

Acromegalia y sus implicaciones cardiovasculares

Acromegaly and its cardiovascular implications

Diego Andrés Cadena-Obando¹, Ilan Remba-Shapiro², Coralys Germania Abreu-Rosario¹ y Moisés Mercado^{3*}

Resumen

La acromegalia es una enfermedad crónica lentamente progresiva causada por la hipersecreción de hormona de crecimiento (GH) y consecuentemente de factor de crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1), originada en el 95-98% de las ocasiones por un adenoma hipofisario secretor de GH. Existen diversas complicaciones o comorbilidad asociadas a la acromegalia, de las cuales destacan las enfermedades cardiovasculares, metabólicas y neoplásicas. Las complicaciones cardiovasculares van desde la hipertensión arterial hasta la cardiomiopatía acromegálica, y resultan de la exposición crónica a valores elevados de GH y de IGF-1. La fisiopatología de estas complicaciones es compleja e incluye tanto un aumento en la reabsorción tubular de sodio como efectos directos de la GH y del IGF-1 sobre el endotelio vascular y las células cardíacas. Con frecuencia estas alteraciones cardiovasculares ocurren simultáneamente con trastornos metabólicos como la diabetes y trastornos respiratorios como la apnea del sueño, y son agravadas por ellos. En esta breve revisión se analizan la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y el manejo de las complicaciones cardiovasculares de la acromegalia.

Palabras clave: Acromegalia; Hormona del Crecimiento; Factor I del Crecimiento Similar a la Insulina; Hipertensión; Cardiomiopatía

Abstract

Acromegaly is a chronic and slowly progressive disease that results from the hypersecretion of growth hormone (GH) and consequently insulin-like growth factor type 1 (IGF-1), due to a GH-secreting pituitary adenoma in 95-98% of cases. There are several complications or co-morbidities associated with acromegaly, the most frequent being cardiovascular, metabolic and neoplastic. The cardiovascular complications of acromegaly go from arterial hypertension to a peculiar form of cardiomyopathy and are the result of the long-standing exposure to high GH and IGF-1 levels. The pathophysiology of these complications is complex and includes an increased tubular reabsorption of sodium and the direct effects of GH and IGF-1 on the endothelium and the cardiac tissue itself. Frequently, the cardiovascular comorbidities of acromegaly occur concomitantly with metabolic complications such as diabetes and respiratory abnormalities such as the sleep apnea syndrome. In this brief review we analyze the pathophysiology, the clinical manifestations and the management of the cardiovascular complications of acromegaly.

Keywords: Acromegaly; Growth Hormone; Insulin-Like Growth Factor I; Hypertension; Cardiomyopathy

Introducción

La acromegalia es una enfermedad crónica lentamente progresiva causada por la hormona de crecimiento (GH) y consecuentemente por el factor de

crecimiento insulinoide tipo 1 (IGF-1). En el 95-98% de los casos es debida a un adenoma hipofisario secretor de GH. Es una enfermedad con una prevalencia baja, de entre 20 y 60 casos por millón de personas, y su incidencia anual varía entre 0.2 y 1.1 casos por 100,000

¹Centro Médico ABC, Campus Observatorio, Servicio de Endocrinología; ²Universidad Anáhuac, Facultad de Medicina, Servicio Rotatorio de Pregrado; ³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endócrinas. Ciudad de México, México

Correspondencia:

*Moisés Mercado

E-mail: moises.mercado@endocrinologia.org.mx.

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permalyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02/07/2020

Fecha de aceptación: 06/08/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M21000054

Disponible en internet: 02-02-2021

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2021;59(1):73-80

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

personas. El diagnóstico se ve frecuentemente retrasado de 7 a 10 años por la naturaleza insidiosa de la enfermedad. Los cambios somáticos a menudo son atribuidos por el paciente al mismo proceso de envejecimiento. Como en otras enfermedades sistémicas, el diagnóstico oportuno es fundamental para poder ofrecer a los pacientes el mejor tratamiento posible y así evitar las complicaciones a largo plazo y reducir la tasa de mortalidad.¹

Las complicaciones cardiovasculares representan la comorbilidad más prevalente, hasta en el 80% de los pacientes.² La presencia de enfermedad cardiovascular al momento del diagnóstico lleva a una tasa más alta de mortalidad, llegando casi al 100% a los 15 años, a pesar de una mejoría en la función cardiaca tras un adecuado control bioquímico.³ La incidencia de estas complicaciones en los pacientes con un adecuado control de la enfermedad, tratados en centros especializados, proporciona una esperanza de vida y una mortalidad comparables a las de la población general a pesar de la persistencia de factores de riesgo cardiovascular.⁴ Si bien hasta hace relativamente poco tiempo las complicaciones cardiovasculares constituían la principal causa de muerte en los pacientes con acromegalia, en la actualidad se ha demostrado en algunas series que las muertes por cáncer predominan sobre las de causa cardiovascular.⁵

En este artículo se revisan las implicaciones cardiovasculares de la acromegalia, incluyendo la hipertensión, la aterosclerosis, la cardiopatía isquémica, las alteraciones valvulares, los trastornos del ritmo y la infrecuente cardiomiopatía acromegálica. Asimismo, se abordan la fisiopatología de la afección cardiaca en la acromegalia, la mortalidad de causa cardiovascular y las consecuencias cardiovasculares del tratamiento quirúrgico y farmacológico de la misma.

Efectos del exceso de GH y de IGF-1 en el sistema cardiovascular

Tanto la GH como el IGF-1 estimulan el crecimiento y la contractilidad cardiaca, regulan las resistencias vasculares periféricas y el tono vascular, y modulan el tono simpático a nivel central.⁶ El exceso de IGF-1 causa hipertrofia por aumento directo del número de sarcómeros y retraso en la apoptosis de los cardiomiocitos al provocar una mayor síntesis de proteínas contráctiles. La GH aumenta la liberación de óxido nítrico (NO) por el endotelio, además de estimular la hipertrofia de los cardiomiocitos tras inducir un cambio de isoforma en la miosina con una menor actividad de la

ATPasa. La GH y el IGF-1 incrementan las concentraciones de calcio intracelular y la sensibilidad de los miofilamentos en los cardiomiocitos para el calcio, provocando efectos inotrópicos positivos.^{7,8} En los pacientes acromegálicos, el exceso de GH y de IGF-1 promueve la disfunción endotelial mediante distintos mecanismos, favoreciendo diversas afecciones cardiovasculares al aumentar el estrés oxidativo y las citocinas proinflamatorias, modificando las fuerzas hemodinámicas e interfiriendo con los mecanismos de reparación endotelial, además de que inducen la expresión de moléculas de adhesión y alteraciones vasculares morfológicas mediante la proliferación del músculo liso vascular.⁹

La inflamación sistémica contribuye al desarrollo de la enfermedad cardiovascular y se ha descrito que tanto la GH como el IGF-1 tienen un impacto sobre las células del sistema inmunitario. Se sugiere la existencia de resistencia al IGF-1 causada por citocinas proinflamatorias, que lleva a concentraciones altas de IGF-1 e hiperglucemia. Este mecanismo implica inicialmente una elevación compensatoria del IGF-1 suficiente para el mantenimiento de unas adecuadas presión arterial y función endotelial, pero conforme avanza la inflamación sistémica y los trastornos metabólicos aumenta la resistencia al IGF-1 y se propicia la disfunción endotelial, llevando a la falla de los mecanismos compensatorios y causando el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.^{10,11} Se ha propuesto que la atenuación de los efectos benéficos a largo plazo de la GH y del IGF-1 se debe a la activación preferencial de la vía MAPK sobre la vía protectora PI3k-Akt, siendo la primera inductora de la inflamación, la disfunción endotelial y el remodelamiento vascular, y siendo la segunda reductora del estrés oxidativo y del daño vascular (Fig. 1).¹²

Hipertensión

La hipertensión es una de las afecciones concomitantes más frecuentes de la acromegalia, con una prevalencia que varía entre el 11% y el 54.7%, dependiendo de la serie.^{2,13} La patogénesis de la hipertensión en la acromegalia es multifactorial. Se atribuye su desarrollo al efecto de unas concentraciones excesivas crónicas de GH y de IGF-1 en diferentes sistemas, causando expansión del volumen de fluido extracelular, aumento de las resistencias vasculares periféricas y desarrollo de apnea del sueño. El incremento de fluido extracelular es secundario a la estimulación directa de los canales epiteliales de sodio por la GH, lo cual resulta en retención de sodio y de agua por el riñón. También se ha visto

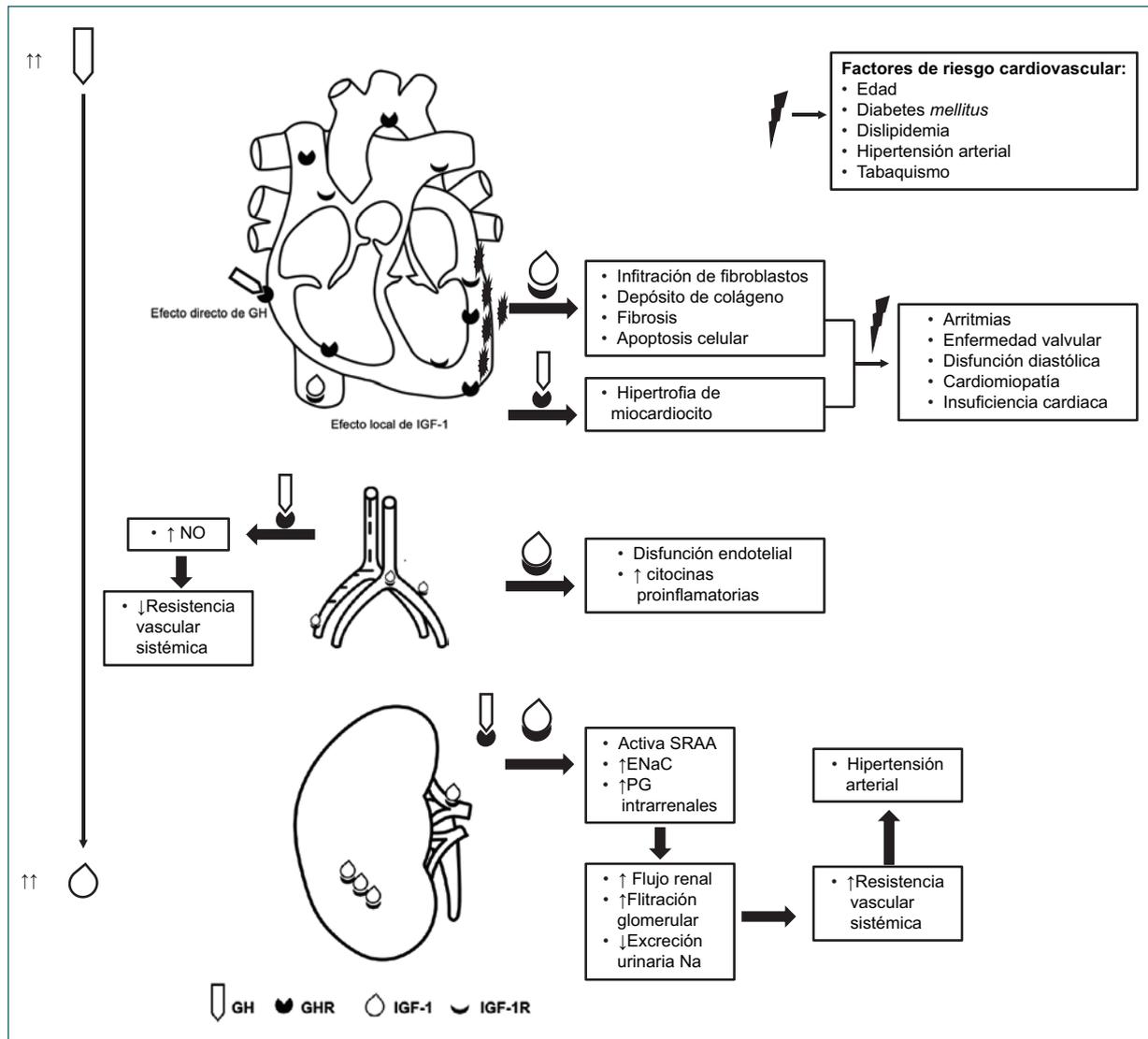


Figura 1. Efectos del sistema GH/IGF-1 en el sistema cardiovascular. ENaC: canales epiteliales de sodio; GH: hormona del crecimiento; GHR: receptor para GH; IGF-1: factor de crecimiento insulinoide tipo 1; IGF-1R: receptor para IGF-1; NO: óxido nítrico; PG: prostaglandinas; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

una correlación directa entre los valores de GH y los de aldosterona, y una inhibición del péptido natriurético atrial mediado por el IGF-1, provocando a su vez mayor retención hídrica.¹⁴ El aumento de las resistencias vasculares periféricas se debe a alteraciones morfológicas vasculares, encontrándose una asociación positiva entre los valores del IGF-1 y el engrosamiento de la pared vascular.⁹ Además, la resistencia a la insulina en la acromegalia estimula el crecimiento de músculo liso y activa al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), aumentando el tono vascular y las resistencias vasculares periféricas.¹⁵ En contraste, existe un efecto vasodilatador mediante la producción de NO endotelial

por acciones directas de la GH, contrarrestando los efectos antes mencionados. Algunos autores reportan un descenso en las concentraciones de NO como consecuencia de una reducción en la expresión de la NO sintetasa endotelial, así como una correlación inversa entre los valores de NO y los de GH e IGF-1.¹⁶ Otro factor importante en la patogénesis de la hipertensión en la acromegalia es su asociación con el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) por el efecto directo de la GH y del IGF-1 sobre los huesos craneofaciales y los tejidos blandos orofaríngeos. El SAOS provoca un aumento de la presión arterial por varios mecanismos, incluida la vasoconstricción periférica, inducida por la

mayor actividad simpática provocada por periodos de desaturación y reoxigenación con la consecuente hipoxemia intermitente que activa al SRAA.¹⁷

La disminución de la GH tras el tratamiento exitoso de la acromegalia ha demostrado reducir la presión arterial, así como el número de medicamentos antihipertensivos, y en ocasiones una reversión de la enfermedad cardiaca estructural.¹⁸

Ateroesclerosis y enfermedad coronaria

La ateroesclerosis en la acromegalia ha sido tema de controversia durante varios años. Existen registros que reportan tasas de enfermedad coronaria en pacientes acromegálicos del 2.5-12%, los cuales se asemejan a lo que ocurre en la población general. Además, se relacionan con la presencia concomitante de otros factores de riesgo cardiovascular, como tabaquismo, apnea del sueño, resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemias y obesidad, y no directamente con la exposición crónica a la GH y el IGF-1.³

Debido al exceso de GH e IGF-1 hay un aumento de citocinas proinflamatorias y del estrés oxidativo, lo cual resulta en un incremento de la síntesis de especies reactivas de oxígeno; estas a su vez reducen la capacidad antioxidante y la cantidad de NO, participando en la formación de placas de aterosclerosis. Además, la acromegalia se ha asociado a un estado de hipercoagulabilidad leve, con un aumento relativo de la fibrinólisis y, por ende, del potencial trombogénico, lo cual puede contribuir al desarrollo de enfermedad coronaria que parcialmente puede ser reversible tras un tratamiento efectivo de la enfermedad subyacente.⁹

Se han comparado varios marcadores preclínicos para disfunción endotelial en pacientes con acromegalia. En un estudio italiano se demostró un aumento en el grosor de la íntima media, la dilatación arterial mediada por flujo y la velocidad de onda del pulso aórtico en pacientes con acromegalia en comparación con sujetos controles sanos.¹⁹ Por otro lado, diversos estudios han encontrado un menor contenido de calcio arterial coronario en estos enfermos, lo cual se asocia con un menor riesgo cardiovascular. Al no existir evidencia contundente de que la acromegalia aumente *per se* el riesgo de ateroesclerosis y de enfermedad coronaria, se propone para su prevención el control de los factores de riesgos comunes, como hipertensión, hiperlipidemia, alteración de la glucosa y tabaquismo.²⁰

Alteraciones valvulares

Las valvulopatías se presentan en el 20-75% de los pacientes con acromegalia. Esto se debe al exceso de GH y de IGF-1 de manera crónica, lo que resulta en el desbalance de la regulación de la matriz extracelular y el depósito de colágena y mucopolisacáridos en las válvulas. Esto puede condicionar un aumento en la fragilidad y disfunción del anillo valvular que da lugar a regurgitación y más raramente a rotura e insuficiencia cardiaca.^{3,21} Las valvulopatías más comunes son la insuficiencia aórtica y la insuficiencia mitral, reportadas hasta en un 19% en series de autopsias.²² En series con estudios ecocardiográficos se ha reportado que la regurgitación aórtica puede presentarse hasta en un 30% de los casos, seguida de la regurgitación mitral en un 5%.²³

La duración de la acromegalia se relaciona directamente con la gravedad de la enfermedad valvular, con un incremento anual en el riesgo del 19%.²³ La gravedad de la valvulopatía puede variar con el control o la actividad de la acromegalia. Por ejemplo, en un estudio se observó regurgitación aórtica leve a moderada en el 31% de los pacientes con enfermedad activa, el 18% de los pacientes controlados y el 7% de los controles, y regurgitación mitral leve en el 26%, el 27% y el 7%, respectivamente.²¹

Las anomalías valvulares se relacionan con hipertrofia ventricular izquierda en la mayoría de los casos, pero pueden presentarse sin ella, como se demostró en la serie de Colao *et al.*²¹, en la cual las anomalías mitrales y aórticas estaban presentes en el 75% de los pacientes con enfermedad activa y en el 54% de los curados. La alta prevalencia de la enfermedad valvular en estos pacientes indica que se requieren un seguimiento y un monitoreo adecuados, en particular en los que no tienen un control adecuado de la GH.²³ En cuanto al tratamiento, aunque se ha demostrado que la acromegalia activa se asocia con una enfermedad valvular progresiva, se ha observado una gran prevalencia de la mejoría de dichas anomalías en los pacientes tratados con análogos de la somatostatina.²⁴ Por lo tanto, el tratamiento de la acromegalia con un buen control hormonal no revierte el daño valvular, pero sí previene el daño adicional.

Trastornos del ritmo

La presencia de arritmias cardiacas se observa en el 7-40% de los pacientes con acromegalia. Las más comúnmente asociadas a esta patología son la

fibrilación auricular paroxística, la taquicardia supraventricular, el síndrome del seno enfermo, los latidos ectópicos ventriculares y la taquicardia ventricular, sobre todo durante el ejercicio.³ Esto se puede explicar en los pacientes con acromegalia por la fibrosis relacionada con la hipertrofia miofibrilar, con desacoplamiento anatómico de los cardiomicitos que pueden producir una conducción lenta y no homogénea del potencial de acción que lleva a mayor incidencia de arritmias y, en ocasiones, muerte súbita.²⁵

En estos pacientes se ha visto una incidencia de potenciales tardíos mayor que en la población general, siendo en el estudio de Herrmann *et al.*²⁶ del 56% contra el 6%, respectivamente. Los potenciales tardíos, que consisten en señales de baja amplitud y alta frecuencia en la parte terminal del complejo QRS, son un predictor de taquiarritmias ventriculares y se asocian a muerte súbita durante el año siguiente. Existe otro trastorno del ritmo, llamado disincronía ventricular izquierda, que se define como la pérdida del pico contráctil simultáneo correspondiente a los segmentos cardiacos y se relaciona en gran medida con la hipertrofia ventricular izquierda. Esta alteración cardiaca ocurre independientemente de los predictores de riesgo cardiovascular en la acromegalia, como la edad al diagnóstico, la duración de la enfermedad y la coexistencia de otras afecciones o complicaciones cardiovasculares, lo que sugiere un efecto hormonal directo en la sincronía cardiaca asociada a la actividad de la enfermedad.²⁷

Se ha visto que el tratamiento con análogos de la somatostatina disminuye la incidencia de latidos ventriculares prematuros,²⁸ y que el tratamiento dirigido hacia la normalización de los valores del IGF-1 mejora la homeostasis cardiovascular mediante la modulación del sistema nervioso autónomo cardiaco.²⁹

Cardiomiopatía acromegálica

La acromegalia se asocia a una cardiopatía típica caracterizada por hipertrofia biventricular, afectando un 80% del ventrículo izquierdo y consecuentemente provocando disfunción diastólica en el 44% de los pacientes con enfermedad activa.³⁰ Otras características de esta afección son la fibrosis intersticial, la necrosis miocárdica y la infiltración linfocitaria.³ La hipertrofia miocárdica ocurre de manera temprana en estos pacientes y empeora proporcionalmente a la duración de la enfermedad activa. Dicho crecimiento miocárdico es biventricular y concéntrico, y su prevalencia aumenta con la edad, aunque también puede ocurrir en pacientes jóvenes.³¹ Puede estar presente en pacientes sin

comorbilidad debido a un efecto directo del exceso de GH en el corazón, aunque la presencia de factores como hipertensión, SAOS o hiperglucemia empeora la evolución estructural y funcional cardiaca.

Existen tres fases de la cardiomiopatía acromegálica que dependen del tiempo de evolución de la enfermedad. La fase temprana es reversible y se caracteriza por una hipertrofia inicial con un aumento en el ritmo cardiaco y el volumen sistólico, así como una disminución de las resistencias vasculares sistémicas, conformando el síndrome hiperkinético. La hipertrofia biventricular concéntrica se encuentra en dos tercios de los pacientes en esta fase. La segunda fase se caracteriza por una disfunción diastólica subclínica por afección de la relajación miocárdica, provocando un llenado ventricular pobre y repercutiendo negativamente en el rendimiento cardiaco. La última fase de la cardiomiopatía se manifiesta por dilatación ventricular y disfunción sistólica en reposo, con datos clínicos de falla cardiaca con fracción de eyección disminuida.^{3,30} Esta solo se presenta en el 3% de los pacientes y se limita a sujetos con acromegalia de larga evolución no tratada, siendo irreversible incluso con un adecuado tratamiento de la enfermedad subyacente. Una vez desarrollada, el pronóstico de la enfermedad empeora de manera importante, con una mortalidad a 1 y 5 años del 25% y el 37.5%, respectivamente.³²

La cardiomiopatía acromegálica se ve con más frecuencia en pacientes mayores y en casos con un control insuficiente de la enfermedad, lo cual sugiere que la edad y la exposición prolongada a cantidades elevadas de GH y de IGF-1 son determinantes clave de las anomalías cardiacas. Se ha visto que el tratamiento, tanto farmacológico como quirúrgico, orientado a normalizar los valores de GH y de IGF-1 puede detener y revertir estos cambios, en particular en pacientes jóvenes, diagnosticados y tratados tempranamente.^{3,30}

Mortalidad de causa cardiovascular en la acromegalia

La acromegalia se asocia a un aumento de la mortalidad como consecuencia de su comorbilidad. En el siglo pasado, dicha mortalidad era de dos a tres veces mayor que la de la población general, pero actualmente, gracias a los avances en el tratamiento de la acromegalia y de sus complicaciones, se ha logrado una reducción significativa. Los factores principales que determinan el impacto en la mortalidad son la presencia de enfermedad activa y la modalidad de tratamiento aplicada para obtener un control adecuado.

Como ya se mencionó, el cáncer está desplazando a la comorbilidad cardiovascular como primera causa de mortalidad en los pacientes con acromegalia. Esto se debe a un tratamiento de la acromegalia basado en el control bioquímico de la GH y del IGF-1, aunado al tratamiento directo de la comorbilidad cardiovascular. Lo anterior ha resultado en un aumento de la calidad y de la esperanza de vida de los pacientes con acromegalia, si bien la incidencia y la mortalidad por cáncer se han incrementado.^{4,5}

Efectos cardiovasculares del tratamiento quirúrgico y farmacológico de la acromegalia

La normalización de los valores de GH y de IGF-1 mediante distintas modalidades de tratamiento puede impactar en las anormalidades cardiovasculares de los pacientes con acromegalia. El tratamiento quirúrgico proporciona una rápida normalización de las concentraciones hormonales y se asocia a una reducción de la masa del ventrículo izquierdo, mejorando la función diastólica y aumentando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Adicionalmente, existe una reducción notable en la presión arterial tanto sistólica como diastólica.^{3,33}

El tratamiento médico con análogos de la somatotina en el sistema cardiovascular ha mostrado reducir la masa ventricular izquierda y mejorar la función diastólica y la tolerancia al ejercicio, y en algunos casos disminuir la presión diastólica, cuando se obtiene el control de la enfermedad.^{3,34} Con respecto a los antagonistas de los receptores de GH, se ha observado que el pegvisomant reduce la masa ventricular izquierda, mejora la función diastólica y sistólica, y reduce el grosor de la íntima media arterial, mejorando la función vascular.³⁵

Es importante mencionar que las complicaciones cardiovasculares pueden persistir a pesar de haber logrado un control bioquímico adecuado, lo cual resalta aún más la necesidad de tratar a estos pacientes integralmente y no solo concentrarse en los valores de GH y de IGF-1. Por ello, la American Association of Clinical Endocrinologists recomienda el escrutinio y la valoración de la hipertensión y de la enfermedad cardiovascular al momento del diagnóstico, con un monitoreo longitudinal y un manejo riguroso de las complicaciones individuales. Así pues, el manejo de estas complicaciones no difiere del utilizado en la población general.

Conclusión

La acromegalia es una enfermedad compleja y difícil de diagnosticar por su naturaleza insidiosa y la inespecificidad de su sintomatología, por lo que la aparición de comorbilidad es frecuente debido a su diagnóstico tardío. La comorbilidad incluye la afección de varios sistemas, con predominio del cardiovascular, aumentando la morbilidad y disminuyendo la calidad y la esperanza de vida de los pacientes. La mayoría de estas afecciones comparten vías comunes en su fisiopatología, y otras surgen como consecuencia de daños acumulados a nivel celular, tisular u orgánico, ocasionados por el establecimiento de alguna comorbilidad. El tratamiento precoz enfocado a la regularización de los valores de GH y de IGF-1 puede ser muy benéfico e impedir o revertir la comorbilidad y las complicaciones. Por otro lado, ciertas afecciones no son reversibles a pesar de un tratamiento adecuado, por lo que se debe hacer hincapié en la prevención y el escrutinio de complicaciones cardiovasculares en todo paciente diagnosticado de acromegalia.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado ninguno relacionado con este artículo.

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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

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

Referencias

1. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9.
2. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):667-74.

3. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine*. 2017;55(2):346-59. doi: 10.1007/s12020-016-1191-3
4. Maione L, Brue T, Beckers A, Delemer B, Petrossians P, Borson-Chazot F, et al. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: The French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(5):645-55.
5. Mercado M, González B, Vargas G, Ramírez C, de los Monteros ALE, Sosa E, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4438-46. doi: 10.1210/jc.2014-2670
6. Fazio S, Palmieri EA, Biondi B, Cittadini A, Saccà L. The role of the GH-IGF-I axis in the regulation of myocardial growth: from experimental models to human evidence. *Eur J Endocrinol*. 2000;142(3):211-6.
7. Timsit J, Riou B, Bertherat J, Wisniewsky C, Kato NS, Weisberg AS, et al. Effects of chronic growth hormone hypersecretion on intrinsic contractility, energetics, isomyosin pattern, and myosin adenosine triphosphatase activity of rat left ventricle. *J Clin Invest*. 1990;86(2):507-15.
8. Tsukahara H, Gordienko DV, Tonshoff B, Gelato MC, Goligorsky MS. Direct demonstration of insulin-like growth factor-I-induced nitric oxide production by endothelial cells. *Kidney Int*. 1994;45(2):598-604.
9. Maffei P, Dassie F, Wennberg A, Parolin M, Vettor R. The endothelium in acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:1-15. doi: 10.3389/fendo.2019.00437
10. Imrie H, Abbas A, Viswambharan H, Rajwani A, Cubbon RM, Gage M, et al. Vascular insulin-like growth factor-I resistance and diet-induced obesity. *Endocrinology*. 2009;150:4575-82.
11. Andreassen M, Frystyk J, Faber J, Kristensen LØ. GH activity and markers of inflammation: a crossover study in healthy volunteers treated with GH and a GH receptor antagonist. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):811-9.
12. Radhakrishnan Y, Shen X, Maile LA, Xi G, Clemmons DR. IGF-I stimulates cooperative interaction between the IGF-I receptor and CSK homologous kinase that regulates SHPS-1 phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Mol Endocrinol*. 2011;25(9):1636-49.
13. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):181-90.
14. Kamenicky P, Blanchard A, Frank M, Salenave S, Letierce A, Azizi 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. doi: 10.1210/jc.2011-0078
15. Kamide K, Hori MT, Takagawa Y, Barrett JD, Eggena P, Tuck ML. Insulin like growth factor-1 promotes angiotensinogen production in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Invest Med*. 1999;47(2):1051-6.
16. Ronconi V, Giacchetti G, Mariniello B, Camilletti A, Mantero F, Boscaro M, et al. Reduced nitric oxide levels in acromegaly: cardiovascular implications. *Blood Press*. 2005;14(4):227-32. doi: 10.1080/08037050510034293
17. Narkiewicz K, van de Borne PJH, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;99(9):1183-9.
18. Colao A, Terzolo M, Bondanelli M, Galderisi M, Vitale G, Reimondo G, et al. GH and IGF-I excess control contributes to blood pressure control: results of an observational, retrospective, multicentre study in 105 hypertensive acromegalic patients on hypertensive treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(4):613-20.
19. Parolin M, Dassie F, Martini C, Mioni R, Russo L, Fallo F, et al. Preclinical markers of atherosclerosis in acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2018;21(6):653-62. doi: 10.1007/s11102-018-0911-5
20. Akutsu H, Kreutzer J, Wasmeier G, Ropers D, Rost C, Möhlig M, et al. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(5):879-86.
21. 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. doi: 10.1210/jc.2002-021099
22. Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J*. 1980;100(1):41-52.
23. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):71-5.
24. Colao A, Marek J, Goth MI, Caron P, Kuhn JM, Minuto FM, et al. No greater incidence or worsening of cardiac valve regurgitation with somatostatin analog treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2243-8.
25. De Jong S, van Veen TAB, van Rijen HVM, de Bakker JMT. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57(6):630-8.
26. Herrmann BL, Bruch C, Saller B, Ferdin S, Dages N, Ose C, et al. Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(2):201-7. doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01319.x
27. Kiriş A, Erem C, Turan OE, Civan N, Kiriş G, Nuhuğlu I, et al. Left ventricular synchronicity is impaired in patients with active acromegaly. *Endocrine*. 2013;44(1):200-6.
28. 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. doi: 10.1007/s11102-016-0749-7
29. Chemla D, Attal P, Maione L, Veyer AS, Mroue G, Baud D, et al. Impact of successful treatment of acromegaly on overnight heart rate variability and sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2925-31.
30. Colao A, Grasso LFS, Di Somma C, Pivonello R. Acromegaly and heart failure. *Heart Fail Clin*. 2019;15(3):399-408. doi: 10.1016/j.hfc.2019.03.001

31. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bonè F, et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):179-82.
 32. 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.
 33. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Santoro A, Affricano C, et al. Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(3):307-13.
 34. Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1743-7.
 35. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galderio M, Ciccarelli A, et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):476-82.
-

Cómo citar este artículo:

Cadena-Obando DA, Remba-Shapiro I, Abreu-Rosario CG, Mercado M. Acromegalia y sus implicaciones cardiovasculares. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021;59(1):73-80