



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

## “FUNCIÓN CARDIACA EN ACROMEGALIA Y SU ASOCIACIÓN CON EL BNP”

**TESIS DE POSTGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALIDAD EN  
**MEDICINA INTERNA**  
PRESENTA:  
**LUIS EDUARDO GARCÍA GONZÁLEZ**

ASESOR: DRA. MARÍA DE JESÚS FERNÁNDEZ MUÑOZ



MEXICO, D.F.

FEBRERO 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



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.



## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: **3 SUROESTE**

Unidad de adscripción: **HE CMN SXXI**

**Autor:**

Apellido:

Paterno: **GARCÍA**

Materno: **GONZÁLEZ**

Nombre: **LUIS EDUARDO**

Matrícula: 99384783

Especialidad: Medicina Interna

Fecha Grad. 28/02/09

**Asesor:**

Apellido:

Paterno: **FERNANDEZ**

Materno: **MUÑOZ**

Nombre: **MARIA DE JESÚS**

Especialidad: Médico Cardiólogo

### Resumen:

**Introducción:** La acromegalia es un desorden del crecimiento somático por aumento de los niveles de la hormona de crecimiento (GH)<sup>1,2</sup>. Se ha demostrado una relación entre esta y cardiomiopatía específica en el humano. En acromegalia no se han identificado reportes sobre insuficiencia cardiaca diastólica (ICD) en la población mexicana. El péptido natriurético cerebral (BNP) es una neurohormona secretada por los ventrículos cardíacos y se ha reportado que la elevación de este péptido refleja alteraciones estructurales y funcionales de los mismos<sup>12</sup>. En la acromegalia debido a la inhibición de este péptido por la GH se esperan valores menores comparados a pacientes sanos<sup>16</sup>. La disfunción diastólica puede afectar los parámetros sistólicos durante el ejercicio, comprobado por estudios de medicina nuclear en 73% de los pacientes. El Doppler tisular es un método que permite medir las velocidades de contracción y relajación de segmentos de miocardio con mayor sensibilidad para la disfunción diastólica que el Doppler de flujo transvalvular.<sup>3,4,7, 23, 24, 25</sup>

**Objetivo:** Determinar la asociación entre la disfunción diastólica y niveles de BNP de pacientes con acromegalia.

**Material y métodos:** Mediante un estudio prospectivo, parcial y transversal en pacientes con acromegalia enviados a la consulta externa de cardiología del hospital de especialidades del centro médico siglo XXI se investigaron diferentes variables con ECOTT en reposo y con prueba de esfuerzo, así como toma de muestra de sangre para determinación de BNP. El ECOTT se realizó en reposo en modos 2D, M, Doppler continuo y de onda pulsada y tisular para la medición de FEVI, ondas E y A, índice E/A, Ev, Av y Sv. Posteriormente se realizó prueba de esfuerzo con protocolo de bruce, midiendo función ventricular izquierda y Doppler tisular con máximo esfuerzo. Por último se realizaron análisis de resultados para la interpretación de los mismos comparando los resultados con los controles sanos en quienes se realizaron las mismas mediciones.

**Resultados:** En un periodo de 7 meses se obtuvo una muestra de 52 pacientes, 38 con diagnóstico de acromegalia y 14 casos control. En el grupo de estudio el 63.2% eran mujeres y 36.8% hombres. El promedio de edad se encontró en 48.14 ±11.96. En este grupo el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y neumopatía se presentó en 42.4%, 44.7% y 2.6%. En el grupo control el 35.7% eran mujeres y un 64.3% hombres. El promedio de edad se encontró en 41.86 ±10.04. En cuanto a comorbilidad por hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus se presentaron en 21.4% y 14.3%. Existe diferencia en las proporciones en cuanto a sexo entre ambos grupos; en cuanto a las variables de edad y diagnóstico de HAS no se encontró diferencia significativa por medio de la prueba  $\chi^2$  para variables cualitativas y T de Student para variables numéricas, mientras que en la presencia de DM2 la diferencia fue significativa. No se encontró diferencia significativa entre los grupos para las variables de FEVI en reposo, FEVI postesfuerzo, Onda S en reposo, porcentaje de incremento de la onda S y FEVI postesfuerzo mediante comparación de medias por T de Student. Sin embargo en la onda S postesfuerzo presentó una diferencia significativa mediante la misma prueba con un valor de < 0.025.

**Conclusiones:** La función sistólica en reposo se encuentra conservada en el 100% de los pacientes estudiados. La función diastólica en acromegalia se encuentra anormal en el 95% de los casos. Se demostró alteración estructural en un 95% de los casos de acromegalia. Finalmente se obtuvo un valor significativamente menor de la onda S por DT en los pacientes con acromegalia lo que sugiere una pobre reserva de la función sistólica al esfuerzo, a pesar de que en reposo la función fue considerada normal.

### Palabras clave:

1) Acromegalia

2) disfunción diastólica

3) BNP

Págs. 24 Ilus. 2

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el jefe de educación de investigación médica)

Tipo de investigación: \_\_\_\_\_

Tipo de diseño: \_\_\_\_\_

Tipo de estudio: \_\_\_\_\_

---

**Dra. Diana G. Ménez Díaz**  
**Jefe de División e Investigación en Salud**  
**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI**

---

**Dr. Haiko Nellen Hummel**  
**Profesor titular del curso**  
**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI**

---

**Dra. María de Jesús Fernández Muñoz**  
**Médico Adscrito al servicio de Cardiología**  
**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI**  
**Tutor de Tesis**

## **DEDICATORIAS**

A mis padres quienes siempre han creído en mí y  
han sido el mejor ejemplo a seguir

A la Dra. Fernández por su apoyo y energía así como por su  
compromiso con la continua mejora del ser humano

## **AGRADECIMIENTOS ESPECIALES**

Al Dr. Moisés Mercado Atri Jefe de departamento de endocrinología del hospital de especialidades CMNSXXI

Dr. Oscar Orihuela Rodríguez Médico adscrito al departamento de Cardiología del hospital de especialidades CMNSXXI

Dr. David Ernesto García Rubí Jefe de departamento de Cardiología del hospital de especialidades CMNSXXI

Técnico Salvador Martínez Riverol del servicio de electrocardiograma y prueba de esfuerzo del hospital de especialidades CMNSXXI

Técnico Minerva Zavala del servicio de electrocardiograma y prueba de esfuerzo del hospital de especialidades CMNSXXI

Enfermero Fernando Sánchez de la consulta externa de cardiología del hospital de especialidades CMNSXXI

## ÍNDICE

Datos de identificación.....	8
Resumen.....	9
Antecedentes.....	10
Justificación y planteamiento del problema.....	16
Hipótesis.....	16
Objetivo.....	16
Material y métodos.....	17
Resultados.....	23
Conclusión.....	23
Discusión.....	23
Referencias bibliográficas.....	25
Anexos.....	27



## FUNCIÓN CARDIACA EN ACROMEGALIA Y SU ASOCIACIÓN CON PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B

### RESUMEN

**Introducción:** La acromegalia es un desorden del crecimiento somático por aumento de los niveles de la hormona de crecimiento (GH)<sup>1,2</sup>. Se ha demostrado una relación entre esta y cardiomiopatía específica en el humano. En acromegalia no se han identificado reportes sobre insuficiencia cardiaca diastólica (ICD) en la población mexicana. El péptido natriurético cerebral (BNP) es una neurohormona secretada por los ventrículos cardiacos y se ha reportado que la elevación de este péptido refleja alteraciones estructurales y funcionales de los mismos<sup>12</sup>. En la acromegalia debido a la inhibición de este péptido por la GH se esperan valores menores comparados a pacientes sanos<sup>16</sup>. La disfunción diastólica puede afectar los parámetros sistólicos durante el ejercicio, comprobado por estudios de medicina nuclear en 73% de los pacientes. El Doppler tisular es un método que permite medir las velocidades de contracción y relajación de segmentos de miocardio con mayor sensibilidad para la disfunción diastólica que el Doppler de flujo transvalvular.<sup>3,4,7, 23, 24, 25</sup>

**Objetivo:** Determinar la asociación entre la disfunción diastólica y niveles de BNP de pacientes con acromegalia.

**Material y métodos:** Mediante un estudio prospectivo, parcial y transversal en pacientes con acromegalia enviados a la consulta externa de cardiología del hospital de especialidades del centro médico siglo XXI se investigaron diferentes variables con ECOTT en reposo y con prueba de esfuerzo, así como toma de muestra de sangre para determinación de BNP. El ECOTT se realizó en reposo en modos 2D, M, Doppler continuo y de onda pulsada y tisular para la medición de FEVI, ondas E y A, índice E/A, Ev, Av y Sv. Posteriormente se realizó prueba de esfuerzo con protocolo de bruce, midiendo función ventricular izquierda y Doppler tisular con máximo esfuerzo. Por último se realizaron análisis de resultados para la interpretación de los mismos comparando los resultados con los controles sanos en quienes se realizaron las mismas mediciones.

**Resultados:** En un periodo de 7 meses se obtuvo una muestra de 52 pacientes, 38 con diagnóstico de acromegalia y 14 casos control. En el grupo de estudio el 63.2% eran mujeres y 36.8% hombres. El promedio de edad se encontró en  $48.14 \pm 11.96$ . En este grupo el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y neumopatía se presentó en 42.4%, 44.7% y 2.6%. En el grupo control el 35.7% eran mujeres y un 64.3% hombres. El promedio de edad se encontró en  $41.86 \pm 10.04$ . En cuanto a comorbilidad por hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus se presentaron en 21.4% y 14.3%. Existe diferencia en las proporciones en cuanto a sexo entre ambos grupos; en cuanto a las variables de edad y diagnóstico de HAS no se encontró diferencia significativa por medio de la prueba  $\chi^2$  para variables cualitativas y T de Student para variables numéricas, mientras que en la presencia de DM2 la diferencia fue significativa. No se encontró diferencia significativa entre los grupos para las variables de FEVI en reposo, FEVI postesfuerzo, Onda S en reposo, porcentaje de incremento de la onda S y FEVI postesfuerzo mediante comparación de medias por T de Student. Sin embargo en la onda S postesfuerzo presentó una diferencia significativa mediante la misma prueba con un valor de  $< 0.025$ .

**Conclusiones:** La función sistólica en reposo se encuentra conservada en el 100% de los pacientes estudiados. La función diastólica en acromegalia se encuentra anormal en el 95% de los casos. Se demostró alteración estructural en un 95% de los casos de acromegalia. Finalmente se obtuvo un valor significativamente menor de la onda S por DT en los pacientes con acromegalia lo que sugiere una pobre reserva de la función sistólica al esfuerzo, a pesar de que en reposo la función fue considerada normal.

**Palabras clave:** Acromegalia, disfunción diastólica, BNP, Doppler tisular

## ANTECEDENTES

La acromegalia se define como un desorden del crecimiento somático por aumento de los niveles de la hormona de crecimiento (GH) y su mediador el factor de crecimiento similar a insulina IGF-I, provocado en por lo menos 95% de los pacientes por un adenoma pituitario secretor de GH. Según cifras de estudios en Europa occidental la acromegalia tiene una prevalencia de 38 a 69 casos por millón y una incidencia anual de 3 a 4 nuevos casos por millón, calculando 1000 nuevos casos al año en estados unidos.<sup>1,2,3</sup> No contamos con cifras para México.

Antes de la introducción del tratamiento efectivo para acromegalia el 80% de los pacientes fallecían antes de los 60 años de edad por enfermedad cardiovascular; con un riesgo de mortalidad por cualquier causa calculado de 2-3 veces mayor que la población general, siendo las causas principales enfermedad vascular y respiratoria, resultando en una expectativa de vida 10 años menor<sup>4,5,6</sup>. En un meta-análisis reciente Dekkers et al cuestionan la validez de los reportes de mortalidad aumentada en acromegalia por estar basado en estudios con un número reducido de pacientes, encontrando un aumento de la mortalidad por todas la causas aun después de la resección transesfenoidal en comparación con la mortalidad general<sup>2</sup>.

Se ha demostrado una relación entre el eje GH/IGF-I y cardiomiopatía específica en el humano, además de otras alteraciones metabólicas y de sobrecarga de volumen como la hipertensión arterial (HAS); por aumento de volumen plasmático (activación de canales de sodio en túbulos distales renales e inhibición de péptido natriurético atrial y tipo B) con efectos en el crecimiento de las células cardiacas; diabetes mellitus (DM) y dislipidemia con el riesgo cardiovascular que implican, encontrando una prevalencia de HAS del 15 a 50%; aterosclerosis 10% y DM de 19 a 56% en diferentes series, con una frecuencia del 10-20% de falla cardiaca congestiva<sup>4,5,7</sup>. Sin embargo no todos los efectos de GH están mediados por IGF por lo que se considera a la primera como mejor indicador de desenlace a largo plazo. Se ha definido que niveles menores de 5mU/L (aprox. 2 ng/ml) confiere un riesgo de mortalidad igual al de la población general<sup>4,8</sup>.

Como principal mecanismo de esta cardiomiopatía se ha identificado la fibrosis intersticial con alteración de la arquitectura, función miocárdica y valvular, sugiriendo algunos estudios se debe a un aumento en la apoptosis de los miocitos alrededor de 450 veces y a diferencia del resto de las cardiomiopatías hipertróficas, se inicia en ausencia de estrés de la pared<sup>3,4</sup>. Se ha descrito tres fases de esta cardiomiopatía la primera caracterizada por un ventrículo izquierdo hiperdinámico, contractilidad aumentada y gasto cardiaco alto; segunda fase con hipertrofia ventricular izquierda, anormalidades de llenado en diástole en reposo (disfunción diastólica [DD]) y función cardiaca disminuida al esfuerzo físico; tercera fase con enfermedad valvular, insuficiencia sistólica y diastólica (Insuficiencia cardiaca sistólica ICS e insuficiencia cardiaca diastólica ICD) con bajo gasto incluso al reposo hasta la falla cardiaca congestiva.<sup>3,8</sup>

La hipertrofia concéntrica principalmente de VI es la característica más común, con la medición de la masa de VI ajustada a volumen corporal siendo uno de los parámetros más importantes<sup>8</sup>, esta alteración se puede encontrar en 20% de pacientes jóvenes (< 30 años de edad) normotensos con acromegalia; con Ecocardiograma transtorácico (ECOTT) se puede encontrar en 54% de pacientes < de 40 años con duración de la enfermedad de 4-7 años y en 72% de pacientes entre 41-60 años con duración de 5-15 años<sup>4</sup>. La alteración más temprana es la disfunción diastólica y las cavidades rara vez se encuentran dilatadas.

Las anormalidades valvulares se han descrito tanto en pacientes con acromegalia activa como en pacientes controlados con tratamiento medico, en una serie publicada por Mercurio et al de 18 pacientes se encontraron prolapso mitral en 3 pacientes, insuficiencia mitral leve en 1 y moderada en 4, dilatación de Aurícula Izquierda (AI) en 7, abombamiento de tabique interauricular (TIA) en 4, dilatación biatrial en 1, ectasia de anillo aórtico leve en 4, Insuficiencia aórtica leve (IAo) en 1 sin ectasia de anillo aórtico y presión sistólica de ventrículo derecho (VD) levemente aumentada en 3. También la presencia de arritmias en 41% de pacientes (extrasístoles, fibrilación auricular paroxística, taquicardia supraventricular paroxística, síndrome del seno enfermo, taquicardia ventricular y bloqueos de rama), por daño inflamatorio y degenerativo a nodos sinoatrial y AV con riesgo de muerte súbita, reportándose porcentajes de 48, 56% de pacientes con potenciales

## **JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Aunque la acromegalia puede considerarse como una enfermedad poco frecuente, en el Hospital de especialidades del centro médico siglo XXI (HECMSXXI) como tercer nivel y centro de referencia, se cuenta con un grupo grande de esta población en el servicio de endocrinología, mismos que son enviados de forma rutinaria al servicio de cardiología para valoración y realización de ECOTT.

Existen numerosos estudios sobre cardiomiopatía por acromegalia y sus características en ecografía, por ser un estudio no invasivo que provee de información aunque indirecta pero útil. También se ha estudiado la disfunción diastólica en estos pacientes y los efectos de un tratamiento efectivo, sin embargo no encontramos información sobre la insuficiencia cardíaca diastólica en esta población. Encontramos en la literatura una alta prevalencia de disfunción sistólica durante el ejercicio, lo que nos proporciona información valiosa sobre el pronóstico de la función cardíaca en esta enfermedad, por lo que es importante evaluar a esta población en fases tempranas. El BNP es uno de los marcadores de disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca temprana más usados para el diagnóstico e incluso para el pronóstico, en el caso de la enfermedad en estudio está demostrado también un efecto inhibitor de la GH sobre este marcador con pocos trabajos que estudien esta relación. En México no hay estudios sobre esto o por lo menos no publicados y como centro de alta especialidad se debe iniciar con un registro de las características de estos pacientes que servirán como base para estudios a realizar en un futuro. El propósito del estudio es determinar la frecuencia de disfunción e insuficiencia cardíaca diastólica, los efectos sobre la función sistólica al esfuerzo de estos pacientes y la relación del BNP con la acromegalia y la disfunción diastólica.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la asociación entre la acromegalia y disfunción cardíaca y el nivel de BNP sérico?

### **PREGUNTAS ESPECÍFICAS**

¿Cuál es la asociación entre la acromegalia y la disfunción sistólica durante el ejercicio?

¿Cuál es la asociación entre la acromegalia y la disfunción diastólica?

¿Cuál es la relación entre el BNP y disfunción diastólica?

retardados comparado con 12 % en controles, por lo que se ha sugerido su uso como marcador temprano de remodelación cardíaca; también se ha reportado disfunción endotelial, sin embargo los reportes son variables con una prevalencia de 3 y 37%,<sup>3,4,7,8</sup>.

La reducción de GH a concentraciones menores de 7.5 mU/L e inhibición de niveles de IGF disminuyen el riesgo cardiovascular. Otras formas de medir la respuesta a tratamiento es la supresión de GH con prueba de tolerancia a la glucosa con cifras < 2 ng/ml considerada como meta. Con tratamiento quirúrgico efectivo se puede observar disminución de la masa de VI y mejoría de la función diastólica, así como de la fracción de eyección de VI. Con los análogos de la somatostatina también se observa una pronta disminución de la masa cardíaca y mejoría del llenado diastólico (6-12 meses y en algunos reportes hasta en 3 meses), incluso en pacientes con "insuficiencia cardíaca congestiva"<sup>4,8</sup>, también se reporta que hasta un 50% de los pacientes recuperan la masa del VI (LVMi) a la normal. La mayoría de los estudios son de corta duración y los valores de corte para GH no son uniformes.

El síndrome clínico de la insuficiencia cardíaca comúnmente está asociado a la disfunción sistólica, con disminución de la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (FEVI), sin embargo de 30 a 40% de los casos presenta FEVI normal o ligeramente reducida<sup>9</sup>

Se ha denominado como insuficiencia cardíaca diastólica (ICD) a estos casos con insuficiencia cardíaca y función ventricular izquierda sistólica normal. Este término fue introducido por Kessler<sup>10</sup> en 1988 y posteriormente Zile y colaboradores describieron un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca caracterizada por la presencia de remodelación concéntrica, volumen diastólico normal, y anormalidades en las propiedades diastólicas del VI incluyendo una fase de relajación activa lenta y retrasada<sup>11</sup>.

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca diastólica (ICD) se realiza principalmente mediante cuadro clínico de falla cardíaca (disnea de esfuerzo, disnea paroxística nocturna (DPN), edema de extremidades inferiores) y FEVI normal > 50%<sup>12</sup>. La prevalencia reportada está entre el 30-50% del total de los casos de IC, una mortalidad anual entre el 5-8%, la mitad que en la IC y cuatro veces mayor a la de pacientes sanos de la misma edad<sup>13,14</sup>. En acromegalia no se han identificado reportes sobre este problema en la población mexicana.

El péptido natriurético cerebral (BNP) es una neurohormona secretada específicamente por los ventrículos cardíacos y se ha reportado que la elevación de este péptido refleja alteraciones estructurales y funcionales de los mismos, con un valor predictivo positivo de 10 a 20%<sup>12</sup>. Es una de las herramientas usadas para el diagnóstico de la IC, siempre en el contexto de un cuadro clínico sugestivo. En el estudio "Breathing Not Properly" BNP se determinó que para un nivel > 100 ng/ml corresponde una exactitud diagnóstica del 81%, sensibilidad 90%, especificidad 76%, valor predictivo positivo 79%, valor predictivo negativo 89%. Niveles >500 ng/ml indican una probabilidad del 95% para falla cardíaca<sup>15</sup>. Este mismo se encuentra elevado en la ICD e incluso en aquellos con disfunción diastólica con función sistólica normal<sup>12</sup>. En la acromegalia debido a la inhibición de este péptido por la GH se esperan valores menores comparados a pacientes sanos, reportando un estudio de 10 pacientes niveles menores de Pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) que aumentan hasta cuatro veces su valor con tratamiento<sup>16</sup>.

El ecocardiograma nos puede dar una medida indirecta de las presiones en las cavidades cardíacas, por lo que se han usado para el diagnóstico de la ICD en diferentes estudios, como se explica con detalle mas adelante. La ICD aguda se presenta comúnmente como congestión pulmonar, sobre todo en pacientes ancianos, generalmente iniciado por factores agravantes que llevan al aumento de presiones de llenado, sugiriendo que en estos pacientes que cursan con alteraciones en la presión coloidosmótica del plasma, el BNP puede ser útil como marcador de falla cardíaca, encontrando pacientes con datos clínicos de falla cardíaca, sin evidencia ecocardiográfica de aumento de presiones de llenado pero con este marcador elevado > 300 pg/ml; proponiéndose este valor de corte para la asociación con IC<sup>17</sup>.

Los pacientes con ICD habitualmente presentan una alta incidencia de hipertrofia del VI, es decir una masa del VI  $\geq 125 \text{ gr/m}^2$  y/o remodelación concéntrica <sup>11, 18</sup>

Se ha descrito en estudios epidemiológicos que la ICD tiene mayor prevalencia en pacientes de edad avanzada, hipertensos y en el género femenino; por el contrario, la cardiopatía isquémica es mas frecuente entre los pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica. <sup>13</sup>

El término disfunción diastólica se refiere a la inhabilidad de las miofibrillas de volver rápida y completamente a su longitud de reposo, el ventrículo izquierdo es incapaz de recibir la sangre a presiones normales y el llenado ventricular es lento e incompleto a menos que se eleve la presión de la AI <sup>18</sup>.

La disfunción diastólica se estudia al examinar las medidas de la relajación activa y de la rigidez pasiva. Las anomalías en la función diastólica pueden ocurrir en presencia o ausencia del síndrome clínico de insuficiencia cardiaca y con propiedades sistólicas normales o anormales. Por la tanto la disfunción diastólica describe una propiedad anormal del corazón, no un síndrome clínico. La identificación de estas anomalías puede ser útil clínicamente para prevenir el desarrollo a largo plazo del síndrome de insuficiencia cardiaca.

### **FISIOLOGIA DE LA FUNCION DIASTOLICA**

La función diastólica normal permite un adecuado llenado de los ventrículos durante el reposo y el ejercicio manteniendo las presiones diastólicas normales. Un adecuado llenado diastólico asegura un volumen latido normal <sup>19</sup>. A través del flujo transmitral se pueden valorar estos eventos y se pueden dividir en 4 períodos de acuerdo al esquema original del ciclo cardiaco: <sup>13, 19, 20</sup>

1. Período de relajación isovolumétrica.
2. Período de llenado rápido
3. Período de llenado lento (Diástasis)
4. Sístole auricular

La función diastólica normal está determinada por toda una serie de factores, tales como: la relajación del miocardio, el llenado ventricular, las propiedades elásticas del miocardio.

### **EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA**

El cateterismo cardiaco con la medición de las presiones y volúmenes intracavitarios es considerado el estándar de oro para la función diastólica, sin embargo es un estudio invasivo y de alto riesgo <sup>14</sup>. La evaluación no invasiva de la función diastólica a través del ecocardiograma Doppler (ECO Doppler) incluyendo un análisis detallado de diferentes variables que incluyen la medición del flujo transmitral, venas pulmonares y la determinación de los patrones de llenado ventricular. <sup>21, 22</sup>

Al medir la velocidad de flujo transmitral, que corresponde al paso de sangre de la aurícula al ventrículo, durante la fase de llenado se obtiene una curva bifásica con una onda E (Early en Inglés) que constituye el flujo diastólico temprano y una onda A (Auricular) que refleja el flujo a partir de la contracción auricular. Estas velocidades son utilizadas para evaluar el llenado ventricular, ya que reflejan las presiones a través de la válvula AV. Otro parámetro a medir es el TD (tiempo de desaceleración de la onda E) que corresponde al periodo del llenado ventricular pasivo y representa tanto la distensibilidad ventricular como el gradiente de presión transmitral. El tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) va del cierre de la válvula aórtica a la apertura de la válvula mitral que corresponde al periodo inicial de relajación el cual es un proceso activo que disminuye la presión tras el final de la contracción <sup>9, 18</sup>.

El análisis de las velocidades de flujo venoso pulmonar complementa la evaluación del patrón de velocidad del flujo mitral, sin embargo técnicamente es difícil con resultados de poca confiabilidad por lo que es preferible evaluar el Doppler tisular para fortalecer la evaluación de la función diastólica.

## **PATRONES DE LLENADO (ver figura 1):**

### **Patrón llenado normal**

Los índices de relajación y distensibilidad cambian con el envejecimiento por lo que se esperan diferentes patrones de llenado diastólico para diferentes grupos de edad.

La edad es un factor determinante para la velocidad del flujo transmitral en la población normal y puede ser un factor de confusión al comparar pacientes de diferentes grupos de edad.

La patogénesis de las alteraciones en las propiedades diastólicas del corazón es compleja e incluso hasta la actualidad no se ha comprendido completamente. Por lo tanto, para determinar la función diastólica como normal o anormal en relación a las mediciones ecocardiográficas realizadas, los valores se deben ajustar de acuerdo a la década de la vida correspondiente para cada paciente, las características de descripción están en la tabla 1.

**Tabla 1.**  
**VELOCIDADES DEL FLUJO DE LLENADO MITRAL Y PARAMETROS DIASTOLICOS EN SUJETOS NORMALES DE ACUERDO A LA DÉCADA DE LA VIDA <sup>19</sup>.**

<b>VARIABLE</b>	<b>3ra (n=23)</b>	<b>4ta (n=20)</b>	<b>5ta (n=18)</b>	<b>6ta (n=20)</b>	<b>7ma (n=21)</b>	<b>&gt;8va (n=8)</b>
Pico E (cm/s)	75 ±12	67 ±14	72 ±14	62 ±10	62 ±13	64 ±19
Pico A (cm/s)	36 ±9	39 ±10	46 ±9	49 ±8	62 ±11	67 ±17
Índice E/A	2,2 ±0,7	1,7 ±0,4	1,6 ±0,4	1,3 ±0,2	1,0 ±0,2	1,0 ±0,4
TD (ms)	182 ±19	176 ±19	177 ±23	201 ±22	214 ±41	219 ±42
TRIV (ms)	71 ±11	79 ±8	79 ±13	88 ±18	94 ±17	86 ±15

### **Patrones de llenado anormal:**

Se clasifican en tres modalidades; alteración de la relajación, llenado restrictivo y pseudonormalizado, los cuales se detallan a continuación.

#### **Tipo I. Patrón de retardo de la relajación o relajación alterada.**

En casi todos los tipos de cardiopatías la alteración inicial del llenado diastólico es una relajación miocárdica enlentecida o alterada mas de lo esperado por el envejecimiento, como especificada en la tabla 2.

#### **Tipo II. Patrón de llenado restrictivo (o disminución en la distensibilidad)**

La fisiología restrictiva puede encontrarse en cualquier cardiopatía o combinación de anomalías que produzcan una disminución de la distensibilidad del VI y aumenten marcadamente la presión de la AI. El aumento de la presión de la AI produce una apertura precoz de la válvula mitral, acortamiento del TRIV y un mayor gradiente trasmitral inicial (velocidad de E alta).

Cuando el VI tiene alteraciones de la distensibilidad, se produce un rápido aumento de la presión diastólica temprana con una rápida igualación de las presiones del VI y de la AI y se acorta el TD.

La velocidad y duración de la onda A están acortadas porque la presión del VI aumenta más rápidamente.

Cuando la presión diastólica del VI está marcadamente aumentada puede ocurrir insuficiencia mitral diastólica durante la mesosístole o con la relajación auricular.

Se debe recalcar que la relajación miocárdica continúa estando alterada, pero queda enmascarada por una disminución de la distensibilidad del VI con un marcado aumento de la presión de la AI. Ver tabla 2.

### Tipo III. Patrón pseudonormalizado

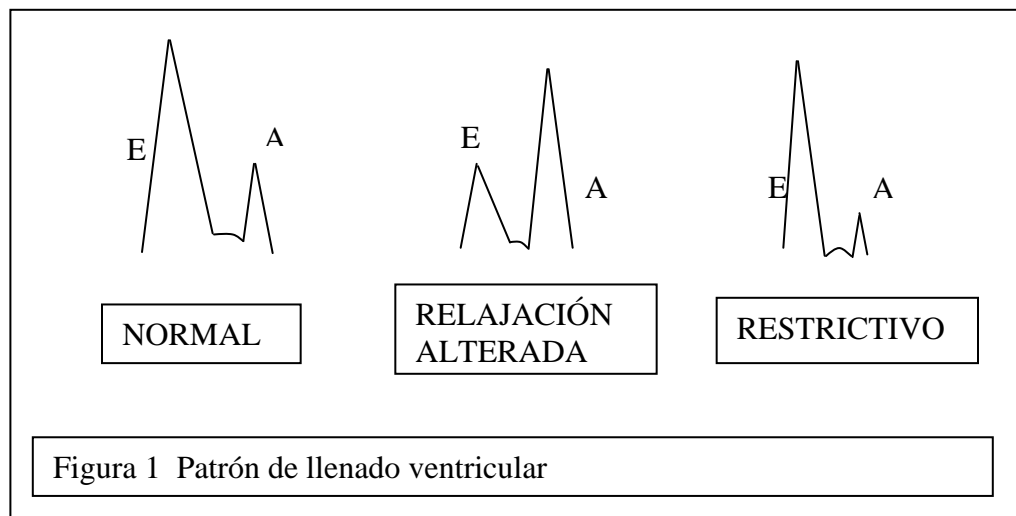
A medida que se deteriora la función diastólica se produce una forma de transición entre el patrón de llenado con alteración de la relajación hasta el llenado restrictivo.

Durante esta transición el patrón de flujo transmitral atraviesa por una fase que es parecida al patrón de llenado diastólico normal. Ello es resultado de un aumento moderado de la presión en la AI sobrepuesto a una alteración en la relajación.

Representa una etapa moderada de disfunción diastólica. Se puede distinguir un patrón pseudonormalizado de uno normal por las siguientes características:

1. En pacientes con un VI dilatado o con grosor aumentado de la pared es de esperar una relajación alterada y un índice E/A normal sugiere que está enmascarando una relajación anormal.
2. La aplicación de la Maniobra de Valsalva o administración nitroglicerina sublingual.
3. Propagación del flujo en el VI lenta, determina alteraciones de la relajación.

El cambio más temprano de la disfunción diastólica es la alteración en la relajación. La mayoría de los pacientes con restricción del llenado se encuentran sintomáticos y tienen mal pronóstico.



La disfunción diastólica provoca la recuperación incompleta de una precarga adecuada y puede afectar los parámetros sistólicos durante el ejercicio, esto comprobado por estudios de medicina nuclear en 73% de los pacientes y en 40% de los pacientes menores de 40 años de edad. En fases tempranas se puede observar por imagen doppler tisular una disfunción diastólica global al medir velocidades e intervalos de tiempo en el miocardio en determinada pared<sup>8</sup>. Los estudios de doppler tisular demuestran función diastólica de VI disminuida con masa de VI normal. En un 10% de pacientes con diagnóstico reciente de acromegalia se puede encontrar signos y síntomas de

**Tabla 2. CLASIFICACION DEL LLENADO DIASTOLICO****llenado normal**

- TD 160-240ms (puede ser menor sobre todo en personas jóvenes)
- TRIV 70-90ms; E/A 1-2
- Ausencia de alteraciones anatómicas

**TIPO I: Relajación alterada**

- TD >240ms
- TRIV >90ms
- E/A <1.0

**TIPO II: Patrón pseudonormal**

- TD 160-200ms
- TRIV <90ms; E/A 1-1,5
- Evidencia ecocardiográfica 2D de cardiopatía estructural
- Inversión del índice E/A (a <1) con la reducción de la precarga (maniobra de valsalva, sedestación, nitroglicerina SL)

**TIPO III: Llenado restrictivo**

- TD <160ms
- TRIV <70ms
- E/A >1,5
- Evidencia ecocardiográfica 2D de cardiopatía estructural
- Disminución del índice E/A (a <1) con la reducción de la precarga (maniobra de valsalva, sedestación, nitroglicerina SL)

**TIPO IV: Llenado restrictivo irreversible**

- Mismas características que el tipo III
- Cuando el patrón de llenado restrictivo es irreversible, la disfunción diastólica se convierte en Terminal

falla cardíaca caracterizado por función ventricular izquierda cercana a lo normal e índice cardiaco alto (falta de alto gasto) <sup>4</sup>.

El Doppler tisular es un método que permite medir las velocidades de contracción y relajación de segmentos de miocardio con mayor sensibilidad para la disfunción diastólica que el Doppler de flujo transvalvular. La velocidad de las paredes del miocardio en comparación al flujo sanguíneo transvalvular es menor (< 10 cm/s) y la señal Doppler de mayor amplitud (aprox. 40 decibeles). Elimina las señales de baja amplitud del flujo sanguíneo para captar solo señales de alta amplitud del movimiento de la pared. Mediante la medición de las velocidades en sístole y diástole de un volumen muestra del cursor ecocardiográfico de 3 mm en el centro de segmentos de las 6 paredes del VI (lateral, tabique posterior desde la vista apical de cuatro cámaras; anterior e inferior desde la vista apical de dos cámaras; y pared posterior y tabique anterior desde vista de eje largo longitudinal). Se obtienen tres ondas distintas: una onda positiva de velocidad sistólica (Sv), onda negativa diastólica temprana (Ev), onda negativa diastólica tardía (Av) con medición de velocidad pico de Sv y relación Ev/Av. Estas mediciones complementan a las del flujo transmitral. En los estudios revisados se han usado grupos de pacientes sanos como control para los valores "normales" los cuales se muestran en la Tabla 3 <sup>3,4,7, 23, 24, 25</sup>

**TABLA 3. VALORES ENCONTRADOS EN DOPPLER TISULAR DE ONDA PULSADA EN PACIENTES CON ACROMEGALIA E INDIVIDUOS NORMALES. *Sustraído de referencia 9.***

<b>Pared lateral basal</b>	<b>Acromegalia</b>	<b>Individuos normales</b>
Sv (cm/s)	8.0 ± 1.7	10.3 ± 1.8
Ev (cm/s)	- 8.3 ± 2.1	- 14.8 ± 3.5
Av (cm/s)	- 11.5 ± 2.6	- 6.8 ± 1.6
Índice Ev/Av	0.7 ± 0.3	2.3 ± 0.9
IVRTs (ms)	104 ± 10.3	71.7 ± 13.5



## **HIPOTESIS GENERAL**

Existe asociación entre acromegalia y alteración de la función cardiaca en un 50% de los pacientes, y asociación de la disfunción cardiaca con elevación del BNP en un 30%.

## **HIPOTESIS ESPECÍFICAS**

Existe asociación entre acromegalia y disfunción sistólica en un 30% de los pacientes.

Existe asociación entre acromegalia y disfunción diastólica en un 30% de los pacientes.

Existe asociación entre elevación de BNP y disfunción diastólica en un 30% de los pacientes

## **OBJETIVO.**

Determinar la asociación entre la acromegalia y la disfunción cardiaca sistólica y diastólica

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- a. Determinar la asociación entre la acromegalia y la disfunción sistólica en el ejercicio.
- b. Determinar la asociación entre la acromegalia y la disfunción diastólica.
- c. Determinar la relación entre el nivel de BNP y la disfunción diastólica.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

**ESTUDIO PROSPECTIVO, TRANSVERSAL, COMPARATIVO**

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes con diagnóstico de acromegalia de la consulta externa del servicio de endocrinología del hospital de especialidades del centro médico siglo XXI (HECMNSXXI) del IMSS, enviados a al servicio de cardiología del mismo hospital. Como grupo control se usaran pacientes sanos referidos a la CE de cardiología en quienes no se encuentre patología cardíaca evidente.

### **VARIABLES DE ESTUDIO**

#### **DEFINICIÓN DE VARIABLES:**

#### **VARIABLE INDEPENDIENTE**

##### **ACROMEGALIA**

*CONCEPTUAL:* Desorden caracterizado por sobreproducción autónoma de GH por un adenoma hipofisario productor de GH. El diagnóstico se realiza con datos clínicos como crecimiento acral y de tejidos blandos, alteraciones del campo visual, alteraciones pulmonares, cardiovasculares y metabólicas; tumoración o crecimiento de hipófisis anterior y concentración > 10 ng/ml de GH en ayuno no suprimida posterior a una carga de glucosa (> o = 2 ng/ml) <sup>1,2</sup>.

*OPERACIONAL:* pacientes con diagnóstico de acromegalia por el servicio de endocrinología del HECMNSXXI enviados a la consulta externa de cardiología del mismo hospital.

*TIPO DE VARIABLE:* nominal dicotómica

#### **VARIABLE DE ATRIBUTO**

##### **EDAD**

*CONCEPTUAL:* Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento de un ser vivo.

*OPERACIONAL:* Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante interrogatorio.

##### **SEXO**

*CONCEPTUAL:* Género femenino o masculino

*OPERACIONAL:* Se considerará femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente.

#### **VARIABLE DEPENDIENTE**

##### **FUNCIÓN SISTÓLICA:**

*CONCEPTUAL:* Capacidad contráctil del miocardio para el vaciado de los ventrículos logrando una fracción de eyección > 50% <sup>7</sup>.

*OPERACIONAL:* Mediante ECOTT 2D, modo M y Doppler tisular con medición de FEVI y Sv.

*TIPO DE VARIABLE:* FEVI= Cuantitativa de razón Sv = Cuantitativa continua

##### **INSUFICIENCIA CARDIACA DIASTOLICA**

##### **FUNCIÓN DIASTÓLICA:**

*CONCEPTUAL:* Habilidad de las miofibrillas de volver rápida y completamente a su longitud de reposo. Con capacidad del ventrículo izquierdo de recibir la sangre a presiones normales.

*OPERACIONAL:* Mediante ECOTT Doppler de onda pulsada y Doppler tisular se valorará la función diastólica con medición de ondas E y A, E/A, TDE y TRVI en Doppler convencional y de ondas Ev y Av en tisular.

*TIPO DE VARIABLE:* FEVI= Cuantitativa de razón Sv = Cuantitativa continua

##### **DISFUNCIÓN DIASTÓLICA**

**CONCEPTUAL:** Inhabilidad de las miofibrillas de volver rápida y completamente a su longitud de reposo. El ventrículo izquierdo es incapaz de recibir la sangre a presiones normales y el llenado ventricular es lento e incompleto a menos que se eleve la presión de la AI.

**OPERACIONAL:** Valoración por ecocardiograma Doppler tisular de la pared basal lateral de VI y Doppler de onda pulsada del flujo transmitral con determinación de los patrones de llenado ventricular tabla 2.

**TIPO DE VARIABLE:** Cualitativa, nominal dicotómica.

#### FLUJO TRANSMITRAL:

Conceptual: flujo sanguíneo que pasa a través de válvula mitral durante la fase diastólica del ciclo cardiaco (llenado ventricular izquierdo). Se valora por ecocardiografía Doppler por onda pulsada obteniendo una curva bifásica con una onda E (flujo diastólico temprano) y una onda A (contracción auricular) que reflejan las presiones de llenado ventricular a través de la válvula AV, además se obtiene el TRIV que corresponde al tiempo entre el cierre de la aorta y la apertura de la mitral, así como el tiempo de desaceleración de la onda E medido por la pendiente entre el pico de la onda y la línea basal<sup>19</sup>. Todas estas mediciones se usan para valorar la función diastólica.

**OPERACIONAL:** Se determinara mediante ecocardiografía Doppler de onda pulsada las velocidades pico de la onda E, el tiempo de desaceleración de la onda E, velocidad pico de onda A y el TRIV.

**TIPO DE VARIABLE:** cuantitativa, continua y de razón

#### PATRÓN DE LLENADO VENTRICULAR:

**CONCEPTUAL:** Patrón de curvas obtenido al medir el flujo transmitral y la relación entre las ondas E y A; TDE y TRVI como esta descrito en los antecedentes. De los cuales se identifican cuatro de acuerdo a la tabla 2.

#### CATEGORIAS:

Normal

Retardo

Pseudonormalizado

Restrictivo

**OPERACIONAL:** Se definirá de acuerdo a las medidas obtenidas del flujo transmitral de acuerdo a la tabla 2.

**TIPO DE VARIABLE:** Categórica.

#### Sv:

**CONCEPTUAL:** Onda positiva obtenida por ecocardiografía Doppler tisular (EDT) que refleja la velocidad de movimiento de un segmento de pared ventricular seleccionada durante la sístole del mismo.

**OPERACIONAL:** Mediante EDT se obtiene velocidad de movimiento de pared lateral basal de VI durante la sístole.

**TIPO DE VARIABLE:** De razón.

#### Ev:

**CONCEPTUAL:** Onda negativa obtenida por ecocardiografía Doppler tisular que refleja la velocidad de movimiento de un segmento de pared ventricular seleccionada durante la fase temprana del llenado ventricular.

**OPERACIONAL:** Mediante EDT se obtiene velocidad de movimiento de pared lateral basal de VI durante la fase temprana de llenado ventricular.

**TIPO DE VARIABLE:** De razón.

#### Av:

**CONCEPTUAL:** Onda negativa obtenida por ecocardiografía Doppler tisular que refleja la velocidad de movimiento de un segmento de pared ventricular seleccionada durante la fase auricular del llenado ventricular.

**OPERACIONAL:** Mediante EDT se obtiene velocidad de movimiento de pared lateral basal de VI durante la fase auricular de llenado.

*TIPO DE VARIABLE:* De razón.

Ev/Av:

*CONCEPTUAL:* Relación entre la onda Ev y Av que refleja las presiones de llenado de VI.

*OPERACIONAL:* Resultado de la división entre la velocidad de Ev y la de Av.

*TIPO DE VARIABLE:* De razón.

#### INSUFICIENCIA CARDIACA

*CONCEPTUAL:* Síndrome clínico agudo o crónico con disfunción ventricular con retorno venoso normal e incapacidad para bombear suficiente sangre para cubrir las necesidades metabólicas del cuerpo con presiones de llenado normales<sup>7</sup>. El síndrome clínico incluye disnea de esfuerzo, fatiga, disnea paroxística nocturna (DPN) y edema<sup>26</sup>.

*OPERACIONAL:* Pacientes con cuadro clínico compatible con falla cardiaca y función ventricular alterada sistólica o diastólica, clasificados según la escala de clase funcional de la NYHA (anexo).

*TIPO DE VARIABLE:* Cualitativa, nominal dicotómica.

#### INSUFICIENCIA CARDIACA SISTOLICA

*CONCEPTUAL:* Cuadro clínico de insuficiencia cardiaca con FEVI < 50%<sup>7,12</sup>.

*OPERACIONAL:* Cuadro clínico de insuficiencia cardiaca mediante interrogatorio con FEVI < 50% por ECOTT.

*TIPO DE VARIABLE:* Cualitativa, nominal dicotómica.

#### INSUFICIENCIA CARDIACA DIASTOLICA

*CONCEPTUAL:* Cuadro clínico de insuficiencia cardiaca con FEVI > 50%<sup>7,12</sup>.

*OPERACIONAL:* Cuadro clínico de insuficiencia cardiaca mediante interrogatorio con FEVI > 50% por ECOTT.

*TIPO DE VARIABLE:* Cualitativa, nominal dicotómica.

#### PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B

*CONCEPTUAL:* Hormona neuroendocrina que participa en la homeostasis, producido y secretado por los ventrículos cardiacos. Aumenta el volumen urinario, la excreción de sodio por orina; produce relajación del músculo liso vascular y la inhibición de los sistemas simpático y renina-angiotensina-aldosterona; aumenta en estados de hipervolemia, función ventricular disminuida e hipertrofia ventricular.

*OPERACIONAL:* Valor reportado por el laboratorio en ng/ml.

*TIPO DE VARIABLE:* Cuantitativa de razón.

#### FUNCIÓN SISTÓLICA DURANTE EL ESFUERZO:

*CONCEPTUAL:* Capacidad de mantener la función sistólica adecuada para cubrir las necesidades del cuerpo durante el esfuerzo físico.

*OPERACIONAL:* Medición de FEVI durante esfuerzo físico que eleve la FC hasta un 75% de su valor basal.

*TIPO DE VARIABLE:* Cuantitativa de proporción

#### VARIABLES CONFUSORAS

##### NEUMOPATÍA CRÓNICA

*CONCEPTUAL:* Enfermedad pulmonar caracterizada por limitación del flujo de aire que no revierte por completo. La limitación del flujo de aire es usualmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas y gases dañinos.

*OPERACIONAL:* Se considerará portador de neumopatía crónica los pacientes quienes tengan dicho diagnóstico consignado en el expediente por síntomas clínicos y/o espirometría.

*TIPO DE VARIABLE:* Cualitativa nominal dicotómica

#### TIEMPO DE EVOLUCIÓN

**CONCEPTUAL:** Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de acromegalia a la fecha del estudio.  
**OPERACIONAL:** Tiempo transcurrido desde el diagnóstico registrado por el servicio de endocrinología a la fecha o el reportado por el paciente hecho por otro médico y confirmado por el servicio de endocrinología.

**TIPO DE VARIABLE:** Cuantitativa continua.

#### TIEMPO DE TRATAMIENTO

**CONCEPTUAL:** Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento.

**OPERACIONAL:** Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento médico o quirúrgico por el servicio de endocrinología o neurocirugía, expresado en años y meses

**TIPO DE VARIABLE:** Cuantitativa continua.

#### HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

**CONCEPTUAL:** Enfermedad caracterizada por elevación persistente de la tensión arterial > 140/90 relacionada al aumento de riesgo para infarto agudo del miocardio, evento vascular cerebral, falla cardíaca, fibrilación auricular, disección aórtica y enfermedad arterial periférica<sup>13,27</sup>.

**OPERACIONAL:** Diagnóstico reportado por el paciente y por servicio de endocrinología.

**TIPO DE VARIABLE:** Cualitativa, nominal dicotómica.

#### DIABETES MELLITUS:

**CONCEPTUAL:** Enfermedad metabólica producida por deficiencias en la cantidad o en la utilización de la insulina, lo que produce un exceso de glucosa en la sangre.

**OPERACIONAL:** Diagnóstico reportado por el paciente y por servicio de endocrinología.

**TIPO DE VARIABLE:** Cualitativa, nominal dicotómica.

#### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula de una proporción. Para un nivel de confianza de 95 % de identificar una diferencia verdadera, una diferencia esperada del 15% que corresponde a la proporción de la población que presenta la característica de interés, es decir el menor porcentaje de presentación de disfunción cardíaca en pacientes con acromegalia.

Se aplicó la siguiente fórmula:

$$N = \frac{Z^2 1-\alpha/2 P (1 - P)}{d^2}$$

$$N = \frac{1.960^2 \times 0.15 (0.85)}{0.05^2} = 3.8416 \times 0.1275 = \frac{0.489}{0.0025} = 195$$

#### CRITERIOS DE SELECCIÓN

Pacientes con diagnóstico de acromegalia de la consulta externa del servicio de endocrinología del hospital de especialidades del centro médico siglo XXI (HECMNSXXI) del IMSS.

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de 21 a 80 años de edad

Ambos géneros

Diagnóstico de acromegalia por el servicio de endocrinología con o sin tratamiento con por lo menos una medición de GH.

Pacientes con enfermedad SUBAGUDA O CRÓNICA

#### CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

Pacientes que no acepten entrar al protocolo

Pacientes con enfermedad aguda  
Pacientes sin medición de GH.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Derrame pleural  
Derrame pericárdico  
Cardiopatía congénita,  
Infarto al miocardio  
Valvulopatía reumática crítica.  
Mala ventana ecocardiográfica

#### **8.5 PROCEDIMIENTOS**

Se captaron pacientes con diagnóstico de acromegalia que acuden a la consulta externa de cardiología enviados por el servicio de endocrinología, a quienes se solicitó su participación en el estudio a través de consentimiento informado por escrito solicitando su número telefónico para localizarlos y programar estudio. Para el grupo control se usaron pacientes enviados a la CE de cardiología para valoración en quienes no se encontró patología cardíaca evidente.

Se obtuvieron datos demográficos por interrogatorio como parte de la valoración cardiológica y fueron consignadas en el expediente, tales como edad, sexo. Así también la presencia de comorbilidad (HAS, DM2, Insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica), tiempo de diagnóstico, tratamiento a la fecha, así como el inicio del mismo y sintomatología cardiovascular. Se programaron citas para realizar ECOTT en reposo y con prueba de esfuerzo, así como toma de muestra de sangre para determinación de BNP en un lapso no mayor de una semana.

Se realizó ECOTT en reposo en modos 2D, M, Doppler continuo y de onda pulsada con medición de FEVI, ondas E y A, índice E/A y posteriormente se determinó el tipo de patrón de llenado; además mediante Doppler tisular medición de las ondas Ev, Av y Sv, en la zona basal de la pared lateral del VI, tomando una muestra de 3 mm en el centro de dicho segmento, con el haz ultrasónico Doppler paralelo al movimiento de la pared tanto como sea posible en la vista de cuatro cámaras.

Se tomó muestra de sangre para determinación de BNP. Posteriormente se realizó la prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce, se vigilaron datos clínicos de insuficiencia cardíaca y se midieron función ventricular izquierda y Doppler tisular cuando el paciente llegó al máximo esfuerzo (en un término no mayor a un minuto entre el máximo esfuerzo, la colocación del paciente en decúbito dorsal y la toma de parámetros ecocardiográficos). Una vez obtenidos los resultados se realizó el análisis para la interpretación de los mismos comparándolos con controles sanos en quienes se realizaron las mismas mediciones.

#### **8.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos obtenidos del estudio se registraron en una base de datos del programa estadístico SPSS para su análisis. Los datos demográficos se presentan en medidas de dispersión y tendencia central. Las variables cualitativas se comparan para obtener las medidas de asociación propuestas en nuestra hipótesis; obteniendo r de Pierson, tau de Kendall, Ji cuadrada.

#### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio, cumple con los principios básicos de Investigación en Humanos de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y al Reglamento Nacional General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989.

Para la inclusión al estudio, el paciente declaró por escrito su consentimiento con información previa del procedimiento diagnóstico, así como de los objetivos de la realización del mismo. El negar su consentimiento, no implica ninguna repercusión en la atención médica proporcionada en ningún nivel de atención.

La prueba de esfuerzo se considera de riesgo medio que no pone en peligro la vida y al realizarse en un centro Hospitalario de tercer nivel se disminuye aún más el riesgo, ya que cuenta con las condiciones para controlar posibles urgencias y complicaciones.

La toma de sangre requerida es un procedimiento habitual de riesgo mínimo. La información obtenida de este proyecto, puede repercutir en beneficios terapéuticos y de conducta a seguir en este grupo de pacientes y en pacientes futuros en cuanto diagnóstico y tratamiento oportunos.

## RECURSOS PARA EL ESTUDIO

### RECURSOS HUMANOS:

Los pacientes fueron los referidos a la CE de cardiología y el personal médico, enfermería y técnico del servicio de cardiología del HECMNSXXI. Un médico de base del servicio de cardiología y un residente de medicina interna realizaron la valoración clínica y el ECOTT del paciente con acromegalia en la consulta externa, llenando la hoja de recolección de datos. La prueba de esfuerzo y el ECOTT posterior a esta se realizó por el investigador principal y técnicos del mismo servicio. Los datos clínicos y resultados de las pruebas fueron analizados y reportados por el investigador principal.

### RECURSOS MATERIALES:

Ecocardiógrafo con modalidades M, 2D, Doppler de onda pulsada y Doppler tisular; Phillips iE33 transductor de 35 MHz  
 Consultorios Médicos  
 Caminadora Quinton 4000,  
 Kit para determinación de BNP  
 Procesador de datos  
 Laptop Sony VAIO VGN-S350F

### RECURSOS FINANCIEROS

Los propios de la Institución y de los Investigadores

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES		2008						
		Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Recolección de información de Diciembre 2007 a enero 2008	Programado							
	Realizado							
Redacción de protocolo Enero 2008	Programado							
	Realizado							
Presentación ante el comité local de investigación del HECMNSXXI	Programado							
	Realizado							
Realización de estudios y recolección de datos de Febrero 2008 a Julio 2008	Programado							
	Realizado							
Análisis datos y revisión de resultados Agosto 2008 Presentación de la tesis Septiembre 2008	Programado							
	Realizado							

## RESULTADOS

En un periodo de 7 meses se obtuvo una muestra de 52 pacientes, 38 con diagnóstico de acromegalia y 14 casos control. Solo en un caso de acromegalia no se realizó prueba de esfuerzo por limitaciones físicas. Se excluyeron tres pacientes del grupo control por presentar alteraciones estructurales significativas.

En el grupo de estudio el 63.2% eran mujeres y 36.8% hombres. El promedio de edad se encontró en  $48.14 \pm 11.96$  y la mediana en 48, mínima de 26 y máxima de 71. El tiempo de evolución de la enfermedad en promedio fue de  $62.77 \pm 60.43$  meses, moda 18, mínima 3 y máxima 240; el 93% de los casos tuvieron tratamiento quirúrgico o se encontraban con medicamentos (octreotida o carbegolina) durante un periodo en promedio de  $55.3 \pm 62.18$  meses y moda 42; mínimo 2 y máximo 240.

En este grupo el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y neumopatía se presentó en 42.4%, 44.7% y 2.6%. En ninguno de los casos se presentó cardiopatía isquémica.

En el grupo control el 35.7% eran mujeres y un 64.3% hombres. El promedio de edad se encontró en  $41.86 \pm 10.04$  y la mediana en 45, mínima de 27 y máxima de 57. En cuanto a comorbilidad por hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus se presentaron en 21.4% y 14.3% con uno de los casos con los dos diagnósticos. Ninguno de los casos control presentaba neumopatía o cardiopatía isquémica.

Existe una diferencia evidente en las proporciones en cuanto a sexo entre ambos grupos; en cuanto a las variables de edad y diagnóstico de HAS no se encontró diferencia significativa por medio de la prueba  $\chi^2$  para variables cualitativas y T de Student para variables numéricas, mientras que en la presencia de DM2 la diferencia fue significativa (Tabla 1).

Como indicadores de función cardíaca sistólica se determinó la FEVI en reposo (FEVlr), FEVI postesfuerzo (FEVlp) Onda S en reposo y posterior a prueba de esfuerzo por Doppler tisular (Sr y Sp); así como el porcentaje de incremento de la onda S y FEVI postesfuerzo (%S y %FEVI).

No se encontró diferencia significativa entre los grupos para las variables de FEVlr, FEVlp, Sr, %S y %FEVI mediante comparación de medias por T de Student. Sin embargo en la Sp presentó una diferencia significativa mediante la misma prueba con un valor de  $< 0.025$  (Tabla 1 y grafica 1).

## DISCUSION

En este trabajo se estudiaron 38 pacientes con acromegalia para evaluar función cardíaca sistólica y diastólica comparándolos con un grupo control de 14 pacientes sin acromegalia. Desafortunadamente no fue posible la medición de BNP por recursos limitados en nuestro medio.

A diferencia de lo reportado en la literatura no se encontró alteración de la función sistólica en reposo. En cuanto a la presencia de alteraciones estructurales en esta patología el grupo de Clayton<sup>4</sup> lo reporta en un 72% y en nuestro en un 95% siendo importante esta diferencia. Así mismo la disfunción sistólica se encontró en un 95% de los pacientes contrastando con otros grupos de estudio como el grupo europeo de mercurio y colaboradores que reportan un 55%.

La mayor contribución de nuestra investigación es el hallazgo de disfunción sistólica al esfuerzo evaluada por ECOTT tisular de la pared lateral basal de mostrando un pobre incremento de la velocidad de la onda S. Estos datos fueron demostrados por estudios de medicina nuclear por el grupo italiano de Vitale y colaboradores, sin embargo nosotros proponemos que el estudio ecocardiográfico es una herramienta práctica y de bajo costo para el estudio y seguimiento de estos pacientes. Aun esta por determinar si estos hallazgos tienen valor pronóstico para ser aplicados en el tratamiento de la llamada cardiomiopatía por acromegalia<sup>6,8</sup>, por lo que proponemos continuar con estudio de seguimiento.



## CONCLUSIONES

La función sistólica en reposo se encuentra conservada en el 100% de los pacientes estudiados.

Respecto a la función diastólica en el grupo de acromegalia se encuentra anormal en el 95% de los casos, mientras que en el grupo control solo el 50% lo presentaba; considerando que en estos la mitad es mayor de 50 años por lo que es esperado encontrar estas alteraciones.

Se demostró alteración estructural en un 95% de los caso de acromegalia, mientras que en 64% de los casos control, sin embargo en ellos las alteraciones leves como insuficiencias funcionales e hipertrofia concéntrica de VI leve.

Finalmente con la intención de evaluar la función sistólica bajo estrés se compararon las variables en el esfuerzo máximo, obteniendo un valor significativamente menor de la onda S por DT en los pacientes con acromegalia lo que sugiere una pobre reserva de la función sistólica al esfuerzo, a pesar de que en reposo la función fue considerada normal.

Como limitantes de nuestro estudio señalamos el diseño transversal y la falta de marcadores bioquímicos de la acromegalia para comparación de resultados.

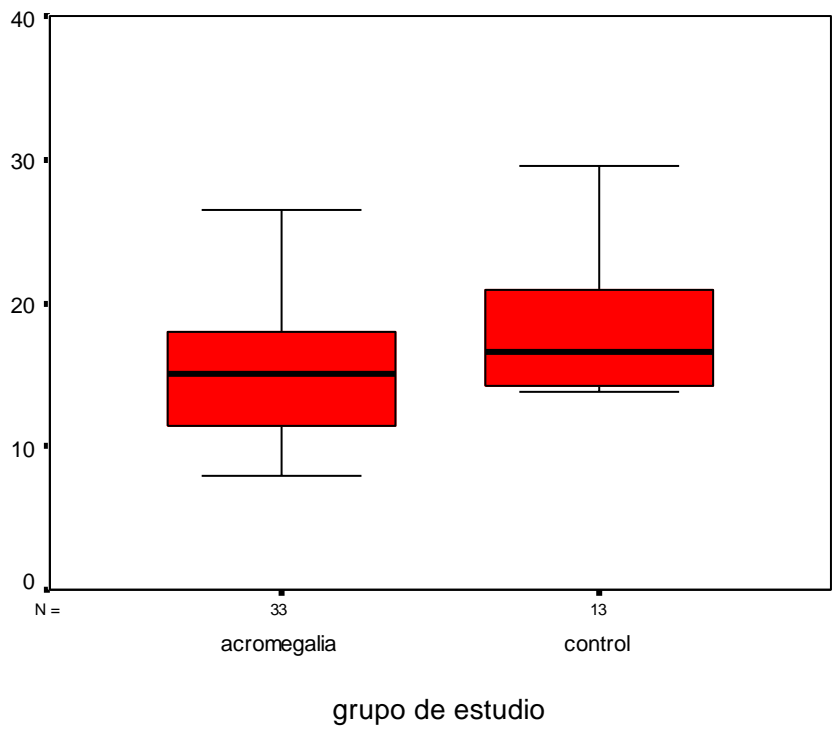
## BIBLIOGRAFIA

1. Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K: Williams textbook of endocrinology, ed. 11.
2. Dekkers O, Biermasz N, Pereira A *et al.* Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93:61-67, 2008
3. Mercurio G, Zoncu S, Colonna P *et al.* Cardiac dysfunction in acromegaly: evidence by pulsed wave tissue Doppler imaging. *European Journal of Endocrinology* (2000) 143 363-369
4. Clayton R *et al.* Cardiovascular Function in Acromegaly. *Endocrine reviews* 24(3):272-277, 2003
5. Velasco R, Escobar-Morreale H, Vega B *et al.* Cardiac Involvement in Acromegaly: Specific Myocardiopathy or Consequence of Systemic Hypertension?. *J Clin Endocrinol metab* 82: 1047-1053, 1997.
6. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P *et al.* Is the Acromegaly Cardiomyopathy Reversible? Effect of 5-Year Normalization of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor I Levels on Cardiac Performance. *J Clin Endocrinol metab* 86: 1551-1557,2001
7. Fuster V, Alexander R, O'Rourke R. Hurst's The heart. Edición 11, 2004.
8. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G *et al.* Cardiovascular complications in acromegaly. *Minerva endocrinol* 2004;29:77-88
9. Theophilus E. Owan and Margaret M. Redfield: Epidemiology of Diastolic Heart Failure. *Progress in Cardiovascular Diseases* 47: 320-332; 2005.
10. Kessler KM: Diastolic heart failure: Diagnosis and management. *Hospital Practice*: July:111-38, 1989.
11. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, *et al.* Heart failure with normal ejection fraction. Is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of heart failure?. *Circulation* 104: 779-782; 2001.
12. Nakao S, Goda A, Yuba M, *et al.* Characterization of Left Ventricular Filling Abnormalities and Its relation to Elevated Plasma Brain Natriuretic Peptide Level in Acute to Chronic Diastolic Heart Failure. *Circ J* 2007; 71: 1412-1417.
13. Libby P, Bonow R, Mann D. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of cardiovascular Medicine, 8<sup>th</sup> ed.
14. Galván E, Anguita M. Insuficiencia cardíaca: Datos para el debate. 2003 1ª edición.
15. Rogers R, Feller E, Gottlieb S *et al.* Acute Congestive Heart Failure in the Emergency Department. *Cardiol Clin* 24 (2006) 115-123.
16. Andreassen M, Faber J, Vestergaard H *et al.* N-terminal pro-B-Type natriuretic peptide in patients with growth hormone disturbances. *Clinical Endocrinology*. 66(5):619-625, May 2007.
17. Arques S, Roux E, Sbragia P *et al.* B-Type Natriuretic Peptide and Tissue Doppler Study Findings in Elderly Patients Hospitalized for Acute Diastolic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2005; 96:104-107
18. Michael R. Zile, Catalin F. Baicu, and David D. Bonema: Diastolic Heart Failure: Definitions and Terminology. *Progress in Cardiovascular Diseases*, Vol. 47: 307-313; 2005.

19. Oh J, Seward J, Tajik A. Eco-manual. Mayo medical school, Mayo Foundation, Mayo clinic. Segunda edición. 2004
20. Kazuhiro Yamamoto, Margaret M Redfield, Rick A Nishimura: Analysis of left ventricular diastolic function. *Heart (Supplement 2)* 75: 27-35; 1996.
21. Lazar Mandinov, Franz R. Eberli, Christian Seiler, Otto M. Hess: Diastolic heart failure. *Cardiovascular Research* 45: 813–825; 2000.
22. Nishimura RA, Tajik AJ: Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography in the clinician's Rosetta stone. *J Am Coll Cardiol* 30:8- 18; 1997
23. Reuss C, Moreno C, Appleton C *et al.* Doppler Tissue Imaging During Supine and Upright Exercise in Healthy Adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1343-1348.
24. Troughton R, Prior D, Frampton C *et al.* Usefulness of Tissue Doppler and Color M-Mode Indexes of Left Ventricular Diastolic Function in Predicting Outcomes in Systolic Left Ventricular Heart Failure (from the ADEPT Study). *Am J Cardiol* 2005;96:257-262.
25. Hsiao S, Lee C, Chang S *et al.* Right Heart Function in Scleroderma: Insights from Myocardial Doppler Tissue Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:507-514.
26. Hunt S, Baker D, Chin M *et al.* ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in Adults: Executive Summary. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007
27. Chobanian A, Bakris G, Black H *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure Hypertension 2003 Dec; 42: 1206-52.

ANEXOS

<b>TABLA I. RESULTADOS.</b>			
	<b>CHI CUADRADA</b>		<b>SIGNIFICANCIA</b>
<b>HAS</b>	<b>1.87</b>		<b>P = 0.17</b>
<b>DM2</b>	<b>6.56</b>		<b>P &lt; 0.03</b>
	<b>COMPARACIÓN DE MEDIAS</b>		
	<b>ACROMEGALIA</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>SIGNIFICANCIA</b>
<b>EDAD</b>	<b>48</b>	<b>42</b>	<b>P = 0.09</b>
<b>FEVI EN REPOSO</b>	<b>65.84</b>	<b>68.50</b>	<b>P= 0.22</b>
<b>FEVI POSTESFUERZO</b>	<b>77.35</b>	<b>80.77</b>	<b>P = 0.33</b>
<b>DOPPLER TISULAR:</b>			
<b>S EN REPOSO</b>	<b>9.8</b>	<b>9.9</b>	<b>P = 0.91</b>
<b>S POSTESFUERZO</b>	<b>14.9</b>	<b>18.2</b>	<b>P = 0.025</b>



**Grafica 1**

#### CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA NEW YORK HEART ASSOCIATION

- I. *Pacientes con enfermedad cardiaca sin limitación en la actividad física.* Actividad física ordinaria no provoca palpitaciones, disnea, fatiga excesiva o dolor anginoso.
- II. *Pacientes con enfermedad cardiaca con leve limitación en la actividad física.* Se encuentra asintomático en reposo. Actividad física ordinaria resulta en fatiga, palpitaciones, disnea, o dolor anginoso.
- III. *Pacientes con enfermedad cardiaca con marcada limitación en la actividad física.* Se encuentra asintomático en reposo. Actividad física menor a la ordinaria causa fatiga, palpitaciones, disnea, o dolor anginoso.
- IV. *Pacientes con enfermedad cardiaca con inhabilidad para realizar cualquier actividad física sin presentar síntomas.* Síntomas de insuficiencia cardiaca o de síndrome anginoso puede presentarse incluso en reposo. Si se inicia cualquier actividad física aumentan los síntomas.

Carta de consentimiento informado escrito.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Lugar** \_\_\_\_\_ **y** \_\_\_\_\_ **Fecha** \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

**Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CINC con el número:** \_\_\_\_\_

**El objetivo del estudio es:** \_\_\_\_\_

**Se me ha explicado que mi participación consistirá en:** \_\_\_\_\_

**Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:** \_\_\_\_\_

**El investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.**

**Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.**

**El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.**

**Nombre y firma del paciente**

**Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable.**

**Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio:**

**Testigos**

**Este formato constituye sólo un modelo que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación y sin omitir información relevante del estudio.**

**Clave: 2810-009-013**