

Alteración de la función diastólica de ambos ventrículos en la acromegalia

Francisco Marín Ortuño, Antonio M. Picó Alfonso*, Juan G. Martínez Martínez, José R. Domínguez Escribano**, Vicente E. Climent Payá, Javier Pineda Rocamora y Francisco Soborg Garri

Servicio de Cardiología. Hospital General de Alicante. Sección de Endocrinología. *Hospital General de Alicante y **Hospital Clínico de San Juan de Alicante.

Introducción. En la acromegalia es frecuente la afectación del ventrículo izquierdo, que presenta inicialmente una hipertrofia concéntrica con disfunción diastólica, con posterior dilatación y alteración de la función sistólica. Apenas existen estudios acerca de la función diastólica del ventrículo derecho.

Métodos. Se estudiaron 27 pacientes diagnosticados de acromegalia. Mediante ecocardiografía Doppler se valoró la función diastólica de ambos ventrículos. Se analizó la asociación de los parámetros de función diastólica con la presencia de actividad hormonal, tiempo de evolución de la enfermedad, hipertensión arterial, hipertrofia ventricular o disfunción sistólica.

Resultados: Quince pacientes presentaron disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y 13 del derecho. Se observó una buena correlación entre la relación E/A del ventrículo derecho con la relación E/A del ventrículo izquierdo ($r = 0,70$; $p < 0,01$) y el tiempo de relajación isovolumétrica ($r = -0,60$; $p < 0,01$). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la relación E/A de ventrículo derecho, el índice de masa ventricular izquierda, y cercana a la significación con la presencia de hipertensión arterial; no así con los valores hormonales ni con el tiempo de evolución de la enfermedad. La relación E/A del ventrículo izquierdo presentó una asociación significativa con el índice de masa ventricular, con el tiempo de relajación isovolumétrica y con el tiempo de evolución de la enfermedad, pero no con los valores hormonales.

Conclusiones. En la acromegalia se observa una alta prevalencia de afectación diastólica del ventrículo derecho, ventrículo no sometido a un aumento de la poscarga; este dato apoya la presencia de una verdadera «miocardiopatía acromegálica».

Palabras clave: *Acromegalia. Ecocardiografía. Diástole.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 37-42)

Biventricular Impairment in Diastolic Function in Acromegaly

Objective. Left ventricle impairment is very common in acromegaly. Concentric hypertrophy and diastolic dysfunction are observed at an early stage. Late left ventricle dilatation with systolic dysfunction may appear. Few reports have studied right ventricle diastolic function.

Methods. Twenty-seven acromegalic patients were included. Biventricular diastolic function was assessed using Doppler-echocardiography. Possible associations with hormonal activity, evolution time of illness, hypertension, left ventricular hypertrophy and systolic impairment on echocardiography were studied.

Results. Fifteen patients showed left ventricular diastolic dysfunction, whereas thirteen patients showed right ventricular diastolic dysfunction. A good correlation was observed between E/A relation of both ventricles ($r = 0.70$; $p < 0.01$) and isovolumetric relaxation time ($r = -0.60$; $p < 0.01$). The right ventricular E/A relation correlated with left ventricular mass index and significance was almost achieved with the presence of hypertension. There was no statistical correlations between the right ventricular E/A relation and hormone values or evolution time of illness. The left ventricular E/A relation showed a significant association with left ventricular mass index, isovolumetric time index and evolution time of illness. There were no statistical association with hormone values.

Conclusions. The high prevalence of right ventricular diastolic dysfunction observed in acromegaly suggests the presence of acromegalic myocardiopathy.

Key words: *Acromegaly. Echocardiography. Diastole.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 37-42)

Correspondencia: Dr. F. Marín Ortuño.
Servicio de Cardiología. Hospital General de Alicante.
Maestro Alonso, 109. 03010 Alicante.

Recibido el 27 de enero del 2000.
Aceptado para su publicación el 19 de junio del 2000.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad del adulto caracterizada por la hipersecreción crónica de la hormona del crecimiento (GH)¹. Las alteraciones cardiovasculares en la acromegalia son frecuentes, destacando la

ABREVIATURAS

GH: hormona del crecimiento.
 IGF-1: factor 1 de crecimiento relacionado con la insulina.
 Relación E/A: relación entre las ondas E y A del llenado ventricular.
 TDE: tiempo de desaceleración de la onda E.
 TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo.

cardiopatía isquémica, las arritmias ventriculares y la insuficiencia cardíaca, constituyendo además la principal causa de muerte en esta enfermedad². En los pacientes con una acromegalia evolucionada se describe una alta prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda con disfunción diastólica^{3,4}.

De forma experimental se ha comprobado que la GH, de forma directa o bien a través de su mediador, el factor 1 de crecimiento relacionado con la insulina (IGF-1), produce una hipertrofia ventricular con aumento del inotropismo de los miocitos cardíacos⁵. No obstante, la alta prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus e hiperinsulinismo en los pacientes acromegálicos hace cuestionar la existencia de una verdadera «miocardiopatía acromegálica», es decir, secundaria al efecto directo del exceso de GH sobre el corazón³. Apenas existen estudios sobre la función del ventrículo derecho⁶; sin embargo, la posible afectación del ventrículo derecho, no sometido a un aumento de la poscarga, podría apoyar dicha teoría.

MATERIAL Y MÉTODOS**Pacientes**

Se estudiaron 27 pacientes, 11 varones y 16 mujeres, diagnosticados de acromegalia, los cuales constituían la totalidad de los enfermos diagnosticados y seguidos en el momento de realizar el estudio por la Sección de Endocrinología del Hospital General de Alicante. Los datos de algunos de estos pacientes ya han sido publicados por nuestro grupo⁴. El diagnóstico de acromegalia se basó en la presencia de hallazgos clínicos típicos de la enfermedad, elevación de la concentración sérica de GH y de IGF-1 superior a la media más 2 desviaciones estándar de nuestro laboratorio, ajustadas para edad y sexo, así como valores de GH superiores a 2 ng/ml tras el test de sobrecarga oral de glucosa. La edad de los pacientes fue de 54 años de mediana (percentiles 25-75: 44-66) y el tiempo estimado de evolución de la enfermedad fue de 12 años (10-17). En el momento de realizar el estudio 21 pacientes (78%) presentaban una acromegalia hormonalmente activa. Se definió como acromegalia activa cuando la concentración basal de GH superaba los 2 ng/ml y presentaba, además, unos valores de IGF-1

basales superiores a 2 desviaciones estándar más la media ajustada para edad y sexo de nuestro laboratorio, determinadas en una mezcla de 9 muestras de sangre obtenidas cada 20 min durante 3 h. Para la definición de hipertensión arterial, se realizaron tres tomas de la presión con esfigmomanómetro manual de mercurio y se siguieron las recomendaciones del Joint National Committee⁷. La medicación antihipertensiva fue suspendida en todos los pacientes durante las 48 h previas a las tomas de la presión arterial. Nueve pacientes (33%) eran hipertensos. Finalmente siguiendo las recomendaciones de la OMS⁸, 7 pacientes (26%) fueron definidos como diabéticos.

Métodos

Se les realizó a todos los pacientes un estudio ecocardiográfico en modos M, bidimensional y Doppler (ecocardiógrafo Toshiba Sonolayer SSH 65a, Tokio, Japón). Se calculó la masa de ventrículo izquierdo mediante la fórmula de Devereux, siguiendo las recomendaciones de la convención de Penn⁹. Se consideró que existía como hipertrofia ventricular izquierda cuando el índice de masa ventricular superaba los 134 g/m² en varones y los 110 g/m² en mujeres. Se consideró la presencia de disfunción sistólica en aquellos pacientes con fracción de acortamiento inferior al 29%. Para la valoración de la función diastólica de ambos ventrículos se utilizó la relación entre las ondas E y A (relación E/A) del flujo de llenado ventricular, mediante Doppler pulsado, colocando el volumen de muestra sobre los extremos de las valvas en el plano apical de 4 cámaras¹⁰. Se determinó el tiempo de desaceleración de la onda E (TDE) de ambos ventrículos, así como el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIV), que se determinó entre el cierre de la válvula aórtica hasta el inicio del flujo a través de la válvula mitral, utilizando el registro del Doppler continuo en el plano apical de 5 cámaras. Se definió como patología una relación E/A inferior a 1,00, un TDE superior a 220 ms y un TRIV superior a 100 ms. Se prestó especial atención al descubrimiento de la presencia de un patrón de seudonormalización o restricción que pudiera ser un factor de confusión a la hora de analizar los datos, ya que pacientes con un grado más avanzado de disfunción diastólica presentarían unos valores más cercanos a la normalidad en los parámetros ecocardiográficos estudiados. Para su identificación se valoró el cambio de llenado ventricular al realizar la maniobra de Valsalva, ya que en los sujetos con «seudonormalización», el patrón se modifica adoptando el patrón clásico de disfunción diastólica¹¹. Ningún paciente presentó un patrón de seudonormalidad o de restricción.

Se determinó a todos los pacientes la concentración de GH e IGF-1 en suero, en una *pool* de 9 muestras de sangre obtenidas cada 20 min durante 3 h. La concentración de GH fue determinada mediante un análisis

TABLA 1. Valores de función diastólica de ambos ventrículos

	Onda E	Onda A	Relación E/A	TDE	TRIV
Izquierdo	0,54 (0,45-0,80)	0,69 (0,46-0,88)	0,89 (0,67-1,34)	261 (198-304)	110 (90-148)
Derecho	0,46 (0,35-0,57)	0,46 (0,38-0,61)	1,00 (0,77-1,20)	225 (166-314)	

Los valores se expresan como la mediana y, entre paréntesis, los percentiles 25 y 75. TDE: tiempo de desaceleración. TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica. Los valores de la onda E y A se expresan en m/s. Los valores de TDE y TRIV se expresan en ms.

radioinmunométrico (IRMA) utilizando anticuerpos monoclonales (Hybritech Europe SA, Lieja, Bélgica). La concentración de IGF-1 se determinó mediante radioinmunoanálisis (RIA) de doble anticuerpo (Nichols Institute, San Juan Capistrano, California, EE.UU.) con extracción previa de proteínas transportadoras.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan mediante mediana, y entre paréntesis los percentiles 25 y 75. Las variables cualitativas se expresan mediante porcentajes. Debido al tamaño de la muestra se utilizaron pruebas no paramétricas. Para la correlación entre variables cuantitativas se empleó el test de Spearman, y para el estudio de asociación entre dos variables el de la U de Mann-Whitney. Se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple, considerando como variables independientes para el estudio de los parámetros ecocardiográficos la hipertensión arterial, la actividad hormonal y el tiempo de evolución de la enfermedad. Se consideró la existencia de asociación estadística con niveles de significación superiores al 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

En el estudio ecocardiográfico, 17 pacientes (63%) presentaron hipertrofia ventricular izquierda, y cuatro (15%), disfunción sistólica. Los valores de la función diastólica de ambos ventrículos se exponen en la tabla 1. Globalmente, por tanto, la población acromegálica estudiada presentó datos de disfunción diastólica. Quince pacientes (55,6%) presentaron disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y 13 (48,1%) del ventrículo derecho.

La relación E/A del ventrículo derecho presentó una correlación significativa con la relación E/A del ventrículo izquierdo (fig. 1) ($r = 0,70$; $p < 0,01$), con el TRIV ($r = -0,60$; $p < 0,01$) y con el índice de masa ventricular izquierda (fig. 2) ($r = -0,50$; $p < 0,01$). También tuvo una asociación cercana a la significación estadística con la presencia de hipertensión arterial ($p = 0,054$). Sin embargo, no presentó una correlación significativa con los valores hormonales, GH e IGF-1, ni con el tiempo de evolución de la enfermedad. El modelo de regresión lineal múltiple no permitió explicar los valores de la relación E/A del ventrículo derecho encontrados ($r^2 = 0,19$; $p = 0,159$). Ninguna

variable estudiada ejerció, de forma independiente, una influencia significativa en este modelo.

La relación E/A del ventrículo izquierdo presentó una correlación significativa con el índice de masa ventricular ($r = -0,41$; $p < 0,05$), con el TRIV ($r = -0,80$; $p < 0,01$) y con el tiempo de evolución de la enfermedad ($r = -0,39$; $p < 0,05$), pero no con los valores hormonales. La relación E/A del ventrículo izquierdo se asoció con la presencia de hipertensión arterial ($p < 0,01$). El modelo de regresión lineal múltiple permitió explicar de una forma significativa los valores de la relación E/A encontrados ($r^2 = 0,31$; $p < 0,05$), aunque sólo la hipertensión arterial y el tiempo de evolución de la enfermedad, de forma independiente, se acercaron a la significación estadística ($p = 0,057$ y $p = 0,091$, respectivamente), y no así los valores hormonales.

El TDE del ventrículo derecho solamente se correlacionó, de forma significativa, con el TDE del ventrículo izquierdo ($r = 0,53$; $p < 0,05$), mientras que el TDE del ventrículo izquierdo se correlacionó también con el índice de masa ventricular izquierda ($r = 0,58$; $p < 0,01$), la relación E/A del ventrículo izquierdo ($r = -0,43$; $p \leq 0,05$) y el TRIV ($r = 0,47$; $p < 0,05$).

Ninguno de los parámetros ecocardiográficos estudiados, tanto del ventrículo derecho como del izquierdo, presentó una correlación significativa con los valores del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo o con su función sistólica, estimada por la fracción de eyección y por la de acortamiento.

DISCUSIÓN

La afectación diastólica en la acromegalia es muy frecuente, apareciendo prácticamente en la totalidad de los pacientes con enfermedad evolucionada¹², y siendo probablemente secundaria a los cambios histológicos que se producen en el corazón de estos pacientes. En estudios anatomopatológicos realizados por Lie et al¹³ se demostró la presencia de hipertrofia de los miocitos, junto a una intensa fibrosis intersticial con un infiltrado linfocitario, describiéndose al menos cierto grado de hipertrofia en ambos ventrículos de aquellos pacientes con más de 10 años de evolución de la enfermedad.

La alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo, al igual que el resto de las alteraciones cardíacas descritas en estos pacientes, se ha visto más relacionada con el tiempo de evolución de la enfermedad

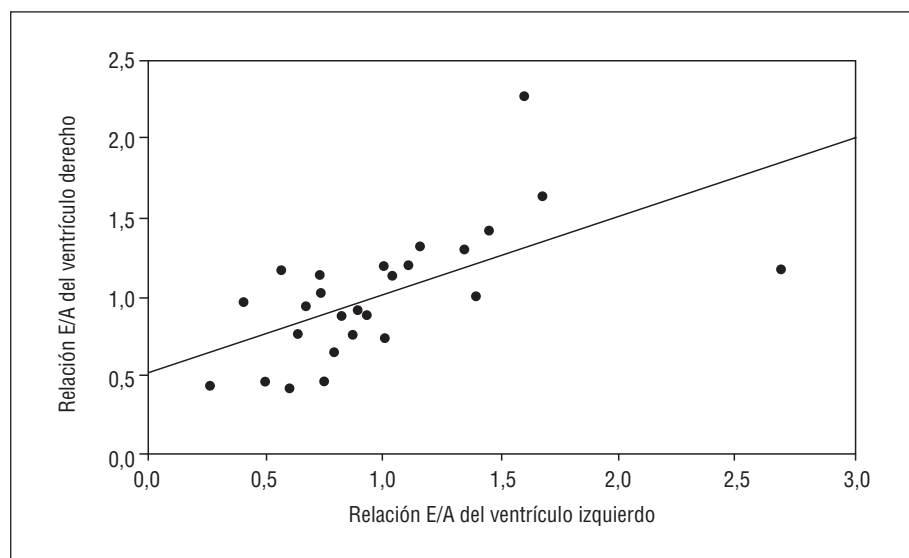


Fig. 1. Correlación entre los valores de la relación E/A del ventrículo derecho y la del ventrículo izquierdo ($r = 0,70$; $p < 0,01$).

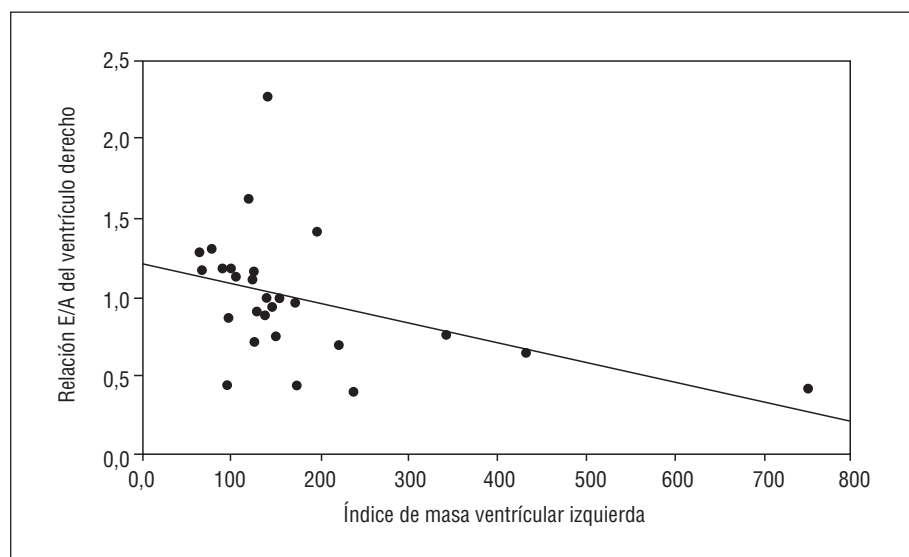


Fig. 2. Correlación entre la relación E/A del ventrículo derecho y el índice de masa ventricular izquierda ($r = -0,50$; $p < 0,01$).

y con la presencia de hipertensión arterial que con la concentración hormonal³.

La hipertrofia cardíaca que acontece en la acromegalia tiene dos características peculiares. Por un lado, se inicia en ausencia de un incremento del estrés de pared y, por tanto, éste no puede ser el causante de la hipertrofia. Por otra parte, los dos ventrículos se hipertrofian de forma simultánea, debido al efecto sistémico de la GH³. Fazio et al han estudiado recientemente la influencia de la GH sobre el estrés de la pared ventricular y han descrito que los pacientes acromegálicos poseen un estrés de pared disminuido, mientras que los pacientes con déficit de GH presentan un estrés de pared significativamente aumentado respecto a los sujetos controles, que mejora durante el tratamiento sustitutivo con GH¹⁴.

Con el tratamiento con octreótida, un análogo de la somatostatina que disminuye la secreción de GH, se ha observado una reducción de la masa ventricular izquierda con mejoría de la función diastólica, aun sin llegar a valores normales¹⁵⁻¹⁷. Esta incompleta normalización de las alteraciones cardíacas se ha atribuido a una regresión parcial de la hipertrofia y a la falta de reversibilidad de la fibrosis intersticial¹⁵⁻¹⁷.

La hipótesis más aceptada actualmente sobre la historia natural de la afectación cardíaca en la acromegalia ha sido propuesta por Fazio et al³. Así, en un estadio inicial, los pacientes presentan un síndrome hiperkinético, caracterizado por un aumento de la frecuencia y del gasto cardíacos, con disminución de las resistencias periféricas¹⁶. En esta fase, el efecto de la GH sobre el corazón sería meramente funcional. Con

posterioridad se desarrollan cambios estructurales, la hipertrofia ventricular se hace evidente y la función diastólica se deteriora progresivamente. El paciente, sin embargo, puede permanecer asintomático hasta que el engrosamiento ventricular y la fibrosis son tan importantes que la disfunción diastólica llega a ser severa y el gasto cardíaco se afecta ante el esfuerzo, aunque todavía no en situación basal. Esta fase se caracteriza clínicamente por disnea de esfuerzo¹⁸. En la acromegalia de larga evolución no tratada, la función cardíaca se continúa deteriorando, instaurándose una insuficiencia cardíaca congestiva. En este estadio el gasto cardíaco está notablemente reducido, con un aumento de la presión ventricular telediastólica¹⁶.

Siempre ha sido motivo de controversia el hecho de si las alteraciones cardíacas encontradas son secundarias a la hipertensión arterial o si existe realmente la llamada «miocardiopatía acromegálica». La alta prevalencia de la hipertensión en la acromegalia dificulta que se resuelva esta cuestión. Recientemente se ha descrito que el 36% de los pacientes no hipertensos de una serie presentaban disfunción diastólica¹⁹. También se ha publicado que la prevalencia real de hipertensión arterial es muy inferior a la descrita clásicamente; así, si se utiliza para su diagnóstico un Holter de presión, ésta es del 17%²⁰. Si se confirmara este hallazgo, la influencia de la hipertensión sobre las alteraciones cardíacas sería mucho menor de lo que se suponía. En una serie española, López-Velasco et al, aplicando un modelo de regresión lineal múltiple a una población acromegálica, han descrito que tanto la hipertensión arterial como la actividad hormonal de la enfermedad ejercen una influencia independiente sobre la aparición de hipertrofia miocárdica y de disfunción diastólica²¹. Llama la atención, sin embargo, que los mismos autores, utilizando pruebas no paramétricas, sólo encuentren aumento de la masa cardíaca y alteración de los parámetros de función diastólica en los pacientes hipertensos, tengan o no actividad hormonal.

Una hipertrofia significativa del ventrículo izquierdo puede interferir en el llenado del ventrículo derecho, el llamado efecto Bernheim²². Sin embargo, el hecho de que se haya encontrado afectación de la función diastólica del ventrículo derecho, que está sometido a un menor incremento de la poscarga, parece apoyar la teoría del efecto directo de la GH sobre el corazón, aunque también se ha descrito cierto grado de afectación de este ventrículo en pacientes con hipertensión esencial²³. Otro elemento que apoyaría el efecto directo de la GH sobre el miocardio es que, en nuestra serie, de los 15 pacientes que presentaban datos de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, ocho no eran hipertensos, y de los 13 pacientes con disfunción diastólica derecha, seis no presentaban hipertensión arterial. No obstante, en nuestra serie los parámetros de función diastólica del ventrículo derecho se correlacionaban significativamente con los del ventrículo iz-

quierdo y, al igual que estos últimos, se asociaban principalmente con la presencia de hipertensión arterial y de aumento de masa ventricular izquierda, datos que apoyan la teoría de un efecto sistémico de la GH.

Probablemente el hecho de estudiar a una población de pacientes acromegálicos heterogénea, pacientes con y sin tratamiento, con y sin actividad, con el objeto de estudiar el mayor número de sujetos con una enfermedad de escasa prevalencia, ha influido en que no se haya encontrado una correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad como sería de esperar desde el punto de vista patogénico.

Apenas se ha estudiado la función diastólica del ventrículo derecho, así que hemos inferido los patrones de normalidad de aquellos conocidos para el ventrículo izquierdo¹⁰. Otra limitación del estudio es el hecho de no haber estudiado la presencia de isquemia miocárdica. La afectación de la circulación coronaria de pequeño vaso, frecuentemente descrita en la acromegalia³, puede afectar a la función diastólica de ambos ventrículos. Finalmente, otra limitación del presente trabajo es que no se han realizado estudios de función respiratoria. Se han descrito un incremento del espacio anatómico muerto y una alta prevalencia del síndrome de apnea del sueño²⁴. La influencia de estas alteraciones de la fisiología respiratoria sobre los parámetros de función diastólica del ventrículo derecho en la acromegalia no ha sido determinada.

CONCLUSIONES

Encontramos una alta prevalencia de afectación biventricular de la función diastólica de los pacientes acromegálicos, incluso en aquellos sin hipertensión arterial. Este dato apoyaría la hipótesis de un efecto directo de la GH y/o de su mediador, la IGF-1, sobre el corazón.

BIBLIOGRAFÍA

- Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990; 322: 966-977.
- Nabarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 481-512.
- Saccà L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev* 1994; 15: 555-575.
- Marín F, Picó AM, Martínez JG, Domínguez JR, Alfayate R, Sogorb F. Alteraciones cardiológicas en la acromegalia. Estudio de 27 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 326-330.
- Cittadini A, Stromer H, Katz SE, Clark R, Moses AC, Morgan JP et al. Differential cardiac effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the rat. A combined in vivo and in vitro evaluation. *Circulation* 1996; 93: 880-889.
- Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, Merola B, Colao A, Biondi B et al. Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 1993; 14: 26-33.
- Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The fifth report of the Joint National

- Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-183.
8. World Health Organization. Diabetes mellitus: report of WHO study group. Ginebra, World Health Organization, 1985 (Tech Res Ser, n.º 727).
 9. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Hammon IW et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1222-1230.
 10. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1753-1760.
 11. Dumesnil JG, Gaudreault G, Honos GN, Kingma JC. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 68: 515-519.
 12. Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JDN, Jacobs HS, Raftery EB. Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart J* 1989; 62: 185-194.
 13. Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 1980; 100: 41-52.
 14. Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, Merola B, Colao A, Biondi B et al. Growth hormone and heart performance. A novel mechanism of cardiac wall stress regulation in humans. *Eur Heart J* 1997; 17: 340-347.
 15. Lim MJ, Barkan AL, Buda AJ. Rapid reduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Ann Intern Med* 1992; 117: 719-726.
 16. Chanson P, Timsit J, Masquet C, Warnet A, Bieman PJ, Harris AG et al. Cardiovascular effects of somatostatin analog octreotide in acromegaly. *Ann Intern Med* 1990; 113: 921-925.
 17. Merola B, Cittadini A, Colao A, Ferone D, Fazio S, Sabatini D et al. Chronic treatment with octreotide improves cardiac abnormalities in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 790-793.
 18. Fazio S, Cittadini A, Cuocolo A, Merola B, Sabatini D, Nicolai E et al. Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 441-446.
 19. Ozbey N, Oncul A, Bugra Z, Vural A, Erzen F, Orhan Y et al. Acromegalic cardiomyopathy: evaluation of the left ventricular diastolic function in the subclinical stage. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 305-311.
 20. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Bondanini F, Gulino A, Cassone R. Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Endocrinol Oxf* 1998; 48: 149-152.
 21. López-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1047-1053.
 22. Opie LH. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. En: Braunwald E, editor. *Heart disease* (5.ª ed.). 1996; 360-394.
 23. Neubaur T, Schwartzkopff B, Strauer BE. Right ventricular performance in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 (Supl D): 33-38.
 24. Gómez LA, García H. Clínica. En: Webb SM, editor. *Acromegalia*. Madrid: Acción Médica, 1998; 55-83.