

# Complicaciones cardiovasculares asociadas a la acromegalia. Estado del arte

## Cardiovascular complications associated with acromegaly. A state-of-the-art

Marcio Concepción-Zavaleta<sup>1\*</sup>, Juan Muñoz-Moreno<sup>2</sup>, María Quispe-Flores<sup>3</sup>, Luciana Rafael-Robles<sup>4</sup>, Carlos Lobato-Jeri<sup>5</sup>, Anthony Ramos-Yataco<sup>6</sup>, Luis Concepción-Urteaga<sup>7</sup> y José Paz-Ibarra<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología, Clínica Stella Maris; <sup>2</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins; <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; <sup>4</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional 2 de Mayo; <sup>5</sup>Servicio de Cardiología, Instituto Nacional del Corazón, Lima; <sup>6</sup>Servicio de Medicina, Hospital Ricardo Cruzado Rivarola, Nasca; <sup>7</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo; <sup>8</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú

### Resumen

La acromegalia es una enfermedad rara, causada principalmente por un tumor hipofisiario secretor de hormona de crecimiento (GH), se caracteriza por tener progresión lenta y asociarse a un compromiso multisistémico, siendo el aparato cardiovascular uno de los más comprometidos, llegando, incluso, desde hace más de 10 años a representar la principal causa de muerte. Las complicaciones cardiovasculares se desarrollan como resultado de las concentraciones sanguíneas elevadas de la GH y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), los cuales ejercen efectos directos e indirectos sobre el endotelio, grandes vasos, riñón y los cardiomiocitos; produciendo hipertensión arterial, enfermedad valvular, arritmia cardíaca y una cardiopatía propia de la acromegalia denominada miocardiopatía acromegálica. Luego de la revisión bibliográfica actualizada relacionada con la fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento del compromiso cardiovascular, encontramos que desde el punto de vista cardiovascular los pacientes con acromegalia pueden variar desde un estado asintomático hasta presentar disfunción cardíaca severa, siendo los marcadores bioquímicos y exámenes de imagen herramientas diagnósticas que permiten evaluar el grado de afección cardiovascular para poder brindar un tratamiento individualizado. La normalización de los valores de la GH y del IGF-1 mejora los parámetros cardiovasculares y, por tanto, su pronóstico.

**Palabras clave:** Acromegalia. Corazón. Cardiopatía. Hipertensión.

### Abstract

Acromegaly is a rare disease, mainly caused by a pituitary tumor secreting growth hormone. It is characterized by slow progression and is associated with a multisystemic involvement, being the cardiovascular system, one of the most involved, even reaching, more than 10 years ago, to represent the main cause of death. Cardiovascular complications develop as a result of elevated blood concentrations of growth hormone and insulin-like growth factor 1, which exert direct and indirect effects on the endothelium, large vessels, kidney and cardiomyocytes; causing arterial hypertension, valve disease, cardiac arrhythmia and a specific heart disease called acromegalic cardiomyopathy. After the

### Correspondencia:

\*Marcio Concepción-Zavaleta

E-mail: marcio\_conc\_zav@outlook.es

Fecha de recepción: 05-11-2021

Fecha de aceptación: 11-01-2022

DOI: 10.24875/ACM.21000339

Disponible en internet: 06-04-2022

Arch Cardiol Mex. 2022;92(4):513-521

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2022 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*literature overview related to the pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of cardiovascular involvement, we found that from a cardiovascular point of view, patients with acromegaly can range from an asymptomatic state to severe cardiac dysfunction, being the biochemical markers and imaging studies diagnostic tools that allow assessment the degree of cardiovascular disease in order to provide individualized treatment. The normalization of growth hormone and insulin-like growth factor 1 levels improves cardiovascular parameters, and therefore its prognosis.*

**Keywords:** Acromegaly. Heart. Heart diseases. Hypertension.

## Introducción

La acromegalia es una enfermedad crónica multisistémica que resulta de la secreción excesiva de la hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), y es causado principalmente por un adenoma hipofisiario productor de GH<sup>1,2</sup>.

Se caracteriza por el sobrecrecimiento de tejidos blandos, lo cual es responsable de las complicaciones cardiovasculares, respiratorias, metabólica, neoplásicas y óseas a las que se asocia<sup>3</sup>. El compromiso cardiovascular en la acromegalia fue descrito por primera vez al final del siglo XIX, y entre las principales complicaciones señaladas se encuentran: hipertensión arterial (HTA), miocardiopatía acromegálica, enfermedad valvular y arritmia cardíaca<sup>4-7</sup>.

En el presente artículo desarrollamos una revisión narrativa actualizada sobre la fisiopatología de los cambios cardiovasculares que ocurren en los pacientes con acromegalia, las manifestaciones clínicas, las herramientas diagnósticas, el efecto del tratamiento quirúrgico y médico de la acromegalia sobre las complicaciones cardiovasculares, así como su pronóstico.

## Metodología

Realizamos una revisión narrativa mediante la búsqueda de artículos en las bases de datos PubMed/Medline, Scopus, Embase, Scielo y Google Scholar, publicados durante los últimos 20 años (2001-2021). Los términos MeSH (*Medical Subject Heading*) usados fueron los siguientes: “acromegalia” y “corazón” o “enfermedad cardíaca”. La investigación se limitó a artículos relacionados con seres humanos. Con respecto al tipo de artículos, se incluyeron: ensayos clínicos, estudios de cohortes prospectivos, estudios retrospectivos y transversales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

## Epidemiología

La acromegalia es una enfermedad rara, con una prevalencia reportada de 2.8 a 13.7 casos por 100,000

personas y una tasa de incidencia anual de 0.2 a 1.1 casos por cada 100,000 personas<sup>8</sup>. En Corea, la incidencia anual es de 4.2 casos por millón de personas, y la prevalencia es 32 casos por cada millón de personas<sup>9</sup>. En Ecuador, la prevalencia es 18.7 casos por millón de habitantes y la incidencia es 1.3 casos por cada millón de habitantes, hallazgos menores a los reportados internacionalmente, debido al infradiagnóstico<sup>10</sup>.

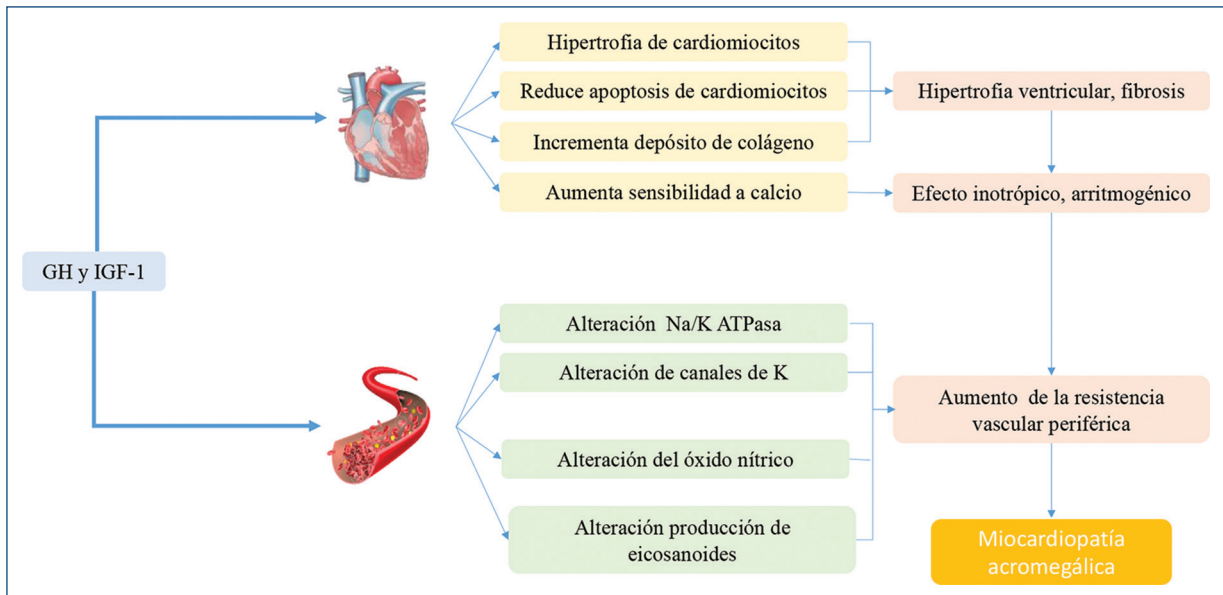
El inicio insidioso y la progresión lenta de la enfermedad hacen que el diagnóstico sea tardío, entre 7-10 años después de su inicio<sup>7,11</sup>. Afecta a varones y mujeres en igual proporción, y la edad promedio al diagnóstico varía entre 40 y 50 años de edad<sup>12</sup>. La afección cardiovascular es una de las complicaciones más prevalentes de la acromegalia<sup>4</sup>, presente hasta en el 80% de los casos<sup>13,14</sup>, siendo la HTA el trastorno más frecuente, con una prevalencia del 18 al 60%, estando presente desde estadios tempranos de la enfermedad<sup>15,16</sup>.

## Fisiopatología

Las acciones de la GH están mediadas por el IGF-1 y su unión a receptores de IGF-1. Desde inicios del siglo XX se describió el hallazgo histológico de fibras musculares cardíacas agrandadas y atroficas en pacientes con acromegalia<sup>17</sup>.

El eje GH-IGF-1 ejerce acciones importantes en el sistema cardiovascular (Fig. 1). En el corazón, regulando el crecimiento cardíaco y la contractilidad del miocardio. A nivel vascular, existen receptores funcionales para GH e IGF-1 que intervienen en la producción de óxido nítrico endotelial, permitiendo la regulación del tono vascular y la resistencia periférica<sup>18</sup>.

El efecto inotrópico positivo del IGF-1 obedecería a tres mecanismos diferentes: aumento de la concentración intracelular de calcio, incremento de la sensibilidad de los miofilamentos al calcio y cambios en las isoformas de miosinas; en el miocardio humano, el principal mecanismo descrito es el aumento de calcio



**Figura 1.** Efectos cardiovasculares del eje hormona de crecimiento (GH)-factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) en pacientes con acromegalia. Na: sodio; K: potasio.

intracelular, producto de la activación de los canales de calcio tipo L y del intercambiador de Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>. Por otro lado, la GH parece no tener influencia sobre los canales de calcio<sup>18-21</sup>.

El IGF-1 reduce la resistencia vascular por medio de la liberación de NO y el incremento de la actividad de la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa. La GH produce el mismo efecto independientemente del IGF-1. Otra vía posible es el aumento de la producción de eicosanoides<sup>17,21</sup>.

## Complicaciones cardiovasculares

### Acromegalia y falla cardíaca

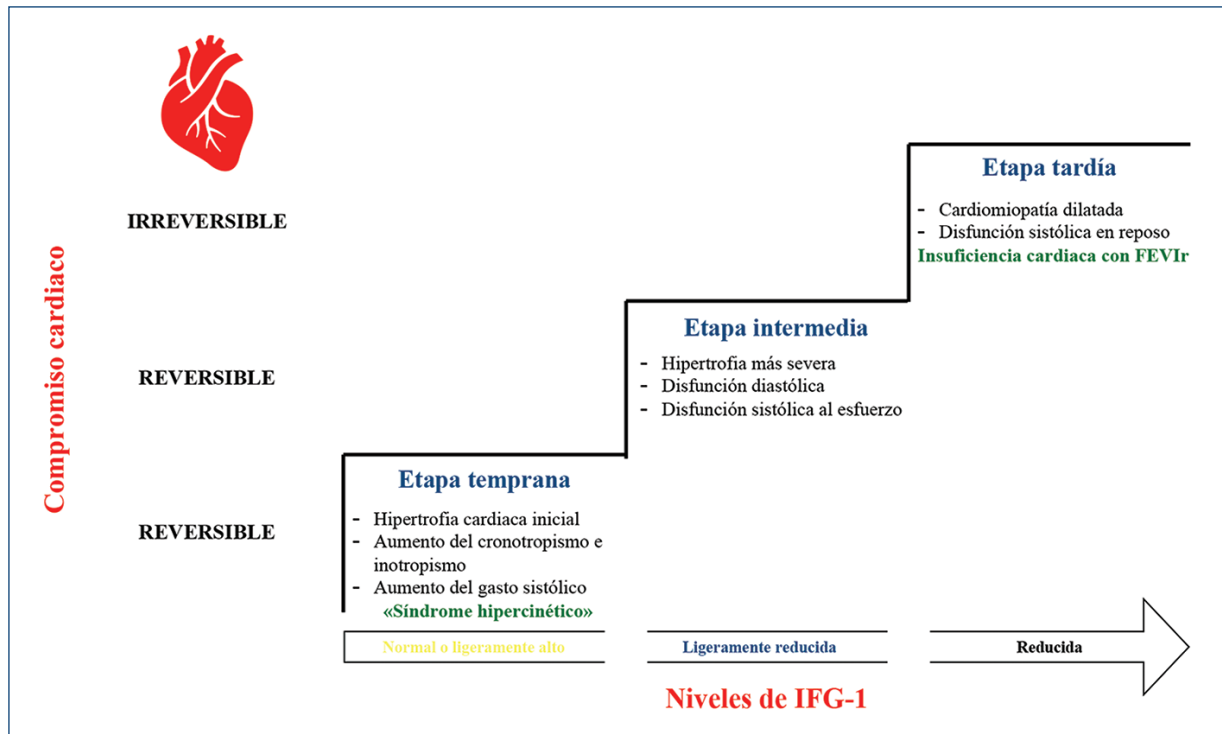
La miocardiopatía acromegálica se refiere a las alteraciones cardíacas resultado de múltiples alteraciones endocrinas relacionadas al aumento de la GH y varias posibles vías patogénicas. Dos tercios de los pacientes con acromegalia la desarrollará durante su vida<sup>22</sup>.

Se han descrito tres etapas en el desarrollo de la miocardiopatía acromegálica (Fig. 2)<sup>18,23,24</sup>. La miocardiopatía acromegálica se caracteriza por hipertrofia biventricular, que afecta principalmente al ventrículo izquierdo (VI) (80% de casos) y ocasiona una disfunción diastólica (58% de casos), que de no controlarse o tratarse la acromegalia, progresa hacia disfunción sistólica (< 3% de casos), y como consecuencia, cursa con insuficiencia cardíaca con

fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida<sup>6,18,25</sup>. Algunos autores han planteado una relación inversamente proporcional probable entre los niveles de IGF-1 y las etapas de la miocardiopatía acromegálica. En la etapa temprana, los valores de IGF-1 son normales o ligeramente elevados, para compensar el inotropismo positivo y la señalización proapoptótica; en la etapa intermedia, los niveles de IGF-1 están ligeramente reducidos debido a una generación hepática insuficiente de IGF-1; y en la etapa avanzada, hay reducción del nivel de IGF-1, debido a que existe resistencia a la GH, por lo cual existirá además un aumento notable de los niveles circulantes de GH<sup>18</sup>.

Existen tres mecanismos principales que explican la miocardiopatía acromegálica:

- Crecimiento de los cardiomiocitos: el aumento de GH e IGF-1 estimula la expresión de factores de transcripción que producen diferentes componentes de las células cardíacas (entre ellos, el colágeno), que causan hipertrofia biventricular y remodelado intersticial<sup>26</sup>.
- Aumento de la contractilidad miocárdica: la GH y el IGF-1 estimulan la transcripción de genes que producen miofilamentos, además el IGF-1 estimula la producción de calcio intracelular y aumenta la sensibilidad a este en el cardiomiocito<sup>27</sup>.



**Figura 2.** Etapas de la miocardiopatía acromegálica: compromiso cardíaco y relación con los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). FEVIr: fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.

– Alteraciones vasculares: el aumento de GH e IGF-1 conllevan resistencia a la insulina e hiperinsulinemia causando daño endotelial y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)<sup>27</sup>.

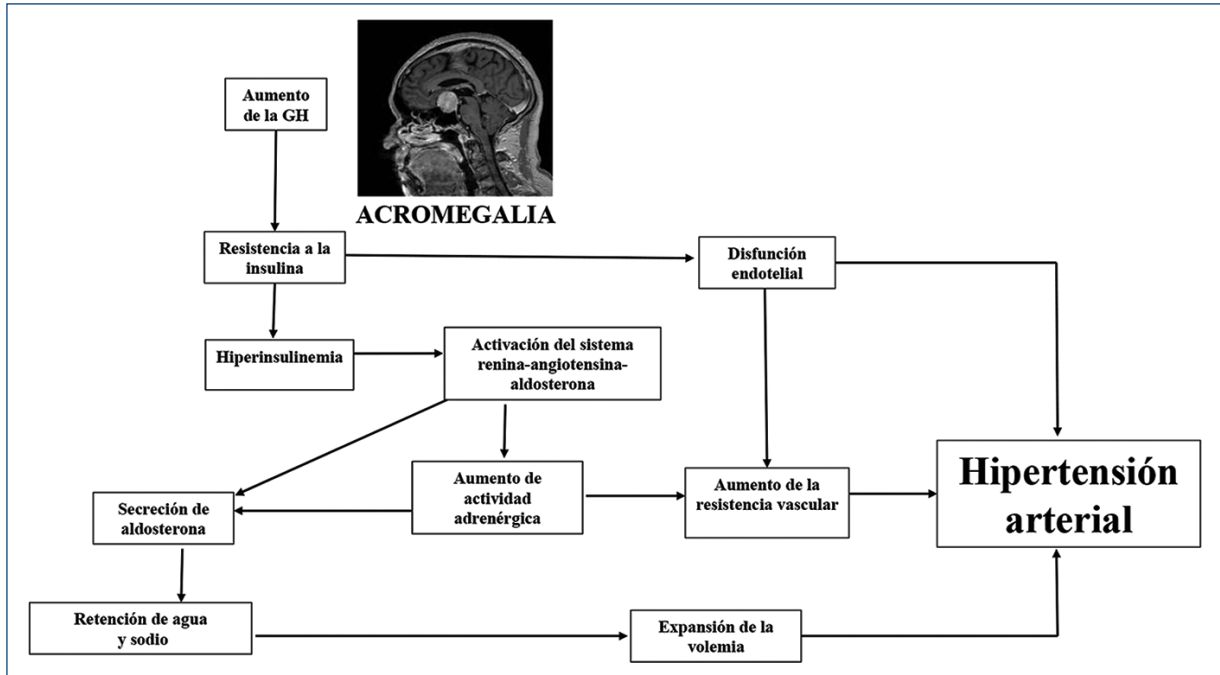
### Acromegalia e hipertensión arterial

La HTA es la complicación cardiovascular más frecuente en los pacientes con acromegalia (18-60%) y constituye un factor que aumenta la mortalidad, en especial si hay otras afecciones cardiovasculares<sup>22</sup>. Entre los mecanismos descritos que contribuyen al desarrollo de HTA en acromegalia están: el aumento de la GH e IGF-1 ocasiona un aumento en la retención de sodio y agua en el túbulo contorneado distal, ocasionando una expansión del volumen plasmático; el estímulo del SRAA por la GH ocasiona activación adrenérgica, secreción de aldosterona y aumento de la resistencia vascular periférica; la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia conllevan daño endotelial, diabetes y aumento de la actividad del SRAA; y finalmente la activación directa del sistema adrenérgico por la GH y el IGF-1<sup>18,19,28</sup> (Fig. 3).

### Enfermedad coronaria e infarto de miocardio en acromegalia

En los pacientes con acromegalia se han descrito condiciones que evidencian disfunción endotelial a causa del exceso de GH e IGF-1, principalmente, la dilatación mediada por flujo disminuida en la arteria braquial y el aumento del grosor íntimo medial (GIM) carotídeo<sup>6,23,29</sup>. Otras manifestaciones incluyen la remodelación hipertrófica de los vasos sanguíneos subcutáneos, aumento de la rigidez aórtica y menor distensibilidad aórtica<sup>23</sup>.

Entre los cambios fisiopatológicos reportados en la acromegalia asociados a la disfunción endotelial se describe disminución del NO y un aumento de la endotelina. Sin embargo, a pesar de la disfunción endotelial manifiesta, esta por sí misma no determina el desarrollo de aterosclerosis, y en consecuencia el desarrollo de síndrome coronario agudo o crónico<sup>23,29</sup>. En concordancia con lo descrito, un estudio multicéntrico alemán en 479 pacientes observados por un promedio de 11.6 años reportó una tasa de incidencia estandarizada de infarto de miocardio en la acromegalia similar a la población general<sup>30</sup>. Por tanto, el desarrollo



**Figura 3.** Fisiopatología de la hipertensión en pacientes con acromegalia. GH: hormona de crecimiento.

de enfermedad coronaria asociado a la acromegalia como un factor de riesgo por sí misma aún es controvertido<sup>23,29</sup>.

### **Arritmias y enfermedad valvular en acromegalia**

Debido a que gran parte del efecto inotrópico de la GH y el IGF-1 se debe a alteraciones en los canales de calcio, esto da lugar a un escenario proarritmogénico. Algunos marcadores de riesgo de arritmia descritos son el intervalo QT prolongado o la alta frecuencia de potenciales tardíos<sup>5</sup>.

Entre los tres mecanismos conocidos en la patogénesis de las arritmias: actividad desencadenada, alteraciones del automatismo y reentrada; se plantea que la GH y el IGF-1 participan solo por medio de los dos primeros<sup>31,32</sup>.

En relación con arritmias fatales, solo existen reportes de casos de pacientes acromegálicos que presentaron síncope o muerte súbita<sup>31</sup>.

Estudios observacionales muestran que el 40% de los pacientes acromegálicos tienen arritmias, siendo las más comunes bigeminismo ventricular, despolarización prematura ventricular y taquicardia ventricular. La frecuencia de contracciones prematuras se

incrementa con la duración de la enfermedad, mientras que la severidad se correlaciona con la masa del VJ<sup>31,33</sup>.

Se ha descrito la presencia de valvulopatías, principalmente del tipo insuficiencia, en pacientes con acromegalia activa<sup>5</sup>. Colao et al. realizaron un estudio de casos y controles en 128 pacientes (42 con acromegalia activa, 22 con acromegalia curada y 64 controles), reportando insuficiencia aórtica en el 31, 18 y 7% de los pacientes con acromegalia activa, curados y controles, respectivamente; así mismo, reportaron insuficiencia mitral en el 26, 27 y 6.3% de los pacientes con acromegalia activa, curados y controles, respectivamente<sup>34</sup>. El único factor para desarrollar enfermedad valvular era la duración de acromegalia, con un aumento del 19% de riesgo por año de tener enfermedad valvular; mientras que los niveles de GH e IGF-1 no guardaban relación<sup>21</sup>.

### **Diagnóstico**

#### **Manifestaciones clínicas**

En la miocardiopatía acromegálica la clínica varía desde un estadio inicial asintomático a disnea al esfuerzo y finalmente al reposo, cuando está asociada a una disminución de la FEVI. El nivel de compromiso

cardiovascular está directamente asociado a la edad y al tiempo de enfermedad<sup>1,2</sup>. La relación que existe entre acromegalia e HTA, enfermedad coronaria y arritmias (ectopia ventricular, fibrilación auricular paroxística, taquicardia paroxística supraventricular, disfunción del nodo sinusal o taquicardia ventricular) explicaría las palpitaciones, bradicardia o incluso síncope y muerte súbita postinfarto<sup>4</sup>. No olvidemos la probable disfunción autonómica presente en la enfermedad. Se ha visto que la menor capacidad de recuperación de la frecuencia cardíaca basal tras el ejercicio pico o su variabilidad no dependería solo de la miocardiopatía<sup>35</sup>. Esta respuesta autonómica sería útil como marcador pronóstico y respuesta terapéutica al tratamiento con análogos de somatostatina<sup>36</sup>.

### Exámenes bioquímicos

Entre los marcadores inflamatorios asociados con aterosclerosis, y estudiados en pacientes con acromegalia de larga data, se encuentran la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR), cuya elevación ha quedado establecida. Oskan et al. evaluaron los cambios en la PCT con respecto a la actividad de la acromegalia, destacando un incremento temprano en la PCT, útil para evaluar aterosclerosis prematura<sup>37</sup>. La PCR está relacionada con la enfermedad cardiovascular y es estimulada por la interleucina 6. Otros marcadores son el péptido natriurético cerebral (BNP), y la fracción N terminal del precursor de su prohormona (NT-proBNP), que poseen valor diagnóstico en insuficiencia cardíaca, siendo producidos por los cardiomiocitos, por aumento del estrés parietal o sobrecarga de volumen<sup>1</sup>. Topaloglu et al. encontraron valores elevados en sangre de otras proteínas ligadas a aterosclerosis, como la molécula de adhesión intercelular, la molécula de adhesión vascular y e-selectina<sup>38</sup>; mientras que Aulinas et al. encontraron correlación entre los valores de cistatina C con el índice de tejido adiposo epicárdico calculado por tomografía cardíaca, y la calculadora de riesgo cardiovascular de Framingham<sup>39</sup>.

### Electrocardiograma

En pacientes con acromegalia se han observado trastornos de conducción, desde bloqueos fasciculares, principalmente anterior izquierdo, pasando por bloqueos de rama, auriculoventriculares o, incluso, disfunción sinusal, observándose reversibilidad parcial tras el tratamiento<sup>36</sup>. La fragmentación del QRS es otro parámetro visto asociado a disfunción ventricular izquierda en estos pacientes<sup>40</sup>.

Las taquiarritmias ventriculares malignas pueden guardar relación en algunos escenarios con síncope recurrente y muerte súbita en pacientes con acromegalia<sup>41</sup>.

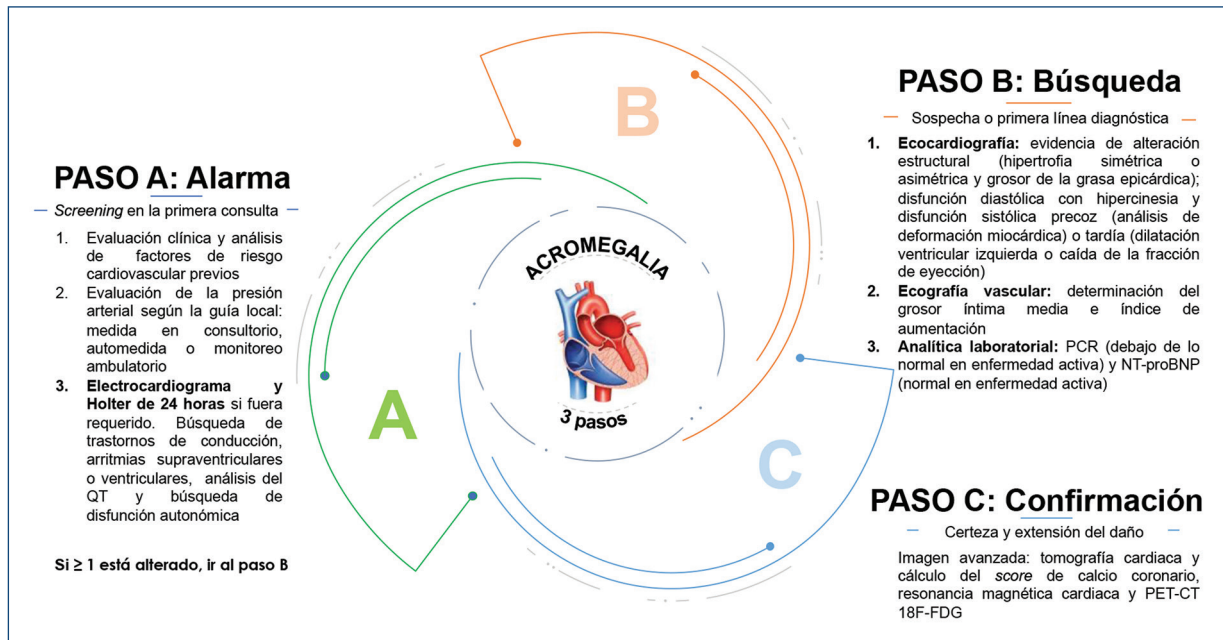
### Exámenes de imágenes

#### ECOCARDIOGRAMA

Se han reportado algunos hallazgos característicos en los pacientes con acromegalia. Popielarz et al. evaluaron las características ecocardiográficas en 140 pacientes con acromegalia, comparándolos con 52 pacientes sanos, y encontraron un incremento del volumen de la aurícula izquierda, del grosor del *septum* interventricular, del grosor de la pared posterior del VI, de la masa ventricular izquierda (MVI) y la presión sistólica del ventrículo derecho (VD) ( $\geq 35$  mmHg), además de disfunción diastólica (evaluada con E' septal, E/e' y E/A) y una disminución ligera del *strain* longitudinal global (SLG  $< -20\%$ ) en los pacientes VS. el grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa; se describe también que el 98.6% tuvo FEVI normal ( $> 55\%$ ). Por otro lado, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos al evaluar tamaño del VI y VD, grosor de la pared libre del VD y diámetro de la aorta ascendente<sup>42</sup>. Natchev et al. reportaron de igual manera la presencia de disfunción diastólica (evaluada por un tiempo de desaceleración  $> 240$  ms y tiempo de relajación isovolumétrica  $> 100$  ms) en 146 pacientes con acromegalia, y que esta alteración era dependiente de la edad y duración de la enfermedad<sup>43</sup>. A diferencia de lo encontrado por Popielarz et al. respecto a la disminución del SLG, el estudio MAGYAR-Path evaluó anomalías en la deformación miocárdica (*strain*) usando ecocardiograma *speckle tracking* 3D (combina *strain* longitudinal, circunferencial y radial), y evidenció que solo el *strain* radial del VI global y segmentario medio tenían diferencias significativas en los pacientes con acromegalia en comparación con los controles, al encontrarse mediciones superiores ( $33.2 \pm 13.4\%$  frente a  $25.2 \pm 10.8\%$ ,  $p = 0.01$  y  $36.0 \pm 12.1\%$  frente a  $28.2 \pm 10.0\%$ ,  $p = 0.009$ , respectivamente)<sup>44</sup>.

#### RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

Es el método más preciso y completo para evaluar los cambios en la estructura y función cardíaca en pacientes con acromegalia, por lo cual constituye el estándar de oro para la evaluación de la masa miocárdica, el volumen de las cámaras cardíacas y medir la función sistólica, además del grosor de las paredes



**Figura 4.** Estrategia de tres pasos para la evaluación cardiovascular de pacientes con acromegalia.

PCR: proteína C reactiva; NT-pro BNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; PET-CT 18F-FDG: tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada flúor 18 - fluorodesoxiglucosa.

ventriculares, mediante delineación precisa de los bordes, sin la necesidad de presunciones geométricas<sup>45</sup>. Por todo ello, detecta procesos específicos o de exclusión en pacientes con acromegalia<sup>46</sup>. En un estudio realizado por Guo X et al. en 61 pacientes con acromegalia, encontraron que la MVI, el grosor del *septum* interventricular izquierdo, la pared libre del VI y la fracción de eyección del VD se correlacionaban con el índice de masa corporal; la HTA se asociaba significativamente con diferentes tipos de anomalías cardíacas; y el grosor del *septum* interventricular también se correlacionaba con la edad y la duración de la enfermedad<sup>46</sup>.

### OTROS MÉTODOS DE IMAGEN

Existen métodos alternativos para evaluar el daño arterial, que proporcionan información adicional, como la velocidad de la onda de pulso<sup>47</sup>, el índice de aumentación, el cual es usado como un marcador de rigidez arterial; el grosor de la grasa epicárdica, el grosor íntima-media de la arteria carotídea, la rigidez aórtica, la angiografía por tomografía computarizada, el cateterismo coronario y la tomografía por emisión de positrones (PET) con flúor 18-fluorodesoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG)<sup>4,38</sup>.

### INTEGRACIÓN DE LAS HERRAMIENTAS DISPONIBLES

Pese a los intentos de establecer un protocolo diagnóstico-terapéutico de las complicaciones cardiovasculares en la acromegalia, la evidencia no es concluyente. Instrumentos como el SAGIT (*Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF-1 levels, and Tumor profile*) o el ACRODAT (*Acromegaly Disease Activity Tool*) evalúan la actividad de la enfermedad, mediante la detección de comorbilidades; sin embargo, no describen la forma de diagnosticarlas<sup>48,49</sup>. Los autores proponemos la siguiente ruta diagnóstica (Fig. 4).

### Efectos del tratamiento de la acromegalia en la miocardiopatía

La normalización de los valores de GH y de IGF-1 mediante el tratamiento médico y/o quirúrgico se asocia a cambios estructurales y funcionales positivos en el sistema cardiovascular de los pacientes con acromegalia, entre estos beneficios se incluyen la reducción de MVI, con la consecuente mejora de la función diastólica y del FEVI, y la reducción del GIM arterial, que mejora la función vascular<sup>50</sup>.

– Tratamiento quirúrgico: la cirugía transesfenoidal, además de lograr la rápida normalización de los

parámetros bioquímicos, mejora el índice de masa del VI, la función diastólica y la fracción de eyección<sup>51</sup>.

- Análogos de la somatostatina: tanto la octreótida de acción corta y prolongada como la lanreótida de depósito mejoran los signos de la miocardiopatía<sup>50</sup>. Los efectos beneficiosos en la frecuencia cardíaca y el índice de masa del VI son los parámetros más significativos. Sobre la presión arterial (PA), el diámetro del VI y la FEVI, los resultados no son concluyentes<sup>50</sup>.
- Antagonistas de receptores de GH: se usan en pacientes con acromegalia resistente o intolerante a los análogos de somatostatina<sup>52</sup>. El tratamiento con pegvisomant (PEG) mejora el índice de masa del VI, así como la función sistólica y diastólica, y la PA<sup>12</sup>. En el Estudio Observacional Alemán sobre Pegvisomant (GPOS), 12 meses de tratamiento disminuyeron la puntuación de riesgo de Framingham<sup>52,53</sup>. En Italia, un estudio realizó un registro electrocardiográfico a 13 pacientes que recibieron PEG, al inicio del estudio y luego de 6 y 18 meses, concluyendo que a largo plazo reduce la frecuencia cardíaca y mejora las anomalías del ritmo<sup>54,55</sup>.
- Otros tratamientos: el impacto del uso de los agonistas dopaminérgicos y la radioterapia en la miocardiopatía acromegálica no ha sido estudiado<sup>49</sup>. Se debe tener en cuenta que el tratamiento no solo debe estar enfocado a normalizar los valores de GH y de IGF-1, ya que las complicaciones cardiovasculares pueden persistir a pesar de haber logrado un control bioquímico adecuado<sup>48</sup>.

## Pronóstico

Las complicaciones cardiovasculares son causa importante de morbilidad en la acromegalia. Hace más de 10 años, la enfermedad cardiovascular era la principal causa de muerte (60%), seguida de enfermedad respiratoria (25%), siendo la malignidad responsable del 15%<sup>3</sup>. Estudios recientes han mostrado cambios en la tasa de mortalidad, posicionando a las neoplasias como la principal causa de muerte<sup>56</sup>. El tratamiento oportuno, con la normalización de los parámetros bioquímicos, se asocia a mejoría de las anomalías cardíacas estructurales y funcionales. Sin embargo, los efectos cardíacos a largo plazo del tratamiento de la acromegalia han sido poco estudiados en pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca con FEVI reducida. En pacientes con acromegalia e insuficiencia cardíaca, el tratamiento eficaz de la patología mejora la salud

cardiovascular a corto plazo, sin embargo, su impacto en la supervivencia a largo plazo es cuestionable<sup>57</sup>.

## Conclusiones

El compromiso cardiovascular constituye la complicación más prevalente de la acromegalia, se asocia a cambios estructurales y funcionales, los cuales son evidentes a mayor tiempo de enfermedad. Las manifestaciones cardiovasculares abarcan desde una enfermedad asintomática hasta signos de disfunción cardíaca. Los marcadores bioquímicos e imagenológicos constituyen herramientas diagnósticas que permiten evaluar el grado de afección cardiovascular, y de esta manera brindar un tratamiento individualizado. La normalización de los valores de GH e IGF-1 mejora los parámetros cardiovasculares, y por tanto el pronóstico.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):20.
2. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009;119(11):3189-202.
3. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25(1):102-52.
4. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Bringing cardiovascular comorbidities in acromegaly to an update. How should we diagnose and manage them? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:120.
5. Gadelha MR, Kasuki L, Lim D, Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: An update. *Endocr Rev*. 2019;40(1):268-332.



6. Yang H, Tan H, Huang H, Li J. Advances in research on the cardiovascular complications of acromegaly. *Front Oncol.* 2021;11:640999.
7. Sharma AN, Tan M, Amsterdam EA, Singh GD. Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Cardiol.* 2018;41(3):419-25.
8. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017;20(1):4-9.
9. Yun SJ, Lee JK, Park SY, Chin SO. Descriptive epidemiology and survival analysis of acromegaly in Korea. *J Korean Med Sci.* 2021;36(23):e159.
10. López Gavilanez E, Guerrero Franco K, Solórzano Zambrano N, Navarro Chávez M, López Estrella C, Vaca Burbano L, et al. Epidemiology of acromegaly in Ecuador. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(7):333-8.
11. Cardenas Obando D. Acromegaly and it's cardiovascular implications. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021;59(1):73-80.
12. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 2017;20(1):22-32.
13. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):667-74.
14. Laszczak K, Moqbil S, Niedobylski S, Warchol K. Cardiovascular comorbidities in acromegaly. *J Educ Health Sport.* 2021;11(8):283-9.
15. Kasuki L, Rocha PDS, Lamback EB, Gadelha MR. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(6):630-7.
16. Rolla M, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Halupczok-Żyła J, Kaluzny M, Kopnoka B, Błoniecka I, et al. Complications and comorbidities of acromegaly-retrospective study in Polish Center. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:642131.
17. Palmeiro CR, Anand R, Dardi IK, Balasubramaniam N, Schwarcz MD, Weiss IA. Growth hormone and the cardiovascular system. *Cardiol Rev.* 2012;20(4):197-207.
18. Colao A, Grasso LFS, Di Somma C, Pivonello R. Acromegaly and heart failure. *Heart Fail Clin.* 2019;15(3):399-408.
19. Lombardi G, Di Somma C, Grasso LFS, Savanelli MC, Colao A, Pivonello R. The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2012;35(11):1021-9.
20. Arcopinto M, Bobbio E, Bossone E, Perrone-Filardi P, Napoli R, Sacca L, et al. The GH/IGF-1 axis in chronic heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013;13(1):76-91.
21. Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini A. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. *Endocrine.* 2015;48(1):25-35.
22. Vila G, Luger A, van der Lely AJ, Neggess SJCM, Webb SM, Biller BMK, et al. Hypertension in acromegaly in relationship to biochemical control and mortality: Global ACROSTUDY outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:577173.
23. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary.* 2017;20(1):46-62.
24. Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice FL, et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: An appraisal. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1712-8.
25. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5308-13.
26. Nascimento GC, Oliveira D, Torres de Oliveira M, Chaves Carvalho V, Cordeiro Lopes M, Guimarães Sá A, et al. Acromegalic cardiomyopathy in an extensively admixed population: is there a role for GH/IGF-1 axis? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:94-101.
27. Sharma AN, Tan M, Amsterdam EA, Singh GD. Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Cardiol.* 2018; 41:419-25.
28. Kamenický P, Blanchard A, Frank M, Salenave S, Letierce A, Azzi M, et al. Body fluid expansion in acromegaly is related to enhanced epithelial sodium channel (ENaC) activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2127-35.
29. Maffei P, Dassie F, Wennberg A, Parolin M, Vettor R. The endothelium in acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:437.
30. Schöfl C, Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Stalla G, et al. Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *Pituitary.* 2017;20(6):635-42.
31. Parolin M, Dassie F, Vettor R, Steeds RP, Maffei P. Electrophysiological features in acromegaly: re-thinking the arrhythmic risk? *J Endocrinol Invest.* 2021;44(2):209-21.
32. Warszawski L, Kasuki L, Sá R, Dos Santos Silva CM, Volschan I, Gottlieb I, et al. Low frequency of cardiac arrhythmias and lack of structural heart disease in medically-naïve acromegaly patients: a prospective study at baseline and after 1 year of somatostatin analogs treatment. *Pituitary.* 2016;19(6):582-9.
33. Kamenický P, Maione L, Chanson P. Cardiovascular complications of acromegaly. *Ann Endocrinol (Paris).* 2021;82(3):206-9.
34. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3196-201.
35. Dural M, Kabakci G, Çınar N, Erbaş T, Canpolat U, Gürses KM, et al. Assessment of cardiac autonomic functions by heart rate recovery, heart rate variability and QT dynamicity parameters in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2014;17(2):163-70.
36. Comunello A, Dassie F, Martini C, De Carlo E, Mioni R, Battocchio M, et al. Heart rate variability is reduced in acromegaly patients and improved by treatment with somatostatin analogues. *Pituitary.* 2015;18(4):525-34.
37. Ozkan H, Celik O, Hatipoglu E, Kantarci F, Kadioglu P. Procalcitonin can be used as a marker of premature atherosclerosis in acromegaly. *Pituitary.* 2012;15(3):358-64.
38. Topaloglu O, Sayki Arslan M, Turak O, Ginis Z, Sahin M, Cebeci M, et al. Three noninvasive methods in the evaluation of subclinical cardiovascular disease in patients with acromegaly: Epicardial fat thickness, aortic stiffness and serum cell adhesion molecules. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(5):726-34.
39. Aulinas A, Crespo I, Viladés D, Leta R, Urgell E, Biagetti B, et al. Cystatin-C and epicardial adipose tissue as noninvasive predictors of cardiovascular risk in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(2):214-22.
40. Maffei P, Martini C, Milanese A, Corfini A, Mioni R, de Carlo E, et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in acromegaly. *Int J Cardiol.* 2005;104(2):197-20.
41. Dereli S, Özer H, Özer N, Bayramoğlu A, Kaya A. Association between fragmented QRS and left ventricular dysfunction in acromegaly patients. *Acta Cardiol.* 2020;75(5):435-41.
42. Popielarz-Grygalewicz A, Gaşior JS, Konwicka A, Grygalewicz P, Stelmachowska-Banaś M, Zgliczyński W, et al. Heart in acromegaly: The echocardiographic characteristics of patients diagnosed with acromegaly in various stages of the disease. *Int J Endocrinol.* 2018;2018: 6935054.
43. Natchev E, Kundurdjiev A, Zlatareva N, Vandeva S, Kirilov G, Kundurzhiev T, et al. Echocardiographic myocardial changes in acromegaly: A cross-sectional analysis in a tertiary center in Bulgaria. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019;5(1):52-61.
44. Kormányos Á, Domsik P, Kalapos A, Gyenes N, Valkusz Z, Lengyel C, et al. Active acromegaly is associated with enhanced left ventricular contractility: Results from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-Path Study. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2020;39(4):189-96.
45. Guo X, Cao J, Liu P, Cao Y, Li X, Gao L, et al. Cardiac abnormalities in acromegaly patients: A cardiac magnetic resonance study. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:2018464.
46. Dassie F, Grillo A, Carretta R, Fabris B, Macaluso L, Bardelli M, et al. Ambulatory arterial stiffness indexes in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):199-205.
47. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Bringing cardiovascular comorbidities in acromegaly to an update. How should we diagnose and manage them? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:1-11.
48. Giustina A, Bevan JS, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Petersenn S, et al.; SAGIT Investigator Group. SAGIT®: clinician-reported outcome instrument for managing acromegaly in clinical practice-development and results from a pilot study. *Pituitary.* 2016;19(1):39-49.
49. Van der Lely AJ, Gomez R, Pleil A, Badia X, Brue T, Buchfelder M, et al. Development of ACRODAT®, a new software medical device to assess disease activity in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(6):692-701.
50. Heidarpour M, Shafie D, Aminorroaya A, Sarrafzadegan N, Farajzadegan Z, Nouri R, et al. Effects of somatostatin analog treatment on cardiovascular parameters in patients with acromegaly: A systematic review. *J Res Med Sci.* 2019;24:29.
51. Jane J, Starke R, Elzoghby M, Reames D, Payne S, Thorne M, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2732-40.
52. Strasburger C, Buchfelder M, Droste M, Mann K, Stalla G, Saller B, et al. Experience from the German pegvisomant observational study. *Horm Res.* 2007;68(Suppl 5):70-3.
53. Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavó S, Colao A, De Marinis L, et al. Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(6):577-89.
54. Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann B, Buchfelder M, Droste M, et al. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3648-56.
55. Auriemma RS, Pivonello R, De Martino MC, Cudemo G, Grasso LF, Galdiero M, et al. Treatment with GH receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac arrhythmias. *Eur J Endocrinol.* 2012;168(1):15-22.
56. Kasuki L, Rocha PDS, Lamback EB, Gadelha MR. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab.* 2019; 63(6):630-7.
57. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5308-13.