de la misma en pacientes con acromegalia

7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Describir las características del equilibrio simpaticovagal en pacientes con acromegalia
- 2.- Determinar si el perfil simpaticovagal en pacientes con acromegalia es diferente de personas saludables
- 3.- En caso de que el equilibrio simpaticovagal resulte anormal en pacientes con acromegalia, determinar si niveles anormales de hormona de crecimiento o IGF-I o bien la presencia de cardiomegalia fueran más frecuentes en ese grupo de pacientes

8. O PACIENTES Y METODOS

8.1 Diseño del estudio

Análítico, de casos y controles, no pareado

8.2 Pacientes

Se incluyeron a pacientes que contaran con el diagnóstico ya establecido de acromegalia de acuerdo a los criterios actuales de consenso, que son atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran” del Distrito Federal, México.

8.3 Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes con acromegalia:

1. Pacientes con diagnóstico de acromegalia de acuerdo a criterios internacionales
2. El paciente con acromegalia podría encontrarse tanto con buen como mal control
3. Edad mayor a 18 años
4. Contar con ecocardiograma realizado dentro del ultimo año a la determinación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca
5. Contar con niveles de hormona de crecimiento e IGF-I dentro de los 6 meses a la determinación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca
6. Aceptar participar en el protocolo de estudio mediante firma de consentimiento informado

Los Sujetos control contar con las siguientes características:

1. Sujetos de cualquier sexo
2. Adultos mayores de 18 años
3. Sujetos que acepten la participación en estudio

4. Sujetos con examen clínico normal y sin historia de enfermedades cardiovasculares o disautonomía.

8.4 Criterios de exclusión

1. Diabetes mellitus
2. Ingesta de fármacos que sean conocidos por influir en el sistema cardiovascular
3. Coexistencia de enfermedades psiquiátricas como ataques de ansiedad
4. Presencia de temblor o movimientos anormales en las extremidades
5. Incapacidad para comprender y ejecutar las maniobras realizadas durante la obtención de las señales biológicas

8.5 Sujetos de estudio

Para todos los pacientes con diagnóstico de acromegalia se determinó lo siguiente:

- Datos clínicos: edad, género, historia familiar de enfermedad cardiovascular, tabaquismo, duración de la enfermedad, grado de actividad de la enfermedad, presencia de intolerancia a carbohidratos, neuropatía periférica, ortostatismo, cefalea, déficit visual, arritmias, hipertensión, osteopenia, artropatía y síndrome de apnea obstructiva del sueño, historia de hipofisectomía.
- Resultados de estudios paraclínicos: niveles de hormona del crecimiento con o sin uso concomitante de curva de tolerancia oral a la glucosa, y de IGF-I. ecocardiograma donde se pueda determinar presencia de cardiomegalia, fracción de expulsión y presión arterial media de la arteria pulmonar.
- Los resultados de datos clínicos, paraclínicos y el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se compararon con un grupo control de sujetos normales

8.6 Métodos de estudio

- Todas las pruebas fueron realizadas en la mañana entre las 0900-1200 horas, con todos los sujetos haber permanecido en ayuno durante toda la noche. No se permitió que hubieran fumado, tomado alcohol o bebidas con cafeína en las 24 horas previas a las pruebas.
- Pruebas de función autonómica: todos los sujetos fueron evaluados para disfunción autonómica cardiaca con un dispositivo automatizado. Este mide los datos del intervalo R-R durante una serie de pruebas. Se usaron para probar la variabilidad de la frecuencia cardiaca la maniobra de Valsalva, inspiración/expiración y clinostatismo/ortostatismo. Además, se midió la respuesta de la presión arterial al ponerse de pie desde una posición supina.
- Adquisición de datos de la frecuencia cardiaca:
 - Las pruebas fueron realizadas en un cuarto tranquilo y con una temperatura estable (18-22° C).
 - La obtención de las señales de frecuencia cardiaca y presión arterial se realizó a través de un equipo Finapres®, el cual realiza la determinación de estos y otros valores al colocar un sensor tipo dedal en el dedo índice de la mano y posteriormente fijar la extremidad al tronco para evitar artefactos por movimiento. Dicho sistema permite la cuantificación simultánea de la frecuencia cardiaca y la presión arterial con cada latido cardiaco, además de poder determinar otras variables si así quisieran como presión arterial media, resistencias vasculares periféricas y gasto cardiaco. Una vez con el sistema de registro

colocado, al paciente se le realizaron registros de 5 minutos para cada una de las maniobras evaluadas: clinostatismo, ortostatismo, respiración rítmica y maniobra de Valsalva. Se permitió un periodo de 5 minutos entre cada una de las pruebas.

- Procesamiento de la señal:
 - Las señales del Finapres ® se procesaron off-line. Los datos almacenados en el equipo se leyeron con el programa Beatscop Finapres medical systems BV y posteriormente convertidos a formatos en excell para la obtención de datos numéricos. Dentro de estos archivos se seleccionaron los datos del intervalo R-R latido a latido y se convirtieron a un archivo en formato de texto (.TXT). Los archivos en formato de texto fueron posteriormente procesados con el programa comercial Kuvios HRV (Finlandia) una vez que se excluyeron latidos ectópicos, y la ventana espectral de Hamming se empleo para reducir la dispersión espectral.
 - El método de la transformada rápida de Fourier y análisis por regresión se usaron para calcular la densidad de poder espectral. Las ventajas de este método son la simplicidad del algoritmo usado (FFT) y la rápida velocidad de procesamiento. Se identificaron 3 bandas de frecuencia usando el análisis de poder espectral que consisten en las bandas VLF, 0-0.04 Hz; LF, 0.04-0.15 Hz y HF, 0.15-0.4 Hz. También se obtuvo la densidad de poder espectral de cada una de ellas y su pico de frecuencia. Además se calculo el poder espectral total, y todos los

componentes espectrales se expresaron en milisegundos al cuadrado (ms^2). También el poder de VLF, LF y HF fueron expresadas como unidades normalizadas (nVLF, nLF y nHF), lo cual es la expresión del poder como una proporción del poder total. Para nLF y nHF, el poder total está definido como el poder entre 0.04-0.4 Hz, y para nVLF esta entre 0-0.04 Hz. El proceso de normalización fue usado debido a que proporciona un estimado cuantitativo reproducible del equilibrio simpaticovagal, calculándose con ello la relación LF/HF.

8.7 Definición de variables

- Acromegalia: diagnostico por el aspecto clínico y corroborada por niveles anormales de hormona del crecimiento ($>1\mu\text{gI}^{-1}$ (3 mIUI^{-1}) o de IGF-I de acuerdo con el grupo de edad.
- Actividad de la acromegalia: niveles de hormona de crecimiento menores de $1\mu\text{gI}^{-1}$ (3 mIUI^{-1}) en su nadir después de una curva de tolerancia oral a 75 gramos glucosa y niveles de IGF-I dentro de rangos normales para la edad corresponden a inactividad de la enfermedad o buen control de la misma
- Mal control de acromegalia. No cumplir con los dos requisitos señalados en buen control de acromegalia
- Nivel normal de IGF-I según edad es como sigue: 18 a 30 años: $121\text{-}423\mu\text{gI}^{-1}$, 31 a 40 años: $64\text{-}334\mu\text{gI}^{-1}$, 41-50 años: $50\text{-}303\mu\text{gI}^{-1}$, 51-60 años: $46\text{-}284\mu\text{gI}^{-1}$, y mayores de 61 años: $25\text{-}171\mu\text{gI}^{-1}$.

- Cardiomegalia: diagnóstico ecocardiográfico determinado por cardiólogo de acuerdo a los parámetros actuales al respecto, donde en general se acepta que hay hipertrofia del ventrículo izquierdo cuando hay una masa del ventrículo izquierdo corregida para el peso mayor de 51 gramos/m² tanto en hombres como en mujeres

9.0 ANALISIS ESTADISTICO

Todos los resultados fueron expresados como el promedio \pm DE. Los datos de la variabilidad de la frecuencia cardiaca entre los dos grupos fueron analizados usando la prueba de U de Mann-Whitney, y el resto de los datos fueron analizados usando la prueba T de student no pareada. La significancia como una prueba de dos colas con un resultado de $P < 0.05$. el análisis estadístico se hizo con el programa SPSS versión 17.

10.0 RESULTADOS

Las características clínicas y demográficas de los pacientes con acromegalia y controles se muestran en la tabla 1. Se incluyeron 10 pacientes con acromegalia y 10 pacientes controles. Hubó 4 hombres y 6 mujeres en el grupo de acromegalia, y 3 hombres y 7 mujeres en el grupo control. La edad promedio del grupo con acromegalia fue de 56 años, mientras que el grupo control fue de 47 años, pero sin significancia estadística. No hubo diferencias significativas en ambos grupos cuando se compararon niveles de presión arterial sistólica y diastólica tanto en reposo como durante el reto ortostático. La duración promedio estimada de la acromegalia fue de 15.6 años. Existió cardiomegalia en 6 de los 10 pacientes con acromegalia y en 4 de 10 pacientes con acromegalia aun cumplían criterios para descontrol de la enfermedad. También de destaca que 7 de los 10 pacientes en el grupo de acromegalia contaban ya con diagnóstico de intolerancia a los carbohidratos, pero no con diabetes mellitus.

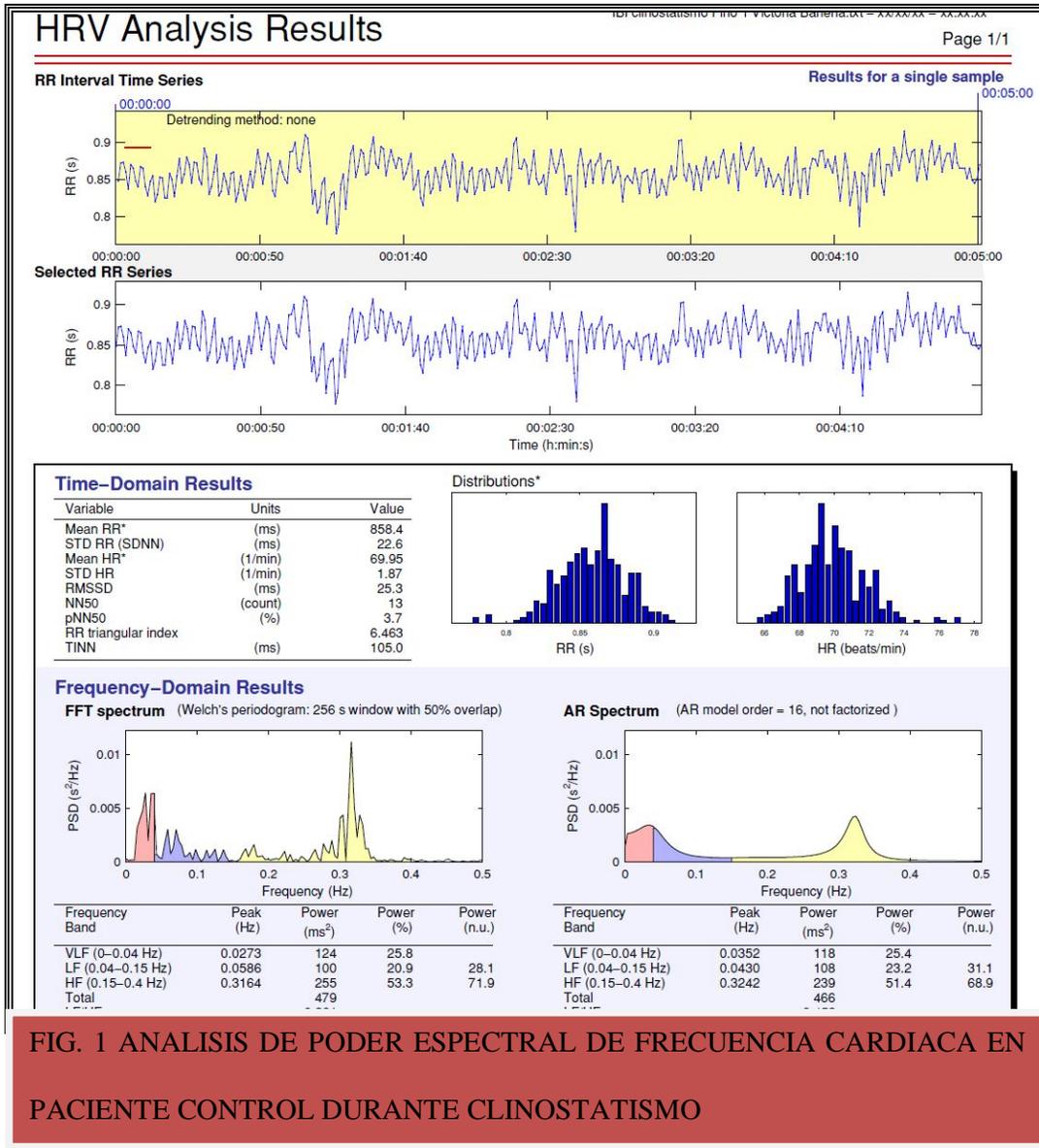
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ACROMEGALICOS Y CONTROLES

	Pacientes acromegálicos (n=10)	Controles (n=10)	Valores P* (acromegálicos vs controles)
Género (H:M)	4:6	3:7	
Edad (años)	56 ±13.7	47 ±8.5	.17
Presión arterial sistólica reposo (mmHg)	102.6 ±23.7	104.5 ±13.7	0.17
Presión arterial diastólica reposo (mmHg)	71.9 ±21.5	61.9 ±7.1	.28
Presión arterial sistólica ortostatismo (mmHg)	97.8 ±21.6	104.8 ±17	.09
Presión arterial diastólica ortostatismo (mmHg)	71.4 ±18	65.2 ±9.2	.48
Presión arterial media reposo (mmHg)	85.4 ±21.7	79.7 ±9.3	.45
Presión arterial media ortostatismo (mmHg)	71.4 ±18.5	81.6 ±11.8	.48
Duración estimada de acromegalia (años)	15.6 ±9.7	NA	
Niveles de HC 2 horas CTOG (µgI ⁻¹)	1.72 ±1.1	NA	
Niveles de IGF-I (µgI ⁻¹)	338.7± 218	NA	
Acromegalia descontroladada (#)	4	NA	
Cardiomegalia (#)	6	NA	
Intolerancia a carbohidratos (#)	7	NA	

HC= hormona de crecimiento; CTOG= curva tolerancia oral a la glucosa; IGF-I= factor de crecimiento similar a insulina

*P calculada con prueba U de Mann-Whitney (<0.05 es estadísticamente significativa)

Una gráfica típica obtenida al realizar el cálculo del poder espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca obtenida tanto de un paciente control como de un sujeto con acromegalia se muestra en las figuras 1-2 y 3-4 respectivamente.



HRV Analysis Results

167-OrthostatisMO-Barcelona-GarCid.B1-XXXXXX-XXXXXX

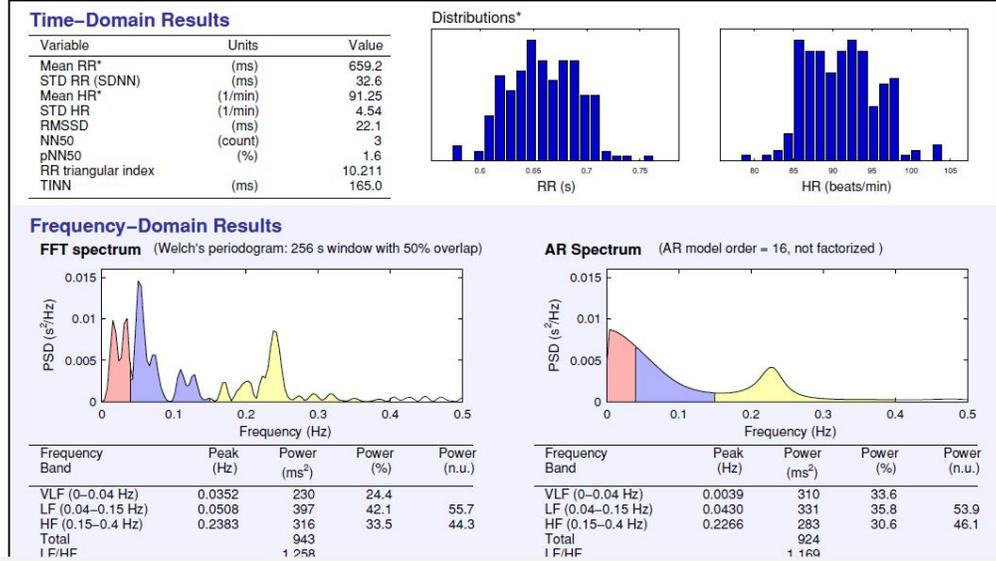
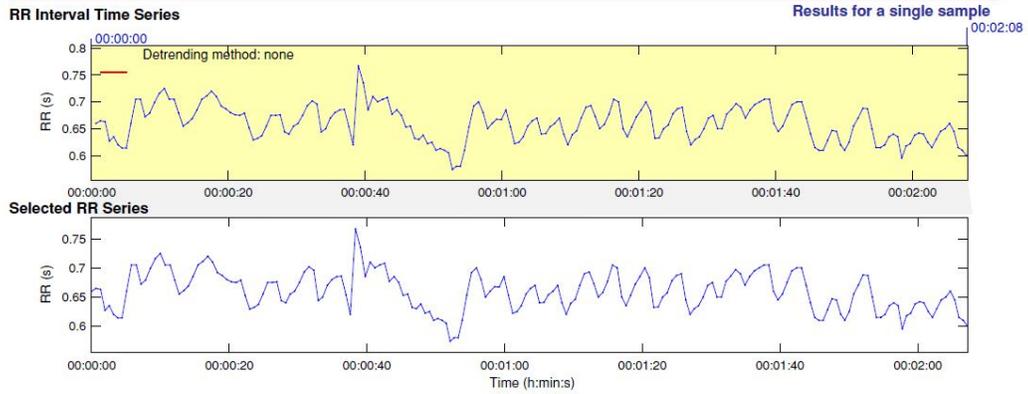


FIG. 2 ANALISIS DE PODER ESPECTRAL DE FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTE CONTROL DURANTE ORTOSTATISMO

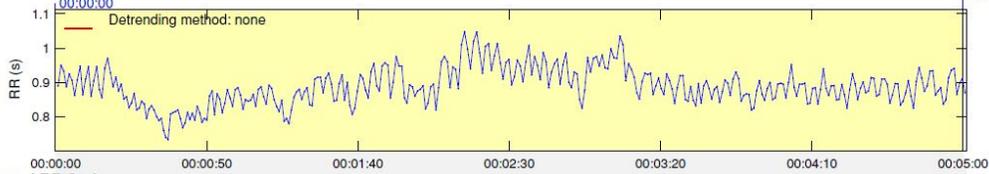
HRV Analysis Results

RR reposo.txt - xx/xx/xx - xx:xx:xx

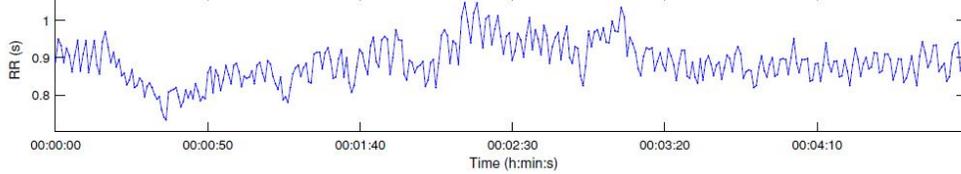
Page 1/1

RR Interval Time Series

Results for a single sample



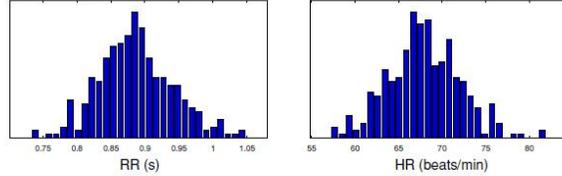
Selected RR Series



Time-Domain Results

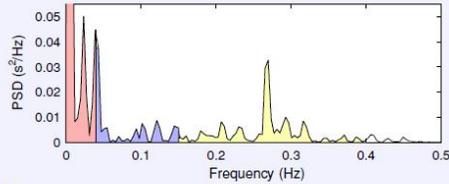
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	886.9
STD RR (SDNN)	(ms)	54.1
Mean HR*	(1/min)	67.90
STD HR	(1/min)	4.13
RMSSD	(ms)	41.6
NN50	(count)	80
pNN50	(%)	23.7
RR triangular index		11.655
TINN	(ms)	240.0

Distributions*



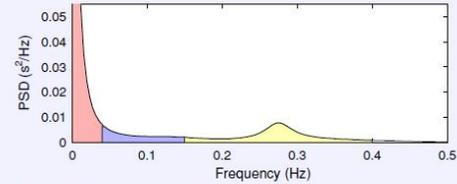
Frequency-Domain Results

FFT spectrum (Welch's periodogram: 256 s window with 50% overlap)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0039	2417	63.8	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0430	500	13.2	36.4
HF (0.15-0.4 Hz)	0.2695	873	23.0	63.6
Total		3790		
LF/HF		0.572		

AR Spectrum (AR model order = 16, not factorized)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms ²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0039	1687	63.6	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0430	321	12.1	33.2
HF (0.15-0.4 Hz)	0.2773	645	24.3	66.8
Total		2653		
LF/HF		0.498		

FIG. 3 ANALISIS DE PODER ESPECTRAL DE FRECUENCIA CARDIACA EN PACIENTE CON ACROMEGALIA DURANTE CLINOSTATISMO

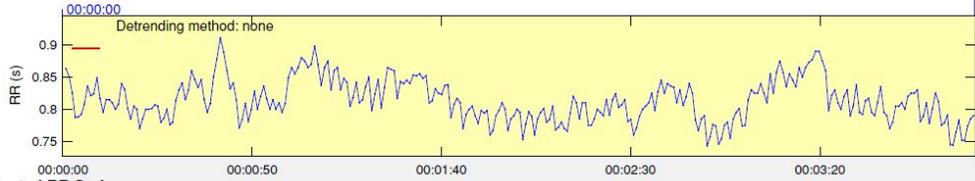
HRV Analysis Results

RR ortostatismo.txt - xx/xx/xx - xx:xx:xx

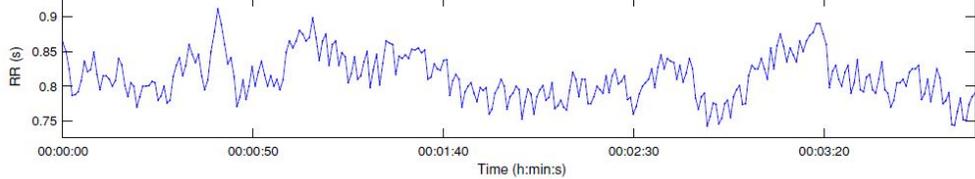
Page 1/1

RR Interval Time Series

Results for a single sample



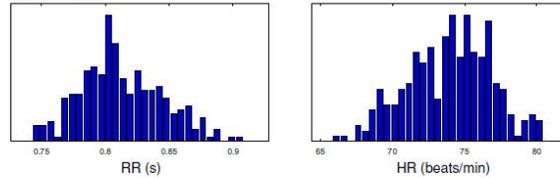
Selected RR Series



Time-Domain Results

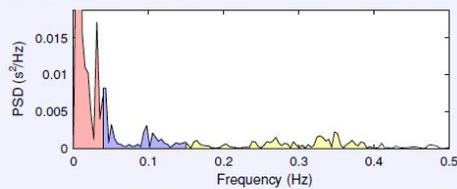
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	812.8
STD RR (SDNN)	(ms)	32.0
Mean HR*	(1/min)	73.93
STD HR	(1/min)	2.88
RMSSD	(ms)	21.4
NN50	(count)	3
pNN50	(%)	1.0
RR triangular index		8.706
TINN	(ms)	140.0

Distributions*



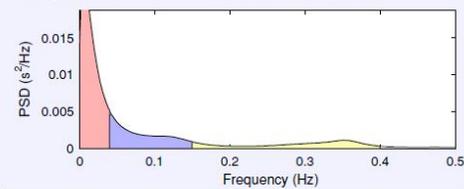
Frequency-Domain Results

FFT spectrum (Welch's periodogram: 256 s window with 50% overlap)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0078	612	69.1	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0430	135	15.3	49.5
HF (0.15-0.4 Hz)	0.3477	138	15.6	50.5
Total		885		
I F/HF		0.78		

AR Spectrum (AR model order = 16, not factorized)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms²)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0039	562	60.7	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0430	224	24.2	61.5
HF (0.15-0.4 Hz)	0.3516	140	15.1	38.5
Total		926		
I F/HF		1.505		

FIG. 4 ANALISIS DE PODER ESPECTRAL DE FRECUENCIA CARDIACA EN MISMO PACIENTE DE FIGURA PREVIA DURANTE ORTOSTATISMO

El poder espectral de las diferentes bandas de frecuencia entre el grupo de acromegalia y el grupo control se muestra en la tabla 2 y tabla 3, durante clinostatismo y ortostatismo respectivamente.

TABLA 2. PODER DE LAS DIFERENTES BANDAS DE FRECUENCIA EN ACROMEGALIA Y CONTROLES DURANTE CLINOSTATISMO			
	PACIENTES CON ACROMEGALIA (n=10)	PACIENTES CONTROLES (n=10)	P*
PODER DE BANDAS DE FRECUENCIA			
VLF (ms), 0.0-0.04 Hz	1194.2 ±1146	491± 331	0.28
LF (ms), 0.04-0.15 Hz	266.1 ±182	283.1± 253.3	0.33
HF (ms), 0.15-0.4 Hz	449.4 ±600	322 ±268	0.35
UNIDADES NORMALIZADAS			
nLF (UN)	49.7 ±20.6	47.0 ±14.4	0.33
nHF (UN)	50.2 ±20.6	52.9 ±14.4	0.33
PICOS DE FRECUENCIAS			
Pico VLF	0.010 ±0.010	0.014 ±0.008	0.07
Pico LF	0.057 ±0.024	0.077 ±0.034	0.13
Pico HF	0.335 ±0.042	0.287 ±0.083	0.05 ⁺⁺
EQUILIBRIO LF/HF	1.455 ±1.363	1.022 ±0.578	0.33
* Usando prueba de U de Mann-Whitney			
⁺⁺ Estadísticamente significativo			

TABLA 3. PODER DE LAS DIFERENTES BANDAS DE FRECUENCIA EN ACROMEGALIA Y CONTROLES DURANTE ORTOSTATISMO			
	PACIENTES CON ACROMEGALIA (n=10)	PACIENTES CONTROLES (n=10)	P*
PODER DE BANDAS DE FRECUENCIA			
VLF (ms), 0.0-0.04 Hz	1114.6 ±929.4	698.4 ±481.1	0.33
LF (ms), 0.04-0.15 Hz	317.7 ±308.4	449.6 ±303.3	0.12
HF (ms), 0.15-0.4 Hz	170.3 ±126.6	589.2 ±868.2	0.08
UNIDADES NORMALIZADAS			
nLF (UN)	58.9 ±18.8	56.7 ±24.9	0.33
nHF (UN)	41 ±18.8	43.2 ±24.9	0.33
PICOS DE FRECUENCIAS			
Pico VLF	0.009 ±0.005	0.017 ±0.012	0.11
Pico LF	0.055 ±0.014	0.069 ±0.036	0.35
Pico HF	0.334 ±0.041	0.275 ±0.044	0.003 ⁺⁺
EQUILIBRIO LF/HF	2.157 ±1.917	2.756 ±3.222	0.33
*Usando prueba de U de Mann-Whitney			
⁺⁺ Estadísticamente significativo			

Como se puede apreciar en la tabla 2, el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca muestra resultados similares al comparar a los sujetos con acromegalia y controles durante el clinostatismo, solo alcanzo apenas significancia estadística el pico de HF, presentándose más tardíamente en los sujetos con acromegalia.

De la misma forma, al analizar espectralmente la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante el ortostatismo, no hay diferencias entre ambos grupos, incluyendo en valores como el índice LF/HF, por lo que el equilibrio simpaticovagal es muy similar en ambos grupos de acuerdo a estos datos, y volviéndose a repetir como significativo el pico de HF, apareciendo más tardíamente en los sujetos con acromegalia.

11.0 DISCUSIÓN

En sujetos normales durante el clinostatismo, LF prevalece sobre HF, indicando una prevalencia de la actividad simpática. Al pasar del clinostatismo al ortostatismo, aparece un mecanismo de adaptación postural, que produce una disminución en la actividad vagal (HF) y un incremento adicional en la actividad simpática (LF)⁴⁵.

Es bien sabido que las complicaciones cardiovasculares incrementan la morbilidad y la mortalidad en el sujeto con acromegalia, y que es la cardiomiopatía específica de esta patológica la complicación cardiovascular que tiene mayor importancia; sin embargo otros factores como la hipertensión arterial, intolerancia a los carbohidratos y enfermedad de las arterias coronarias pueden influir en la progresión de la cardiomiopatía acromegálica, pero es posible que otros factores estén involucrados.

En este estudio se evaluó la función del sistema nervio autónomo y su posible afectación, lo cual significaría un nuevo factor de riesgo cardiovascular, como ya ha sido ampliamente reportado en sujetos con diabetes mellitus.

Los datos resultado del estudio, muestran que el perfil autonómico en lo que respecta a valores de presión arterial y variabilidad de la frecuencia cardiaca son muy similares en sujetos con acromegalia y sujetos sanos. Solamente fue de importancia, que el pico de HF se presenta en forma más tardía en sujetos con acromegalia, tanto en clinostatismo como al ponerse de pie. Esto llama la atención, pues en el único estudio que existe hasta el momento sobre evaluación de la función autonómica en acromegálicos, se mostro que existe un aumento del tono vagal, dado que no se atenuaba la actividad vagal al pasar de clinostatismo a ortostatismo; estos datos no pudimos nosotros corroborarlos, pero si fue evidente que el pico de HF fue más tardío en pacientes con acromegalia que en sujetos control. Una posible explicación respecto a la falta de correlación en el estudio previo, es el pequeño tamaño de la muestra que nosotros evaluamos, comparada con el de dicho

estudio que fue de 20 pacientes acromegalicos, 10 controlados y 10 sin control adecuado de la enfermedad. Otro posible sesgo es el hecho de que varios de los pacientes dentro del grupo control, mostraron índices de LF/HF en rangos anormales, por lo que este sesgo de selección pudo afectar el hecho de que los pacientes con acromegalia también mostraban índices LF/HF anormales, pero que al momento de buscar diferencias entre ambos grupos, estas no existieran.

12.0 CONCLUSIONES

Los pacientes con acromegalia presentan una variabilidad de la frecuencia cardiaca analizada por poder espectral en el dominio de frecuencias similar a los pacientes sanos que no tienen esa enfermedad, esto tanto en clinostatismo como en ortostatismo. Solamente es diferente el tiempo pico en que aparece HF, ya que es de aparición más tardía en los pacientes con acromegalia al compararse con los sujetos sanos. Cuando se calculo el equilibrio simpaticovagal (LF/HF), los resultados mostraron similitud entre acromegalicos y sujetos sanos; sin embargo el hecho de que varios de los sujetos sanos hayan resultado con índice LF/HF anormal pudo enmascarar las anomalías del índice LF/HF encontradas en los sujetos con acromegalia. Se hace necesario un tamaño de muestra mayor, y una selección de un grupo control lo más similar posible al grupo con acromegalia.

13. 0 BIBLIOGRAFIA

1. Holdaway IM & Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999; 2: 29–41.
2. Daly AF, Rixhon M, Adam C et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 4769–4775.
3. Schneider HJ, Sievers C, Saller B et al. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clinical Endocrinology* 2008; 69: 432–435.
4. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P et al. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 233–240.
5. Beck-Peccoz P, Bassetti M, Spada A et al. Glycoprotein hormone alpha-subunit response to growth hormone (GH)-releasing hormone in patients with active acromegaly. Evidence for alpha-subunit and GH coexistence in the same tumoral cell. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985; 61: 541–546.
6. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355: 2558–2573.
7. Herman V, Fagin J, Gonski R et al. Clonal origin of pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; 71: 1427–1430.
8. Vallar L, Spada A & Giannattasio G. Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature* 1987; 330: 566–568.
9. Chanson P & Salenave S. Acromegaly. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008; 3: 17.
10. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B et al. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 2035–2041.
11. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1992; 21: 597–614.
12. Danzig J. Acromegaly. *BMJ* 2007; 335: 824–825.
13. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S et al. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 4649–4655.
14. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S et al. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Annals of Internal Medicine* 2000; 133: 197–201.
15. Tagliafico A, Resmini E, Nizzo R et al. The pathology of the ulnar nerve in acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 369–373.
16. Miller A, Doll H, David J et al. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 587–593.
17. Colao A, Ferone D, Marzullo P et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 102–152.

18. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaaj Wet al. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151: 309–315.
19. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 2929–2934.
20. Jenkins PJ & Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 2935–2941.
21. Renehan AG, O'Connell J, O'Halloran D et al. Acromegaly and colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. *Hormone and Metabolic Research* 2003; 35: 712–725.
22. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 526–529.
23. Cazabat L, Souberbielle JC & Chanson P. Dynamic tests for the diagnosis and assesment of treatment efficacy in acromegaly. *Pituitary* 2008; 11: 129–139.
24. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 61–67.
25. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 4081–4086.
26. Chanson P, Timsit J, Masquet C et al. Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. *Annals of Internal Medicine* 1990; 113: 921–925.
27. Kamenicky P, Viengchareun S, Blanchard A et al. Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology* 2008; 149: 3294–3305.
28. Maison P, Demolis P, Young J et al. Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. *Clinical Endocrinology* 2000; 53: 445–451.
29. Colao A, Baldelli R, Marzullo P et al. Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 193–199.
30. Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R et al. Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly. *Clinical Endocrinology* 2001; 54: 189–195.
31. Sacca L, Cittadini A & Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocrine Reviews* 1994; 15: 555–573.
32. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 272–277.
33. Gouya H, Vignaux O, Le Roux P et al. Rapidly reversible myocardial edema in patients with acromegaly: assessment with ultrafast T2 mapping in a single-breath-hold MRI sequence. *AJR American Journal of Roentgenology* 2008; 190: 1576–1582.

34. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 5308–5313.
35. Schwartz, P. J., M. Pagani, F. Lombardi, A. Malliani, and A. M. Brown. A cardio-cardiac sympatho-vagal reflex in the cat. *Circ. Res.* 32: 215–221, 1973.
36. Montano, N., T. Gneccchi Ruscone, A. Porta, F. Lombardi, M. Pagani, and A. Malliani. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 90: 1826–1831, 1994.
37. Pagani, M., N. Montano, A. Porta, A. Malliani, F. M. Abboud, C. L. Birkett, and V. K. Somers. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 95: 1441–1448, 1997.
38. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. 1996 Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Eur Heart J.* 17:354–381.
39. Singh N, Mironov D, Armstrong PW, Ross AM, Langer A. 1996 Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. Pathophysiological and prognostic correlates. GUSTO ECG Substudy Investigators. Global utilization of streptokinase and TPA for occluded arteries. *Circulation.* 93:1388–1395
40. Kjellgren O, Gomes JA. 1993 Heart rate variability and baroreflex sensitivity in myocardial infarction. *Am Heart J.* 125:204–215.
41. Lombardi F, Mortara A. 1998 Heart rate variability and cardiac failure. *Heart.* 80:213–214.
42. Fleisher LA, Frank SM, Sessler DI, Cheng C, Matsukawa T, Vannier CA. 1996 Thermoregulation and heart rate variability. *Clin Sci.* 90:97–103.
43. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. 1998 Mechanisms underlying very low frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation.* 98:547–555.
44. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al. 1997 Chemoreceptor dependence of very low frequency rhythms in advanced chronic heart failure. *Am J Physiol.* 272:H438–H447.
45. Pagani M 2000 Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab* 13:341–346.