

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POSGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**TESIS DE GRADO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA CARDIOVASCULAR EN  
PACIENTES CON ACROMEGALIA USUARIOS DE LA  
CONSULTA EXTERNA DE LOS SERVICIOS DE ENDOCRINOLOGÍA  
Y CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO  
ENTRE LOS AÑOS 2016 AL 2018**

**Md. MSc. HENRY ROBERTO ALBÁN ESPINOZA**

**Director de Tesis:**

Dr. Jorge Luis Salazar Vega

**Asesor Metodológico:**

Ph. D. Enrique Gea Izquierdo

**QUITO, 2019**

## **DECLARACIÓN JURAMENTADA**

Yo, Henry Roberto Albán Espinoza con CC. 171989727-2, bajo juramento declaro que el presente trabajo de titulación: Caracterización Clínica Cardiovascular en Pacientes con Acromegalia usuarios de la Consulta Externa de los Servicios de Endocrinología y Cardiología del Hospital Eugenio Espejo entre los años 2016 al 2018, es de mi autoría, no ha sido publicado ni presentado anteriormente para obtener algún grado académico previo o título profesional, los datos presentados en los resultados son reales, no han sido falsificados, ni duplicados, ni copiados. He respetado las normas internacionales de citas y referencias para las fuentes consultadas. Mediante la presente declaración juramentada, concedo mis derechos de propiedad intelectual de este trabajo a la PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR, según la Ley de Propiedad Intelectual, por su normativa y reglamento institucional vigente.

.....

Henry Roberto Albán Espinoza

C.C.171989727-2

## **DECLARATORIA**

El presente trabajo titulado:

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES  
CON ACROMEGALIA USUARIOS DE LA CONSULTA EXTERNA DE LOS  
SERVICIOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL  
EUGENIO ESPEJO ENTRE LOS AÑOS 2016 AL 2018**

Realizado por:

**Md. MSc. HENRY ROBERTO ALBÁN ESPINOZA**

Como requisito para la Obtención del Título de:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**Ha sido dirigido por el director académico**

**DR. JORGE LUIS SALAZAR VEGA**

Quien considera que éste es un trabajo original de su autor

**Ph. D. ENRIQUE GEA IZQUIERDO**

**Asesor Metodológico**

## DEDICATORIA

*Esta tesis está dedicada:*

*A mi esposa, la mujer más especial que he conocido, la más fuerte y amorosa; quien es capaz de calmar mi loco corazón con su apoyo incondicional.*

*A mis padres que están orgullosos y me cuidan desde el cielo, el tiempo compartido nunca será el suficiente; aunque lejos comparto esta meta que siempre la anhelaron y ahora la estoy cumpliendo.*

*A mi abuela quien fue una segunda madre en mi vida y la mujer que nunca me dejó renunciar pese a encontrar muchos obstáculos en mi carrera.*

*En memoria de Melania quien siempre fue una mujer luchadora, pero perdió la última batalla contra el cáncer.*

*Y una dedicatoria muy especial:*

*A mi bebecito que ahora es un pequeño angelito que cuida de sus padres aunque no nos pudo conocer supo, todo el tiempo que estuvo con nosotros, que lo amamos con todo el corazón y nunca dejaremos de hacerlo.*

**Roberto Albán**

## AGRADECIMIENTO

*“Lo que distingue las mentes verdaderamente originales no es que sean las primeras en ver algo nuevo, sino que son capaces de ver como nuevo lo que es viejo, conocido, visto y menospreciado por todos”.*

**Friedrich Nietzsche**

Quiero agradecer a Dios por haberme permitido dar este paso en mi formación académica.

Estoy especialmente agradecido con todas las persona que me han apoyado incondicionalmente y que en este momento no estan aquí para compartirlo.

Quiero reconocer también, a todos los docentes que durante esta etapa de mi vida me brindaron no solo sus conocimientos, sino también su amistad, pues ellos me permitieron crecer.

También agradezco aquellos profesionales que me demostraron con su trato el peor lado de esta carrera, lo que me permitió darme cuenta la clase médico que quiero ser.

**Roberto Albán**

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>DECLARACIÓN JURAMENTADA .....</b>	<b>II</b>
<b>DECLARATORIA .....</b>	<b>III</b>
<b>AGRADECIMIENTO .....</b>	<b>V</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS.....</b>	<b>XII</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS.....</b>	<b>XIV</b>
<b>ÍNDICE DE ANEXOS .....</b>	<b>XIV</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>XV</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>XVI</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>XVII</b>
<b>1 CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>18</b>
<b>2 CAPÍTULO II.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>24</b>
<b>2.1 Acromegalia .....</b>	<b>24</b>
2.1.1 Concepto .....	24
2.1.2 Epidemiología .....	24
2.1.3 Fisiopatología.....	25
2.1.4 Causas de acromegalia .....	26
2.1.5 Manifestaciones clínicas .....	27
2.1.5.1 Tejidos blandos y piel.....	28
2.1.5.2 Huesos y articulaciones .....	28
2.1.5.3 Tiroides.....	29
2.1.5.4 Cardiovascular.....	29
2.1.5.5 Metabólico.....	29
2.1.6 Diagnóstico .....	30
2.1.6.1 Pruebas bioquímicas.....	31
2.1.6.1.1 Concentración de IGF-1 en suero .....	31
2.1.6.1.2 Prueba de tolerancia con glucosa oral (PTOG) .....	31

2.1.6.1.3	Resonancia magnética.....	32
2.1.7	Tratamiento .....	32
2.1.7.1	Quirúrgico .....	33
2.1.7.1.1	Complicaciones postquirúrgicas .....	33
2.1.7.1.2	Evaluación postquirúrgica .....	33
2.1.7.1.3	Radioterapia .....	34
2.1.7.2	Farmacológico .....	34
2.1.7.2.1	Análogos de la somatostatina .....	35
2.1.7.2.2	Agonista de dopamina .....	35
<b>2.2</b>	<b>Complicaciones cardiovasculares.....</b>	<b>36</b>
2.2.1	Disfunción endotelial y aterosclerosis.....	38
2.2.2	Hipertensión arterial.....	38
2.2.3	Arritmias .....	39
2.2.4	Insuficiencia cardiaca.....	40
2.2.5	Miocardiopatía hipertrófica.....	40
<b>2.3</b>	<b>Complicaciones metabólicas .....</b>	<b>42</b>
2.3.1	Diabetes.....	42
2.3.2	Dislipidemia .....	43
<b>3</b>	<b>CAPÍTULO III.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>43</b>
<b>3.1</b>	<b>Problema de investigación .....</b>	<b>44</b>
<b>3.2</b>	<b>Justificación.....</b>	<b>45</b>
<b>3.3</b>	<b>Pregunta de investigación .....</b>	<b>47</b>
<b>3.4</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>47</b>
3.4.1	Objetivo general .....	47
3.4.2	Objetivos específicos .....	47
<b>3.5</b>	<b>Hipótesis .....</b>	<b>48</b>
<b>3.6</b>	<b>Metodología.....</b>	<b>48</b>
3.6.1	Tipo de estudio .....	48
3.6.2	Universo .....	48
3.6.3	Muestra.....	48

3.6.4	Criterios de inclusión y exclusión .....	49
3.6.5	Procedimiento de recolección de información .....	50
3.6.6	Procedimiento de diagnóstico .....	50
3.6.7	Plan de análisis de datos.....	50
3.6.8	Operacionalización de variables .....	52
3.6.9	Aspectos bioéticos.....	56
3.6.9.1	Tipo de intervención.....	56
3.6.9.2	Confidencialidad de la información .....	56
<b>4</b>	<b>CAPÍTULO IV.- RESULTADOS.....</b>	<b>57</b>
<b>4.1</b>	<b>Análisis univariable .....</b>	<b>57</b>
4.1.1	Sexo.....	57
4.1.2	Edad.....	57
4.1.3	Lugar de nacimiento.....	58
4.1.4	Hormona de crecimiento (GH).....	58
4.1.5	Factor de crecimiento similar a insulina 1; <b>Error! Marcador no definido.</b>	
4.1.6	Años de acromegalia .....	58
4.1.7	IMC .....	59
4.1.8	Tensión arterial.....	59
4.1.9	Glucemia .....	59
4.1.10	Lipoproteína de baja densidad .....	59
4.1.11	Hipertrofia del ventrículo izquierdo.....; <b>Error! Marcador no definido.</b>	
4.1.12	Insuficiencia válvula mitral .....	60
4.1.13	Insuficiencia válvula tricúspidea.....	60
4.1.14	Tensión arteria pulmonar .....	61
4.1.15	FEVI.....	61
4.1.16	Electrocardiograma .....	61
4.1.17	Adenoma hipofisario .....	62
4.1.18	Resección del adenoma .....	62
4.1.19	Octeótrido.....	62

4.1.20	Hipotiroidismo .....	63
4.1.21	Índex.....	63
<b>4.2</b>	<b>Análisis bivariante .....</b>	<b>63</b>
4.2.1	Años de acromegalia .....	63
4.2.1.1	Tensión arterial .....	63
4.2.1.2	Electrocardiograma.....	64
4.2.1.3	Hipertrofia del ventrículo izquierdo .....	65
4.2.1.4	Insuficiencia válvula mitral .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.1.5	Insuficiencia válvula tricúspidea .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.1.6	Tensión arteria pulmonar.....	66
4.2.1.7	FEVI .....	67
4.2.2	Factor de crecimiento similar a insulina 1; <b>¡Error! Marcador no</b>	<b>definido.</b>
4.2.2.1	Tensión arterial .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.2.2	Electrocardiograma.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.2.3	Hipertrofia del ventrículo izquierdo .	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.2.4	Insuficiencia válvula mitral .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.2.5	Insuficiencia válvula tricúspidea .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.2.6	Tensión arteria pulmonar.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.2.7	FEVI .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.3	Hormona de crecimiento .....	67
4.2.3.1	Tensión arterial .....	67
4.2.3.2	Electrocardiograma.....	68
4.2.3.3	Hipertrofia del ventrículo izquierdo .	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.3.4	Insuficiencia válvula mitral .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.3.5	Insuficiencia válvula tricúspidea .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.3.6	Tensión arteria pulmonar.....	70
4.2.3.7	FEVI .....	70
4.2.4	Índex.....	71
4.2.4.1	Tensión arterial .....	71

4.2.4.2	Electrocardiograma.....	72
4.2.4.3	Hipertrofia del ventrículo izquierdo .	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.4.4	Insuficiencia válvula mitral .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.4.5	Insuficiencia válvula tricúspidea .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.4.6	Tensión arteria pulmonar.....	74
4.2.4.7	FEVI .....	75
4.2.5	Sexo.....	75
4.2.5.1	Edad.....	75
4.2.5.2	Índice de masa corporal.....	76
4.2.5.3	Tamaño de adenoma.....	76
4.2.5.4	Tratamiento quirúrgico .....	77
4.2.5.5	Tratamiento farmacológico .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.6	Hipotiroidismo .....	78
4.2.6.1	Hormona de Crecimiento .....	78
4.2.6.2	Factor de crecimiento similar a insulina 1	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.6.3	Índex .....	79
4.2.7	Disglucemia.....	79
4.2.7.1	Hormona de crecimiento .....	79
4.2.7.2	Factor de crecimiento similar a insulina 1	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.7.3	Índex .....	80
4.2.8	Dislipidemia .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.8.1	Hormona de crecimiento .....	80
4.2.8.2	Factor de crecimiento similar a insulina 1	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.2.8.3	Índex .....	81
4.2.9	Índice de Masa Corporal .....	82
4.2.9.1	Hormona de crecimiento .....	82

4.2.9.2	Factor de crecimiento similar a insulina 1	¡Error! Marcador no definido.
4.2.9.3	Índex	82
<b>4.3</b>	<b>Resumen de análisis bivariable</b>	<b>84</b>
<b>4.4</b>	<b>Análisis Secundario</b>	¡Error! Marcador no definido.
4.4.1	Índex	¡Error! Marcador no definido.
4.4.2	Lipoproteína de baja densidad	¡Error! Marcador no definido.
4.4.3	Hipertrofia del ventrículo izquierdo	¡Error! Marcador no definido.
4.4.4	Índex	¡Error! Marcador no definido.
4.4.4.1	Hipertrofia del ventrículo izquierdo	¡Error! Marcador no definido.
4.4.4.2	Lipoproteína de baja densidad	¡Error! Marcador no definido.
<b>5</b>	<b>CAPÍTULO V.- DISCUSIÓN</b>	<b>90</b>
<b>6</b>	<b>CAPÍTULO VI.- CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES</b>	<b>97</b>
6.1	Conclusiones	97
	Recomendaciones	98
6.2	Limitaciones	99
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>100</b>
	<b>APÉNDICE</b>	<b>105</b>
		¡Error! Marcador no definido.

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3-1. Operacionalización de variables .....	52
Tabla 4-5. Chi-cuadrado de Pearson: edad de acromegalia y tensión arterial .....	64
Tabla 4-6. Prueba exacta de Fisher: edad de acromegalia y ritmo cardíaco .....	64
Tabla 4-7. Prueba exacta de Fisher: edad de acromegalia e Hipertrofia del ventrículo izquierdo.....	65
Tabla 4-8. Prueba exacta de Fisher: edad de acromegalia e Insuficiencia válvula mitral .....	65
Tabla 4-9. Chi-cuadrado de Pearson: edad de acromegalia e Insuficiencia válvula tricúspidea .....	66
Tabla 4-10. Prueba exacta de Fisher: edad de acromegalia e hipertensión pulmonar .....	66
Tabla 4-11. Chi-cuadrado de Pearson: edad de acromegalia y FEVI .....	67
Tabla 4-12. Anova: IGF-1 e hipertensión arterial .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 4-13. T de student: IGF-1 y alteración electrocardiográfica	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 4-14. T de student: IGF-1 e Hipertrofia del ventrículo izquierdo.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 4-15. T de student: IGF-1 e Insuficiencia válvula mitral	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

Tabla 4-16. T de student: IGF-1 con Insuficiencia válvula tricúspidea.....	<b>¡Error!</b>
<b>Marcador no definido.</b>	
Tabla 4-17. T de student: IGF-1 con hipertensión pulmonar.....	<b>¡Error!</b>
<b>Marcador no definido.</b>	
Tabla 4-18. T de student: IGF-1 y FEVI.....	<b>¡Error!</b>
<b>Marcador no definido.</b>	
Tabla 4-19. Anova: GH e hipertensión arterial.....	68
Tabla 4-20. T de student: GH con electrocardiograma.....	68
Tabla 4-21. T de student: GH e Hipertrofia del ventrículo izquierdo.....	69
Tabla 4-22. T de student: GH e Insuficiencia válvula mitral.....	69
Tabla 4-23. T de student: GH e Insuficiencia válvula tricúspidea.....	70
Tabla 4-24. T de student: GH e hipertensión pulmonar.....	70
Tabla 4-25. T de student: GH y FEVI.....	71
Tabla 4-26. Anova: Índice e hipertensión arterial.....	71
Tabla 4-27. T de student: Índice y electrocardiograma.....	72
Tabla 4-28. T de student: Índice e Hipertrofia del ventrículo izquierdo.....	72
Tabla 4-29. T de student: Índice e Insuficiencia válvula mitral.....	73
Tabla 4-30. T de student: Índice e Insuficiencia válvula tricúspidea.....	74
Tabla 4-31. T de student: Índice e hipertensión pulmonar .....	74
Tabla 4-32. T de student: Índice y FEVI .....	75
Tabla 4-33. T de student: sexo y edad.....	75
Tabla 4-34. Chi-cuadrado de Pearson: sexo e IMC .....	76
Tabla 4-35. Chi-cuadrado de Pearson: sexo y tamaño del adenoma.....	77
Tabla 4-36. Chi-cuadrado de Pearson: sexo y resección quirúrgica .....	77
Tabla 4-37. Chi-cuadrado de Pearson: sexo y tratamiento farmacológico .....	78
Tabla 4-38. T de student: hipotiroidismo y GH .....	78
Tabla 4-39. T de student: hipotiroidismo e IGF-1 ....	<b>¡Error!</b>
<b>Marcador no definido.</b>	
Tabla 4-40. T de student: hipotiroidismo e Índice .....	79
Tabla 4-41. T de student: diabetes mellitus y GH.....	79
Tabla 4-42. T de student: diabetes mellitus e IGF-1 .	<b>¡Error!</b>
<b>Marcador no definido.</b>	
Tabla 4-43. T de student: diabetes mellitus e Índice.....	80

Tabla 4-44. T de student: dislipidemia y la hormona del crecimiento.....	80
Tabla 4-45. T de student: dislipidemia e IGF-1 .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 4-46. T de student: dislipidemia e Índice.....	81
Tabla 4-47. Anova: IMC y la GH .....	82
Tabla 4-48. Anova: IMC e IGF-1 .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 4-49. Anova: IMC e Índice .....	83
Tabla 4-50. Años de acromegalia contra afectación cardiaca.....	84
Tabla 4-51. Factor de crecimiento similar a insulina 1 contra afectación cardiaca .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tabla 4-52. GH contra afectación cardiaca.....	85
Tabla 4-53. Índice contra afectación cardiaca .....	86
Tabla 4-54. Sexo contra edad, IMC y tratamiento .....	87
Tabla 4-56. Disglucemia contra marcadores de acromegalia .....	88
Tabla 4-55. Hipotiroidismo contra marcadores de acromegalia .....	88
Tabla 4-57. Dislipidemia contra marcadores de acromegalia.....	89
Tabla 4-58. IMC contra marcadores de acromegalia.....	89

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1-1. Fuentes potenciales de exceso en el eje GH;	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Gráfico 1-2. Algoritmo para el diagnóstico de acromegalia;	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Gráfico 1-3. Algoritmo de tratamiento de acromegalia .....	32
Gráfico 1-4. Patogénesis de la miocardiopatía acromegálica .....	37
Gráfico 1-5. Etiología de la hipertensión en acromegalia;	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

Gráfico 1-6. Progresión a miocardiopatía en acromegalia;**Error! Marcador no definido.**

Gráfico 1-7. Efecto del exceso de la GH.....**¡Error! Marcador no definido.**

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A. Certificado de aprobación del HEEE.....	105
Anexo B. Certificado de aprobación Subcomité de Bioética Pontificia Universidad Católica del Ecuador. ....	106
Anexo C. Registro de la información.....	107

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIP	Proteína de interacción del receptor de hidrocarburos de la línea germinal Aryl.
AMPc	Adenosin Monofosfato Cíclico
DM	Diabetes Mellitus
GH	Hormona de Crecimiento
GHRH	Hormona liberadora de la hormona de crecimiento
GS-ALFA	Subunidad alfa proteína estimuladora de nucleótidos de guanina

GY	Grey
IGF-1	Factor de Crecimiento similar a insulina 1
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HEEE	Hospital Eugenio Espejo
MAPA	Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial
NT-pro BNP	Pro péptido natriurético cerebral N-terminal
PTOG	Prueba de tolerancia oral a la glucosa
IMC	Índice de Masa Corporal
PPAR	Proliferador de peroxisomas
PI	Fosfatidilinositol
PCR	Proteína C Reactiva
RMN	Resonancia Magnética
STR	Radioterapia estereotáctica
TC	Tomografía computarizada

## **RESUMEN**

La acromegalia es una rara enfermedad caracterizada por la hipersecreción crónica de la hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1). Ambas hormonas se encargan del desarrollo orgánico y su exceso puede afectar temprana y profundamente la estructura y función cardíaca. El objetivo de este estudio fue la descripción de las características clínicas cardiovasculares y la presencia de otras patologías metabólicas que podrían estar relacionadas con el incremento de la morbi-mortalidad. La muestra de este estudio fue de 61 pacientes número total de

casos. Para el análisis de los resultados se realizó un análisis univariable lo que determinó frecuencias y un análisis bivariado en el cual se utilizaron pruebas estadísticas: Anova, Chi cuadrado de Pearson y T de student. Este estudio encontró que la acromegalia predomina en las mujeres con 54 %, la enfermedad se presenta a los  $40.5 \pm 14$  años; el 79 % fueron macroadenomas por un diámetro promedio de 2.08 cm. El 90 % de todos los pacientes recibieron tratamiento farmacológico y/o quirúrgico, de ellos el 93 % presenta problemas de sobrepeso u obesidad. No se encuentra una asociación significativa entre los valores de IGF-1 y GH con la presencia de alteraciones estructurales cardíacas presumiblemente por la administración de tratamiento. Se demostró la presencia de riesgo cardiovascular elevado comparado con la población general.

**PALABRAS CLAVE:** acromegalia, hormona de crecimiento, enfermedad cardiovascular, hipertensión.

### **ABSTRACT**

Acromegaly is a rare disease characterized by chronic hypersecretion of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor type 1 (IGF-1). Both hormones are responsible for organic development and their excess can affect heart structure and function early and deeply. The objective of this study was the description of the cardiovascular clinical characteristics and the presence of other metabolic pathologies that could be correlated with the increase in morbidity and mortality. The sample of this study was 61 patients total number of cases. For the analysis of the results, a

univariate analysis was performed, which determined frequencies and a bivariable analysis in which statistical tests were used: Anova, Pearson's Chi square and student's T. This study found that acromegaly predominates in women with 54%, the disease occurs at  $40.5 \pm 14$  years; 79% were macroadenomas with an average diameter of 2.08 cm. 90% of all patients received pharmacological and / or surgical treatment, 93% of them have problems with being overweight or obese. There is no significant correlation between IGF-1 and GH values with the presence of cardiac structural alterations. Regarding the previous variables and ventricular hypertrophy, the p-value was 0.46 and 0.09 respectively.

**KEYWORDS:** acromegaly, growth hormone, cardiovascular disease, hypertension.

## **CAPÍTULO I.-**

### **INTRODUCCIÓN**

La acromegalia es una enfermedad infrecuente, caracterizada por un crecimiento excesivo de huesos, tejidos conectivos y órganos internos. Además de presentar un lento y progresivo cambio en las características morfológicas, se tienen varias manifestaciones sistémicas derivadas del exceso de secreción de hormona de crecimiento, la causa más común es la presencia de un adenoma hipofisario productor de GH (Rojas, Lancheros, & Tapiero, 2015).

La prevalencia de la acromegalia se encuentra por millón de habitantes entre 40 a 125 individuos y los nuevos casos de 3 a 4 por millón de habitantes (Marín, Sierra, & Maya, 2011). No tiene predilección por género, aunque hay varias investigaciones que avalan una prevalencia mayor en el sexo masculino, la edad promedio de detección se encuentra sobre los 40 años. Al ser una patología de lenta evolución sus manifestaciones se identifican incluso décadas de iniciada la alteración hormonal (Rojas et al., 2015).

La acromegalia se origina por la hipersecreción de GH. Esta hormona se sintetiza normalmente en las porciones laterales de la adenohipófisis, dichas porciones corresponden al 35 - 45 % de toda la estructura glandular. Los genes encargados de la síntesis de esta hormona se localizan en el cromosoma 17q22-24.8 (Sharma, Tan, Amsterdam, & Singh, 2018). El aumento de la producción de GH puede deberse a un adenoma somatotrófico, de presentación en forma aislada y esporádica o ser parte de

trastornos genéticos, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (Bondanelli et al., 2005). Uno de los órganos diana para GH es el hígado, desde donde se produce IGF-1 en cantidades excesivas que colaboran con la patogenia de la acromegalia. Las dimensiones del tumor y su progresión son factores particularmente importantes, la mayoría de estudios revelan una incidencia de macroadenomas en 65 % en relación al 35 % de microadenomas (Perel & Echin, 2011).

Existen varias alteraciones en individuos acromegálicos como: síndrome de túnel carpiano, hiperhidrosis, alteraciones visuales, osteoartritis, apnea del sueño, desórdenes reproductivos y enfermedad cardiovascular. El índice de mortalidad por causas cardiovasculares está entre 1.5 a 3 veces más al ser comparado con la población normal (Gómez & Maldonado, 2013; Rojas et al., 2015).

Dentro de las principales causas de mortalidad en acromegalia figuran con 70 % las enfermedades cardiovasculares (Rojas et al., 2015). Las patologías cardiovasculares correlacionadas a la enfermedad son: arritmias, hipertensión arterial, alteraciones valvulares e insuficiencia cardíaca que pueden estar presentes en forma individual o en colusión hasta en 60 % de los casos (Bondanelli et al., 2005; Gómez & Maldonado, 2013). La hipertrofia concéntrica es la principal característica de la miocardiopatía provocada por acromegalia, está caracterizada por: fibrosis intersticial causada por el depósito de colágeno de origen extracelular, síntesis promovida por los fibroblastos mediada por el exceso de IGF-1, mientras que la GH aumenta la tasa de colágeno depositado a nivel cardíaco y altera la organización de miofibrillas; las áreas de infiltración linfomononuclear y necrosis de monocitos se parecen mucho a un patrón

de miocarditis; provoca tardamente deterioro de la función diastólica y lesión en las válvulas: aórtica y mitral (G. Lombardi et al., 2012; Ruiz et al., 2009).

La edad de inicio y el tiempo que se ha mantenido el exceso de GH e IGF-1 son los principales determinantes de anomalías cardíacas, en más del 90 % de los resultados de estudios patológicos in vivo o postmórtem mostraron la presencia de hipertrofia cardíaca (Gómez & Maldonado, 2013). Además, se ha encontrado una relación directa entre la tensión arterial y los niveles de IGF-1 (Sesnilo et al., 2017; Vilar, Vilar, Lyra, Lyra, & Naves, 2017). Los años de enfermedad, la presencia de manifestaciones cardiovasculares al diagnóstico y los niveles de GH son predictores independientes de mortalidad cardiovascular (G. Lombardi et al., 2012).

El eje GH / IGF-1 influye en tres aspectos principales del sistema cardiovascular: 1) crecimiento y estructura del miocito, 2) contractilidad cardíaca y 3) función vascular (G. Lombardi et al., 2012; Sharma et al., 2018). Las alteraciones son tanto morfológicas como funcionales y se expresan en: hipertrofia y disfunción cardíaca; se encuentra también regurgitación valvular y falla cardíaca, pero éstos no son reversibles al tratamiento con análogos de somatostatina (Gómez & Maldonado, 2013; Sharma et al., 2018).

La presencia de otros factores pueden jugar un rol negativo en el apareamiento de eventos cardíacos como son: hábito tabáquico, alteraciones hereditarias, niveles elevados de lipoproteína A y fibrinógeno, tirotoxicosis, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, hipertensión arterial, enfermedad valvular cardíaca, arritmias,

disfunción endotelial y finalmente insuficiencia cardiaca (Ben-Shlomo & Melmed, 2008; Sesnilo et al., 2017).

La acromegalia está asociada con problemas metabólicos, como diabetes o alteración de tolerancia a la glucosa. El tratamiento a base de análogos de somatostatina permite el descenso de los niveles de GH consiguiendo mejorar niveles glucémicos, aunque su impacto clínico es menor que con otros tratamientos farmacológicos (Abreu et al., 2016). La acromegalia se encuentra mal controlada cuando se mantienen niveles de IGF-1 altos. Las complicaciones metabólicas asociadas son cada vez menos comunes debido a las tecnologías diagnósticas y la rapidez que se las puede realizar lo que permite iniciar un tratamiento más efectivo (G. Lombardi et al., 2012; Sharma et al., 2018).

De acuerdo con las pautas del consenso de 2014, el control terapéutico de personas con acromegalia se constata bioquímicamente por la normalización de IGF-1 ajustada para edad y sexo y una GH aleatoria de  $<1$  ug/L. Para pacientes que han suspendido el tratamiento farmacológico (luego de una intervención potencialmente curativa, ej: cirugía o radiocirugía), se define el control bioquímico (remisión) como una GH de  $<1.0$  ug/L durante un PTOG con de 75 g (Katznelson et al., 2014).

Este proyecto de investigación está dividido en seis capítulos:

El capítulo I tiene como propósito principal tener un conocimiento global sobre el tema de esta investigación, además de permitir comprender cuáles fueron las necesidades encontradas que incentivaron al autor para su realización.

El capítulo II donde se estructura el marco teórico, que está conformado por la recolección de material bibliográfico con relevancia científica, en esta sección se desarrolla los conceptos que van a permitir comprender de forma práctica cuáles son las patologías cardiovasculares y metabólicas más importantes que se encuentran en las personas que padecen acromegalia.

El capítulo III describe la parte metodológica, que es el conjunto de procedimientos y técnicas aplicados de manera ordenada y sistemática en la realización de la tesis de grado. Además, se indica la justificación y el problema de investigación para lograr demostrar su importancia. Proporciona también un detalle completo de las variables utilizadas y el análisis e interpretación de los datos estadísticos obtenidos después de su recolección. Aquí se determina cuál es la relación entre variables y cuáles podrían ser las conductas que afecten su asociación.

En el capítulo IV se evidencian los resultados obtenidos que permiten el cumplimiento de los objetivos, dichos resultados se encuentran representados y expresados con el uso de gráficos y tablas con su respectiva información.

En el capítulo V se encuentra la discusión, por medio del análisis de resultados obtenidos en el capítulo anterior, se demuestran los objetivos generales y específicos, utilizando información de varios autores para una adecuada interpretación, análisis y contraste de los datos recabados.

En el capítulo VI se describe las conclusiones y recomendaciones que se encontraron durante el trabajo de investigación, en congruencia con los objetivos previamente

planteados y destacando la importancia y resultado final de todo el estudio, así como sus limitaciones y fortalezas.

Al final de la investigación consta la sección de bibliografía y anexos de la investigación. En la sección anexos se recopila toda la información complementaria como: la base de datos, los certificados de aprobación que respaldan la realización del presente estudio.

## **CAPÍTULO II.-**

### **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

#### **2.1 Acromegalia**

##### **2.1.1 Concepto**

La acromegalia es una patología rara que se desarrolla por hipersecreción de la GH (Ruiz et al., 2009). La primera descripción fue en 1886 por parte de Pierre Marie quien además acuñó el término “acromegalia” por la presencia de rasgos físicos caracterizados por el gran tamaño de manos y pies (Williams & Melmed, 2017).

##### **2.1.2 Epidemiología**

Entre 40 a 125 individuos es su prevalencia por millón de habitantes y en nuevos casos de 3 a 4 por millón de habitantes (Marín et al., 2011); sin embargo, en la actualidad son considerablemente más altas las estimaciones (Ruiz et al., 2009). La acromegalia se caracteriza por un alto índice de subdiagnósticos, su lenta progresión conduce a una identificación de 4 a 10 años después de su inicio, en un promedio edad de 40 años tanto en hombres como mujeres (Sharma et al., 2018). A nivel ecuatoriano no se dispone de información actualizada de la prevalencia de esta enfermedad por falta de estudios demográficos.

Otros estudios a nivel mundial nos hablan de una prevalencia de 2.8 a 13.7 de casos por cada 100000 habitantes, por otro lado, casos nuevos que van de 0.2 a 1.1 por cada 100000 habitantes. No se encuentra una diferencia significativa entre hombres y

mujeres; en cuanto a la edad diagnosticada el comportamiento es similar en los estudios analizados, siendo esta entre los 40.5 y 47 años.(Lavrentaki, Paluzzi, Wass, & Karavitaki, 2017).

### **2.1.3 Fisiopatología**

La GH es una hormona de características anabólicas que tiene como función la síntesis proteica, indispensable para el crecimiento óseo y de los tejidos blandos; su síntesis y liberación también está regulada por otras hormonas como la somatostatina y la ghrelina (Marín et al., 2011).

La producción de GH esta estimulada por una variedad de señales, siendo la más importante, la mediada desde el hipotálamo por la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) y suprimida por la somatostatina. En raros casos el exceso de GHRH puede originarse de un tumor neuroendocrino o un tumor carcinoide. La GH elevada estimula al hígado a sintetizar más IGF-1, un mediador del crecimiento, que contribuye a las manifestaciones somáticas de la enfermedad (Sharma et al., 2018).

También se ha determinado la importancia de la ghrelina, la cual es una molécula formada por la unión de varios aminoácidos mediante enlaces peptídicos y está relacionada con la GH, esta es reconocida por un ligando endógeno al receptor de los secretagogos de la GH y cumple el rol de cofactor en la liberación por la hipófisis. Además tiene otras acciones como: estimular la ingesta de alimentos, inducir la formación de adipocitos, disminuir la actividad simpática y disminuir la apoptosis en el miocardio (Schwarz, Jammula, Gupta, & Rosanio, 2006).

#### **2.1.4 Causas de acromegalia**

Dentro de las causas de acromegalia se encuentran en un 95 % los adenomas hipofisarios y por secreción hormonal ectópica solo un 5 % de los casos (Mendez-Fandiño et al., 2017). En aproximadamente el 40 % de los adenomas somatotropos se encuentra una mutación activadora de la subunidad alfa del gen en la proteína estimuladora de nucleótidos de guanina (Gs-alfa). Estas mutaciones dan como resultado la activación constitutiva de la adenililciclase, que juega un papel tanto en la división celular como en la secreción excesiva de GH por estos adenomas. Además, se ha encontrado varias mutaciones genéticas de la proteína de interacción con el receptor de hidrocarburos de la línea germinal Aryl (AIP) en acromegálicos de forma esporádica (Araujo et al., 2017).

Las micro duplicaciones en el cromosoma Xq 26.3 se han asociado con un exceso de GH en niños con gigantismo y en adultos con acromegalia (Mendez-Fandiño et al., 2017). Hay evidencia de que el fracaso para inhibir la síntesis del adenosin monofosfato cíclico (AMPc) provoca el desarrollo de adenomas pituitarios en pacientes con AIP mutado. Además, se ha encontrado pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 11q13 que justifica la presencia de mutaciones genéticas en el origen del tumor pituitario (Araujo et al., 2017).

Se encuentran otras causas menos frecuentes que originan acromegalia como: neoplasia endocrina múltiple tipo 1; acromegalia familiar; exceso de GH ectópico o iatrogénico; exceso GHRH (ganglioneuroma o hantoma hipotalámico, GHRH por tumores hipotalámicos, secreción ectópica de GHRH por neoplasias neuroendocrinas

como tumores carcinoides o tumores pulmonares de células pequeñas). (Ben-Shlomo & Melmed, 2008; Marín et al., 2011).

### **2.1.5 Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas se presentan de forma aislada o múltiples, como se tiene en (Abreu et al., 2016) en las que se encuentra:

- Efecto de masa del tumor: dolor de cabeza, discapacidad visual, hiperprolactinemia, sección del tallo hipofisario, hipopituitarismo, hipotiroidismo, hipogonadismo, hipocortisolismo.
- Efectos sistémicos: agrandamiento acral, aumento del grosor de la piel e hipertrofia de los tejidos blandos, aumento de sudoración, marcas en la piel.
- Características cardiovasculares: Hipertrofia del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, arritmias, hipertensión, cardiomiopatía.
- Características metabólicas: Alteración del metabolismo de la glucosa, diabetes, resistencia a la insulina.
- Características óseas y articulares: Aumento del grosor del cartílago articular, artropatía / osteoartritis, síndrome del túnel carpiano, fracturas vertebrales.
- Características respiratorias: Macroglosia, obstrucción de la vía aérea superior, apnea del sueño, disfunción de ventilación.
- Otras causas endócrinas: Bocio, hipercalciuria, anomalías menstruales.

### **2.1.5.1 Tejidos blandos y piel**

Los pacientes con acromegalia tienen crecimiento excesivo de tejidos blandos y engrosamiento de la piel, sus rasgos característicos son una mandíbula agrandada (macrognatia), manos y pies agrandados y tumefactos, lo que resulta en un aumento del tamaño del zapato (Pivonello et al., 2017).

Las características faciales se vuelven ásperas, con agrandamiento de la nariz, los huesos frontales, la mandíbula y los dientes tienden a separarse (Pivonello et al., 2017). Otras manifestaciones de crecimiento excesivo de tejidos blandos incluyen macroglosia, profundización de la voz y sensación de parestesias en manos.

### **2.1.5.2 Huesos y articulaciones**

El exceso de secreción de GH en los niños, antes de la fusión de las epífisis de los huesos largos, expresa un crecimiento lineal teniendo como resultado el gigantismo hipofisario. En contraste, los adultos con acromegalia no se hacen más altos; además presentan otras patologías que son comunes como la artropatía y dolores articulares que pueden ser reversibles a etapas tempranas de la enfermedad, el tratamiento adecuado reduce el riesgo, sin embargo, puede progresar con niveles normales de GH e IGF-1 (Abreu et al., 2016).

El líquido sinovial aumenta y el cartílago se agranda, causando una artropatía hipertrófica de tobillos, rodillas, columna vertebral, caderas y otras articulaciones. Los síntomas articulares son una característica de presentación común de la enfermedad. (Rojas et al., 2015). El dolor de espalda también puede deberse a osteoporosis y

fracturas causadas por una insuficiencia gonadal concurrente debida al agrandamiento del tumor hipofisario y el consiguiente hipopituitarismo.

La densidad ósea en la acromegalia puede aumentar en columna vertebral y cadera, al menos en las mujeres, si sus niveles de estrógeno son normales. Las patologías ortopédicas pueden persistir pese a un control bioquímico adecuado, como la artritis degenerativa la cual es irreversible y otras artropatías que causan dolor contribuyente a una calidad de vida reducida (Abreu et al., 2016).

### **2.1.5.3 Tiroides**

El agrandamiento de la tiroides puede ser difuso o multinodular cuando se evalúa mediante ecografía generalmente el tamaño medio de la tiroides es más de cinco veces normal. No está claro si este agrandamiento es debido al aumento de los niveles de GH e IGF-1. La función tiroidea puede ser normal y pocos pacientes con bocio tienen hipertiroidismo subclínico. Unos pocos pacientes tienen hipotiroidismo central causado por su tumor hipofisario (Tirosh & Shimon, 2017).

### **2.1.5.4 Cardiovascular**

En la sección 2.2 Complicaciones Cardiovasculares se amplia este tema, como parte del desarrollo del tema.

### **2.1.5.5 Metabólico**

Las alteraciones metabólicas son comunes, la hiperprolactinemia se encuentra aproximadamente en 30 % de los pacientes debido a la compresión del tallo hipofisario

o secreción tumoral mixta de GH y PRL y esta puede ocurrir con o sin galactorrea (Abreu et al., 2016). La acromegalia no controlada también se asocia con hiperinsulinismo, resistencia a la insulina, diabetes mellitus manifiesta entre el 10 % al 15 % de los casos y tolerancia a la glucosa alterada en otro 50 %. Algunas personas con acromegalia presentan alteraciones de los triglicéridos o hipercalciuria.

La hiperfosfatemia ocurre en aproximadamente el 70 % de los acromegálicos y se debe presumiblemente a la estimulación directa de la reabsorción de fosfato en el túbulo renal inducido por IGF-1. La concentración de fosfato sérico por lo general no supera los 5.5 mg/dL (Ben-Shlomo & Melmed, 2008).

#### **2.1.6 Diagnóstico**

La acromegalia se basa primero en una sospecha clínica, al tener presencia de rasgos físicos y crecimiento facial anormal, se determina los valores de IGF-1 si se encuentra una alteración se solicita GH después de un PTOG y posterior a ellos la realización de estudios de imagen para determinar la presencia de una lesión hipofisaria (Calderón, Delgado, & García Campos, 2017). La Asociación Americana de Endocrinología en 2011 determina la necesidad de realizar la búsqueda de acromegalia cuando no se presenten manifestaciones claras y existan dos o más enfermedades como: diabetes de reciente aparición, artralgias difusas, síndrome de túnel carpiano, pérdida de la visión, hipertensión arterial de difícil manejo y oclusión progresiva de la mandíbula (Katznelson et al., 2014).

### **2.1.6.1 Pruebas bioquímicas.**

#### **2.1.6.1.1 Concentración de IGF-1 en suero**

La mejor prueba individual para el diagnóstico de acromegalia es la medición de IGF-1 (Katznelson et al., 2014). A diferencia de la GH, las concentraciones séricas de IGF-1 no varían de una a otra hora de acuerdo con la ingesta de alimentos, el ejercicio o el sueño, sino que reflejan una secreción integrada de GH durante el día anterior o más. Las concentraciones séricas de IGF-1 son elevadas en prácticamente todos los pacientes con acromegalia y proporcionan una excelente forma de discriminar a los individuos sanos (Marín et al., 2011). Una concentración sérica normal de IGF-1 es una fuerte evidencia de que el paciente no tiene acromegalia (Katznelson et al., 2014).

#### **2.1.6.1.2 Prueba de tolerancia con glucosa oral (PTOG)**

El ensayo dinámico más específico para establecer la presencia de acromegalia es una PTOG . Al realizar la prueba, se mide la GH sérica durante dos horas después de la ingesta de 75 gramos de glucosa, el criterio para el diagnóstico es una concentración de GH superior a 1 ng/ml, en sujetos normales las concentraciones séricas de GH disminuyen hasta valores por debajo de 1 ng/ml al realizar el control. En contraste, los valores posteriores a la ingesta son superiores a 2 ng/ml en más del 85 % de los pacientes con acromegalia (Calderón et al., 2017; Williams & Melmed, 2017)

La PTOG es la mejor prueba para determinar los niveles de GH después del tratamiento quirúrgico, pero no parece ser útil al evaluar el control bioquímico en pacientes que están recibiendo análogos de somatostatina (Katznelson et al., 2014).

### 2.1.6.1.3 Resonancia magnética

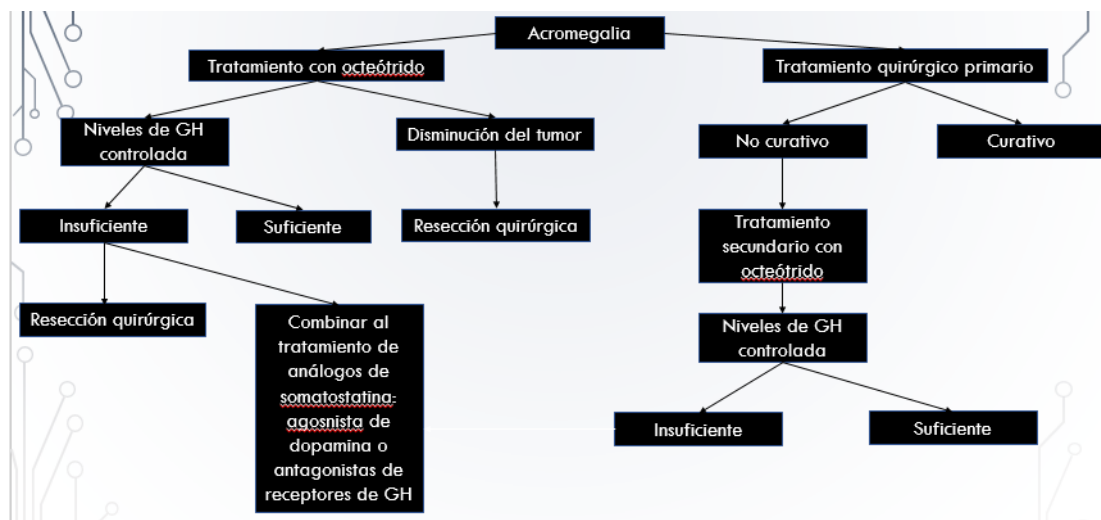
Cuando se ha confirmado la hipersecreción de GH, el siguiente paso es una RM de la pituitaria al ser un adenoma somatotropo que es la causa más común de acromegalia una vez que se ha confirmado la hipersecreción de GH (Ruiz et al., 2009; Sharma et al., 2018), con esta técnica se detectan tumores hipofisarios de hasta 2 mm de diámetro y se pueden identificar con precisión las dimensiones anatómicas del tumor.

### 2.1.7 Tratamiento

Gráfico

2-1.

Algoritmo de tratamiento de acromegalia



**Fuente:** Adapted from: Somatostatin analogues important in managing acromegaly Drugs Ther Perspect 2010; Vol. 26, No. 4 (Feelders RA, Hofland LJ, & van Aken MO, 2009)

En cuanto al tratamiento de la acromegalia este puede causar una resolución de las manifestaciones clínicas; sin embargo, depende de la gravedad y/o duración (Katznelson et al., 2014).

### **2.1.7.1 Quirúrgico**

Se recomienda la cirugía transesfenoidal como terapia inicial. Esto incluye a los microadenomas, macroadenomas que son totalmente resecables, o un macroadenoma que causa deterioro de la visión (Gómez & Maldonado, 2013; Rojas et al., 2015). La tasa de curación quirúrgica es del 88 % a 91 % para microadenomas y 48 % a 53 % para macroadenomas, con una tasa de recurrencia del 10 % en 15 años después de la cirugía (Schwarz et al., 2006). El tratamiento farmacológico puede ser más efectivo después de la reducción quirúrgica. Se puede considerar cirugía citorreductora en un paciente con enfermedad intraselar residual después de un tratamiento farmacológico fútil (Katznelson et al., 2014).

#### **2.1.7.1.1 Complicaciones postquirúrgicas**

La tasa de mortalidad perioperatoria es inferior al 1 % en pacientes con macroadenomas invasivos y mínimo en pacientes con microadenomas. Se pueden presentar a largo plazo afectación de una o más hormonas hipofisarias (Racine Micheal & Barkan Ariel, 2003). Otras complicaciones importantes incluyen sangrado, fístula del líquido cefalorraquídeo, meningitis, diabetes insípida en un 10%, además de desequilibrio de sodio y agua e hipopituitarismo. (Katznelson et al., 2014; Williams & Melmed, 2017)

#### **2.1.7.1.2 Evaluación postquirúrgica**

Se mide los niveles de IGF-1 y GH de forma aleatoria aproximadamente 12 semanas después de la cirugía ya que el IGF-1 puede tardar en normalizarse. Si una GH aleatoria

es  $> 1$  ug/L, volveremos a medir la GH después de una carga de glucosa, si la GH sérica posterior a la glucosa es inferior a 1 ug/L se mantiene la enfermedad activa (Bondanelli et al., 2005; Katznelson et al., 2014).

### **2.1.7.1.3 Radioterapia**

La radioterapia se reserva como una terapia complementaria cuando la quirúrgica ha fallado y la terapia farmacológica no es tolerada (Katznelson et al., 2014).

La primera es radioterapia convencional fraccionada puede reducir los niveles de GH y normalizar los niveles de IGF-1, pero puede inducir hipopituitarismo tardío por lo que su utilización debe quedar como última opción. La segunda es la radioterapia estereotáctica (SRT) que se debe considerar cuando la lesión tumoral residual es significativa, o el tumor está demasiado cerca del quiasma óptico y requiere una exposición de más de 8 Gy (Schwarz et al., 2006).

Para monitorear la eficacia de la radioterapia se debe reevaluar anualmente niveles de GH / IGF-1 después de suspender el tratamiento farmacológico (Katznelson et al., 2014).

### **2.1.7.2 Farmacológico**

Los pacientes que no normalizan la concentración sérica de IGF-1 con la cirugía transesfenoidal y además presentan síntomas moderados de exceso de GH, requieren un tratamiento farmacológico con un análogo de somatostatina (Rojas et al., 2015). En pacientes con concentraciones de IGF-1  $< 2$  ug/L se sugiere la administración de

cabergolina o bromocriptina como tratamiento primario o complementario (Williams & Melmed, 2017)

#### **2.1.7.2.1 Análogos de la somatostatina**

El octreótido es un análogo de la somatostatina que inhibe la secreción de GH. Su efecto esta dado por unirse a receptores específicos de la somatostatina, tiene una mayor acción cuando el número de receptores es alto, la administración repetitiva no produce desensibilización (Racine Micheal & Barkan Ariel, 2003).

La forma de acción prolongada de octreótido se administra como una inyección intramuscular de 20 a 30 mg para alcanzar concentraciones séricas adecuadas en un período de 28 días, manteniendo una dosis de 30 mg mantiene valores de GH < 2.5 ug/L (Williams & Melmed, 2017).

La eficacia se determina mediante la normalizaación de los niveles séricos de IGF-1 y GH, además que debe ir seguida de la regresión de las manifestaciones de los tejidos blandos y la reducción del tamaño del adenoma (Colao et al., 1999).

#### **2.1.7.2.2 Agonista de dopamina**

El principal fármaco es la cabergolina, la que inhibe la secreción de GH en los pacientes acromegálicos, pero no funcionan tan bien como los análogos de la somatostatina. Sin embargo, su vía de administración oral es una ventaja sobre los otros tratamientos que se administran por vía parenteral (Varadhan, Reulen, Brown, & Clayton, 2016). Además se utiliza la cabergolina en combinación con un análogo de

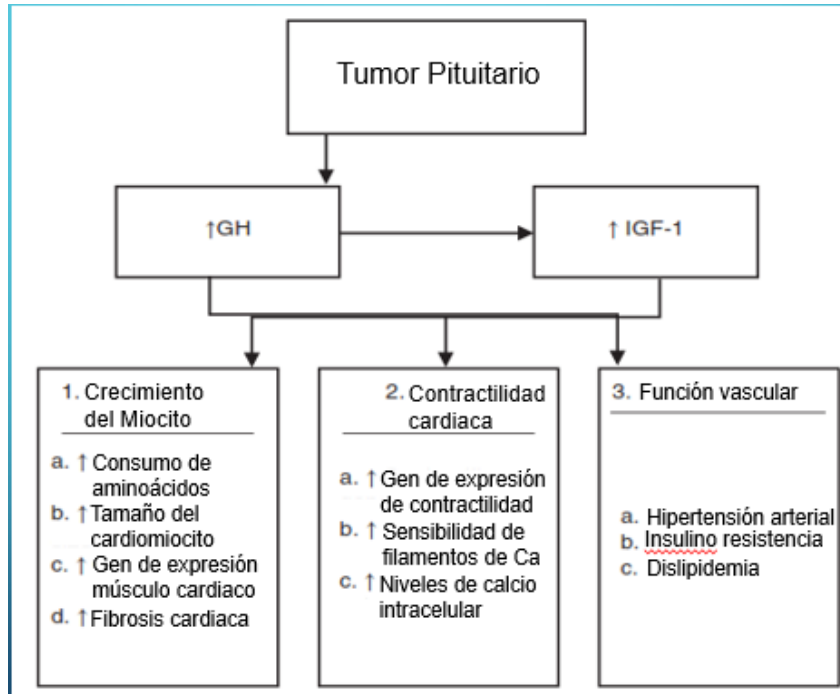
somatostatina en pacientes en los que el tratamiento con octeótrido solo ha reducido los niveles séricos de IGF-1 a casi la normalidad.

La cabergolina que es un agonista de dopamina también podría probarse como tratamiento primario en el paciente que tiene solo una leve elevación de IGF-1 y un pequeño adenoma, además de que no es candidato para la cirugía y no acepta las inyecciones mensuales de un análogo de somatostatina (Colao et al., 1999).

## **2.2 Complicaciones cardiovasculares**

Dentro de los marcadores séricos útiles que pueden determinar un mayor riesgo cardiovascular tenemos a los indicadores de inflamación, como la proteína c reactiva (PCR); marcadores hemostáticos, como el fibrinógeno y factor VIII y marcadores cardiacos de hipertrofia o disfunción como el pro péptido natriurético cerebral N-termina (NT-pro BNP) (Potter, Beauregard, & Serri, 2008).

## Patogénesis de la miocardiopatía acromegálica



**Fuente:** Adapted from: Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis, and management (Sharma et al., 2018)

El eje GH / IGF-1 influye en 3 aspectos principales del sistema cardiovascular, como se encuentra en gráfico 2-4: 1) crecimiento y estructura de los miocitos, con aumento del consumo de aminoácidos, expresión de genes del músculo cardíaco relacionados a hipertrofia y fibrosis cardíaca; 2) contractilidad cardíaca con un aumento de la expresión de genes relacionados a contractilidad, mayor sensibilidad de los miofilamento al calcio; 3) alteración de función vascular, donde se coluden: hipertensión arterial, resistencia a la insulina y dislipidemia (G. Lombardi et al., 2012; Sharma et al., 2018). La hipersecreción de IGF-1 aumenta de forma independiente la transcripción de los principales genes específicos del músculo cardíaco, incluida la troponina 1, la miosina cadena ligera-2, actina  $\alpha$  y proteína de unión a IGF1, que conduce a fibrosis y sarcomerogénesis; además promueve la síntesis de colágeno por

los fibroblastos, mientras que la GH aumenta la velocidad del depósito de colágeno cardíaco (Sharma et al., 2018).

### **2.2.1 Disfunción endotelial y aterosclerosis**

En las personas con acromegalia se ha encontrado una disminución del flujo mediado por dilatación en la arteria braquial, junto a un aumento de la resistencia periférica, el cual está expresado por el deterioro endotelial y vasodilatador; con una exagerada respuesta simpática vasoconstrictora (Schwarz et al., 2006).

Además, se encuentra un aumento del grosor de la íntima media carotídea en los casos de acromegalia activa, hay otras evidencias que demuestran una mayor prevalencia de enfermedad coronaria y la presencia de aterosclerosis carotídea (Ramos-Leví & Marazuela, 2017).

### **2.2.2 Hipertensión arterial**

La hipertensión en pacientes con acromelia afecta por igual a hombres y mujeres, se encuentra en 30% a 45% de los casos, los mecanismos exactos involucrados en su desarrollo aún no están completamente claros, pero parece ser la suma de varios factores como son: aumento de la expansión del volumen plasmático, retención de sodio y agua, crecimiento de células musculares lisas, aumento de resistencias periféricas, incremento de la respuesta vascular a la angiotensina II (Mercado, 2014; Ramos-Leví & Marazuela, 2017). (Lombardi, Galdiero, Auriemma, Pivonello, & Colao, 2006).

En casos de déficit somatotrófico, también se ha evidenciado la importancia de la homeostasis de GH - IGF1, existe evidencia que la administración de GH exógena en casos especiales puede mejorar la disfunción endotelial, lo que sugiere que modifica la función vascular endógena determinando un efecto directo sobre las células endoteliales, mantener un efecto controlado de IGF-1-provoca un aumento en el gasto cardíaco y disminuye la activación de citoquinas, mejorando la disfunción endotelial (Schwarz et al., 2006).

### **2.2.3 Arritmias**

En los pacientes acromegálicos se presentan en un 41 % trastornos de conducción; se encontraron arritmias ventriculares complejas en el 48 % de los pacientes acromegálicos en comparación con el 12 % de pacientes sanos. Dentro de las alteraciones se pueden encontrar: taquicardia supraventricular paroxística, fibrilación auricular paroxística, síndrome del nodo enfermo, taquicardia ventricular y bloqueos de rama (Lombardi et al., 2006).

Los pacientes acromegálicos también pueden exhibir un tipo particular de ritmo anormal conocido como disincronía ventricular izquierda, que consiste en un deterioro del ritmo dado por la pérdida de la contracción máxima del segmento cardíaco correspondiente (Ramos-Leví & Marazuela, 2017).

#### **2.2.4 Insuficiencia cardiaca**

Los síntomas típicos de la insuficiencia cardiaca son los que comprometen el lado derecho, encontrándose edema periférico, náuseas y aumento de peso, mientras que los síntomas de lado izquierdo son disnea y ortopnea (Sharma et al., 2018).

La regulación de GH proporciona estabilidad en la sintomatología de los pacientes con insuficiencia cardiaca sin la necesidad de soporte previo a base de inotrópicos, confirmando los efectos sobre la remodelación cardiaca y vascular (Schwarz et al., 2006).

#### **2.2.5 Miocardiopatía hipertrófica**

La hipertrofia miocárdica ocurre temprano durante el curso de la enfermedad y empeora proporcionalmente al tiempo de actividad de esta. De hecho, la enfermedad prolongada puede aumentar su prevalencia hasta 70-90 % (Ramos-Leví & Marazuela, 2017).

La IGF-1 aumenta el contenido de calcio intracelular y aumenta la sensibilidad del miocito al calcio, en un estado de baja energía, mediado por una baja actividad de la ATPasa (Lombardi et al., 2006). La hipertrofia concéntrica resulta por el aumento del ancho de los miocitos debido a la unión de nuevos sarcómeros en paralelo (Sharma et al., 2018).

En el proceso de remodelación cardiaca se encuentran tres etapas bien definidas.

- 1) Etapa temprana con el inicio de la acromegalia y caracterizada por hipertrofia concéntrica biventricular, con aumento de la contractilidad miocárdica y un síndrome hipercinético.
- 2) Un ventrículo más hipertrófico con disminución del llenado diastólico y prolongación del período de pre eyección en descanso y acortamiento del tiempo de eyección ventricular izquierda y fracción de eyección ventricular izquierda reducida.
- 3) La miocardiopatía terminal que ocurre en casos de diagnóstico y tratamiento tardíos, implica disfunción diastólica y sistólica en reposo, bajo gasto cardíaco y posterior insuficiencia cardíaca (Ramos-Leví & Marazuela, 2017).

En la miocardiopatía temprana se encuentra una disminución tanto del llenado diastólico como la velocidad de flujo mitral y tricúspideo; la elasticidad de las fibras miocárdicas se reduce y provoca un alargamiento del tiempo de relajación isovolumétrica (Lombardi et al., 2006).

La miocardiopatía hipertrófica en la acromegalia puede ocurrir sin que exista concomitantemente hipertensión arterial y se presenta en un tercio de los pacientes; si hay al mismo tiempo de hipertensión arterial y diabetes se encuentra alteraciones cardíacas en todos los pacientes (Lombardi et al., 2006).

Las características clínicas presentadas en la miocardiopatía por el tiempo de evolución de la acromegalia se encuentran de la siguiente forma según (Ramos-Leví & Marazuela, 2017) :

- Temprano < 5 años: contractilidad mejorada, disminución de la resistencia vascular periférica. Incremento de la salida cardiaca.
- Intermedio > 5 años: Hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, desarrollo de daño cardiaco.
- Tardío >15 años Disfunción diastólica y sistólica. Enfermedad valvular. Enfermedad de arteria coronaria. Arritmias

## **2.3 Complicaciones metabólicas**

### **2.3.1 Diabetes**

La hiperglucemia está determinada por el aumento de GH circulante y los niveles de glucocorticoides, existe un exceso sostenido de estas dos hormonas en la acromegalia; además de encontrarse una insuficiencia concomitante de células  $\beta$ . Las hormonas, que contrarrestan la acción de la insulina se asocian con el origen de diferentes grados de intolerancia a la glucosa (Baroni, Giorgino, Pezzino, Scaroni, & Avogaro, 2016). La GH actúa bloqueando la señalización de la insulina al reducir la estimulación de moléculas como el sustrato 1 del receptor de insulina y la PI 3-quinasa, que son importantes para la estimulación del transporte de glucosa en el músculo y tejido graso (Baroni et al., 2016).

La PTOG alterada o la anormalidad hemoglobina glucosilada (HbA1c) determinan la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, incluso cuando la glucemia en ayunas es aun normal (Baroni et al., 2016). La presencia de Diabetes Mellitus (DM), intolerancia a la glucosa (diagnosticada por PTOG) e hiperinsulinismo contribuyen al aumento de la morbi-mortalidad cardiaca en acromegálicos. La intolerancia a la glucosa o DM varían entre el 19 % al 56 % en la acromegalia (Baroni et al., 2016).

### **2.3.2 Dislipidemia**

La GH estimula la degradación de los lípidos, lo que proporciona ácidos grasos libres y glicerol como sustratos metabólicos (aumento de la circulación de ácidos grasos libres) y también inhibe la supresión inducida por la insulina de la gluconeogénesis hepática, aumentando así la producción de glucosa (Baroni et al., 2016).

La acromegalia se caracteriza por mortalidad dos veces mayor que en la población general. Las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con la acromegalia son enfermedades cardiovasculares. Muchos estudios basados en la población con acromegalia sugieren un papel genético importante en la presencia de ECV y trastornos metabólicos asociados. Se ha encontrado la presencia de polimorfismos del gen FTO el que está asociado con la obesidad, así como con un mayor riesgo de ECV (Franczak, Kolačkov, Jawiarczyk-Przybyłowska, & Bolanowski, 2018)

## CAPÍTULO III

### 3.1 Problema de investigación

La acromegalia presenta un daño multiorgánico, el corazón y el sistema vascular son los primeros en afectarse por la respuesta que presenta el miocito al estímulo hormonal, dentro de las manifestaciones clínicas el espectro incluye desde hipertensión arterial hasta la insuficiencia cardiaca. (Colao et al., 2000; A. N. Sharma et al., 2018).

En el abordaje integral de las personas que padecen acromegalia es necesario demostrar la presencia de las diferentes afecciones cardiovasculares como: hipertensión arterial, arritmias cardiacas, hipertrofia cardiaca hasta la falla cardiaca; además de buscar las relaciones que podrían existir entre ellas (Giustina et al., 2019).

El riesgo cardiovascular es mayor en los pacientes acromegálicos comparado con la población general, estos presentan una mayor cantidad de comorbilidades provocadas directamente por la alteración del eje GH/IGF-1 que incluyen alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono y lípidos, las cuales también deben ser reconocidas y se incluyen entre los factores que deterioran la posibilidad de padecer patología cardiovascular. (Mach et al., 2019)

Al tener una gama amplia de factores clínicos deletéreos (en el aspecto cardiovascular) es importante determinar su frecuencia en el grupo de personas con acromegalia estudiado así como su impacto en órganos blanco (corazón). Con dicho conocimiento

se crearían nuevos lineamientos que influyan en el manejo oportuno y adecuado de los pacientes afectados. Dentro de las estrategias que podrían llevarse a cabo se incluye el desarrollo de políticas de salud preventiva y protocolos diagnósticos – terapéuticos basados en la evidencia. Al poner en práctica los mismos, se esperaría una disminución de la severidad de estas complicaciones, logrando una mejoría de la expectativa y calidad de vida.

### **3.2 Justificación**

A nivel mundial la acromegalia es una enfermedad rara y de lenta progresión; se asocia a mayor presencia de patologías cardiovasculares, con impacto sobre la morbilidad y mayor mortalidad, con disminución de la expectativa de vida. (Schwarz et al., 2006)

Aunque la morbilidad cardiovascular ha mejorado significativamente, sigue siendo una causa importante de mortalidad entre pacientes con acromegalia; las tasas de envejecimiento de personas con enfermedad bien controlada se aproximan mucho a la población general. No está claro cuánto de este cambio se debe al tratamiento mejorado de la acromegalia y sus comorbilidades versus el manejo más riguroso del riesgo cardiovascular.

La hipertensión es una importante causa de mortalidad cardiovascular en la acromegalia, la prevalencia estimada es aproximadamente del 30% y puede llegar hasta el 60% en algunas series, estos efectos pueden no ser completamente reversibles y la hipertensión puede persistir a pesar del control bioquímico de la acromegalia. Las arritmias son relativamente poco frecuentes y, cuando están presente, es probable que

estén relacionadas con alteraciones estructurales particularmente cardiomiopatía.(Giustina et al., 2019)

La hipertrofia de ventrículo izquierdo puede identificarse por ecocardiografía (examen recomendado al inicio del seguimiento de los pacientes con acromegalia), y aunque su epidemiología ha cambiado (ahora menor que en el pasado), su reconocimiento determina conductas de seguimiento y tratamiento que eviten mayor daño estructural cardíaco a largo plazo. En general la resonancia magnética no es necesaria para determinar el tratamiento más apropiado (Giustina et al., 2019).

La insuficiencia cardíaca ocurre con poca frecuencia en la acromegalia, y es probable que esté influenciada por factores de riesgo como la duración y la gravedad de la enfermedad, la presencia de hipertensión y diabetes mellitus. La prevalencia de cardiopatía isquémica no aumenta debido a la acromegalia per se. (Giustina et al., 2019).

Al no disponer datos estadísticos confiables del Ecuador, extraídos de grupos representativos a nivel nacional surge la necesidad de generar conocimiento desde el ámbito local. Así, se refuerza la importancia de esta investigación, pues se busca esclarecer la realidad que afecta a quienes padecen acromegalia ( y en consecuencia determinar mejor tratamiento y mejor pronóstico). También, los datos del presente estudio pueden constituir la base para estudios futuros sobre el tema.

El trabajo se realizará en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (HEEE) ya que esta es una institución de tercer nivel, lugar de referencia para unidades de menor complejidad, que cuenta con un número importante de pacientes viviendo con acromegalia.

### **3.3 Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las características clínicas cardiovasculares de los pacientes con acromegalia que acuden a los servicios de Endocrinología y Cardiología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo entre el 2016 al 2018?

### **3.4 Objetivos**

#### **3.4.1 Objetivo general**

Describir las características clínicas cardiovasculares de los pacientes con acromegalia tratados en el Hospital Eugenio Espejo en el servicio de Endocrinología y Cardiología entre los años 2016 al 2018.

#### **3.4.2 Objetivos específicos**

- Detallar las características demográficas de los pacientes con acromegalia.
- Determinar la presencia de cambios estructurales a nivel cardiaco por ecocardiografía y alteraciones electrocardiográficas.
- Encontrar cuál es la relación que existe entre los niveles elevados de IGF-1 y GH con la presencia de manifestaciones de miocardiopatía acromegálica.

- Demostrar la presencia de otras alteraciones clínicas de tipo metabólicas relacionadas con el perfil cardiovascular.

### **3.5 Hipótesis**

Por tratarse de un estudio transversal, no es necesario la realización de una hipótesis.

### **3.6 Metodología**

#### **3.6.1 Tipo de estudio**

Descriptivo, observacional, individual de corte transversal.

#### **3.6.2 Universo**

El universo estará comprendido por los pacientes con diagnóstico de acromegalia en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, siendo 61 pacientes los encontrados. Los cuáles están acudiendo a la consulta externa en el periodo comprendido entre los años 2016 al 2018.

Se tomará a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión detallados más adelante. Se realiza el respectivo análisis estadístico.

#### **3.6.3 Muestra**

Al no tener datos referentes a esta patología en el país es necesario realizar una búsqueda de bibliografía regional en la cual se encontró un estudio de actualización argentina en la “Revista de Insuficiencia Cardíaca” en el que se encuentra una

característica patológica como la afectación cardiaca en un 90 % de los casos en pacientes acromegálicos

Precisión Propuesta: 90 %

Nivel de confianza: 95 %

$$n = \frac{[EDFF * Np (1 - p)]}{\left[ \frac{d^2}{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2} * (N - 1) + p (1 - p) \right]}$$
$$n = \frac{[1 * 61 * 90 (1 - 90)]}{[5^2 * (61 - 1) + 90 (1 - 90)]}$$

n = 43

Se aplicó la siguiente fórmula para el cálculo muestral conforme al programa “Estadísticas epidemiológicas de código abierto para la salud (OpenEpi)”. Por tanto, la muestra a ser utilizada debería ser de 43 pacientes, sin embargo por ser un número reducido se mantiene el total de universo conocido.

### 3.6.4 Criterios de inclusión y exclusión

#### Criterios de inclusión

- Personas atendidas en el HEEE diagnosticadas de acromegalia mediante pruebas bioquímicas y evaluación clínica completa.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes con datos incompletos en la historia clínica.

### **3.6.5 Procedimiento de recolección de información**

Previa autorización del comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de la máxima autoridad del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (gerente) con visto bueno del Líder de Servicio de Endocrinología, y con el criterio favorable de la Subdirección de Docencia e Investigación del HEEE, se procedió a revisar historias clínicas de los pacientes que tenían el diagnóstico de acromegalia. Se llenó la hoja de recolección de datos. Se guardó total confidencialidad de los datos obtenidos, así como la identidad de los pacientes. Se tomaron datos concernientes a las variables establecidas.

### **3.6.6 Procedimiento de diagnóstico**

El estudio se llevó a cabo tomando los datos del sistema de plataforma informática del hospital. Se tomó los resultados referentes a GH e IGF-1 al momento de la captación de los pacientes por el servicio de Endocrinología, de los cuales algunos pacientes habían recibido tratamiento (quirúrgico) previo a su derivación.

### **3.6.7 Plan de análisis de datos**

Toda la información recogida fue de las historias clínicas que reposan en los archivos del HEEE desde el año 2016 al año 2018, de las cuáles se revisaron 61 historias de pacientes.

En primera instancia se realizó un análisis de forma univariable con lo cual se obtienen frecuencias relativas y absolutas; además de determinar medidas centrales para

variables cuantitativas, que facilitarán su interpretación y así determinar la importancia de cada una de ellas. La fuente de la información es la base de datos del estudio “Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo entre los años 2016 al 2018”.

Después, se realiza el análisis bivariado el cual se encarga de demostrar la asociación o la independencia entre estas, para lo cual se utilizan los diferentes tipos de pruebas como son para medias de grupos independientes (t de Student) previa revisión del cumplimiento de normalidad; además de ANOVA para cuando se presentaron más de dos grupos; también Chi cuadrado. Todas las comparaciones consideraron un nivel de significancia de una  $p \leq 0.05$ . El análisis estadístico se lo realizó en el programa estadístico informático *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

Se utilizó el índice, el que se calcula determinando las veces que se encuentra sobre el valor normal para la edad y el sexo.

### 3.6.8 Operacionalización de variables

Tabla

3-1.

Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional			
		Tipo de variable	Categoría	Escala	Indicador
Sexo	Es el conjunto de características de un individuo que lo define dentro de la especie masculino y femenino y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.	Cualitativa	Nominal	1= Masculino 2= Femenino	Porcentaje
Edad	Es el tiempo de existencia de una persona, o cualquier otro ser vivo, desde su creación o nacimiento, hasta la actualidad.	Cuantitativa	Discreta	1= 25 - 30 años 2= 31 - 35 años 3= 36 - 40 años 4= 41 - 45 años 5= 46 - 50 años 6= 51 - 55 años	Frecuencia Media Mediana Moda
Lugar de nacimiento	Lugar de procedencia, el sitio en el cual un individuo nace.	Cualitativa	Nominal	1= Azuay 2= Bolívar 3= Cañar 4= Carchi 5= Cotopaxi 6= Chimborazo 7= El Oro 8= Esmeraldas 9= Guayas 10= Imbabura 11= Loja 12= Los Ríos 13= Manabí 14= Morona Santiago 15= Napo 16= Pastaza	Porcentaje

				17= Pichincha 18= Tungurahua 19= Zamora Chinchipe 20= Galápagos 21= Sucumbíos 22= Orellana 23= Santo Domingo de los Tsáchilas 24= Santa Elena	
Hormona de crecimiento	Es una proteína producida por la glándula hipófisis, necesaria para el crecimiento, pero también es importante para la regulación del metabolismo.	Cuantitativa	Discreta	1= < 5 ng/ml 2= > 5 ng/ml	Frecuencia relativa Frecuencia absoluta
Índice	Valor referencial que indica el número de veces por encima del valor de normalidad de la IGF-1 determinado el sexo y la edad	Cuantitativa	Discreta  Continua	1= < 1.1 2= > 1.1 ----- 1= < 1 2= 1.1 - 2 3= 2.1 - 3 4= 3.1 - 4 5= > 4	
Años de acromegalia	Es el tiempo que ha transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad mediante un estudio bioquímico hasta este momento.	Cualitativa	Nominal	1= Menores a 5 años 2= Mayores a 5 años	Porcentaje
IMC	Estado nutricional determinado por la razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo.	Cualitativa	Nominal	1= Bajo peso < 18.5 kg 2= Peso adecuado 18.5 a 24.9 kg 3= Sobrepeso > o = a 25 kg 4= Obesidad > o = a 30 kg	
Tensión arterial	La tensión arterial es la fuerza de su sangre al empujar contra las paredes de sus arterias. Cada vez que su corazón late. bombea sangre hacia las arterias.	Cualitativa	Nominal	1= Tensión normal 2= Hipertensión I: 140-159/90-99 mmHg 3 = Hipertensión II: 160-179/ 100-109 mmHg 4= Hipertensión III: >180/ > 110 mmHg	

Glucemia	Es la medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo. Durante el ayuno mayor a 8 horas sin ingesta calórica.	Cualitativa	Nominal	1= Normal < 100 mg/dl 2= Alterado > 100 mg/dl	Porcentaje
Lipoproteína de baja densidad	Proteína transportadora de colesterol. sus valores elevados en sangre provocan mayor riesgo de ateromas	Cualitativa	Nominal  Ordinal	1= Normal < 150 mg/dl 2= Alterado > 150 mg/dl ----- 1= Bajo 2= Moderado 3= Alta	Porcentaje
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	La hipertrofia cardiaca puede definirse como un aumento de masa miocárdica para compensar el aumento del estrés de la pared. Causado por el aumento de la poscarga y que se caracteriza por un aumento del espesor de la pared sin mayor aumento de la cavidad ventricular.	Cualitativa	Nominal  Continua	1= Sí 2= No ----- 1= < 1 2= 1.1 - 2 3= 2.1 - 3 4= 3.1 - 4 5= > 4	Proporción
Insuficiencia válvula mitral	Alteración del funcionamiento de la válvula cardiaca mitral que conlleva a una insuficiencia	Cualitativa	Ordinal	1= Normal 2= Ligera 3= Moderada 4= Severa	Proporción
Insuficiencia válvula tricúspidea	Alteración del funcionamiento de la válvula cardiaca tricúspidea que conlleva a una insuficiencia	Cualitativa	Ordinal	1= Normal 2= Ligera 3= Moderada 4= Severa	Proporción
Tensión de la arteria pulmonar	Es la presión que se encuentra en la arteria pulmonar, su aumento sobre 22 mmHg se asocia con enfermedades en las cavidades izquierdas del corazón,	Cualitativa	Nominal	1= Normal < 25 mmHg 2= Alterado > 25 mmHg	Proporción
FEVI	"Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo". Es el indicador más utilizado para expresar cuan fuerte o débil se contrae el ventrículo izquierdo.	Cualitativa	Ordinal	1= Disminuido 2= Indeterminado 3= Conservado	Proporción

Electrocardiograma	Es una prueba que se describe de forma gráfica, que registra la actividad eléctrica del corazón que se produce en cada latido cardiaco.	Cualitativa	Nominal	1= Normal 2=Bloqueo auriculoventricular 3= Fibrilación auricular 4= Bloqueo de rama 5=Hipertrofia del ventrículo izquierdo 6= Arritmia supraventricular 7= Arritmia ventricular	Proporción
Adenoma hipofisario	Son tumores benignos de lento crecimiento que se originan en las células que forman la hipófisis	Cualitativa	Nominal	1= Microadenoma < 10 mm 2= Macroadenoma mayor o igual a 10 mm	Proporción
Hemoglobina glicosilada	Es un examen que aporta una visión retrospectiva del control de la diabetes. Es decir, los niveles de azúcar en los últimos 3 meses.	Cuantitativa	Continua	1= < 5.7 % 2= > 5.7 %	Proporción
Resección de adenoma	Procedimiento quirúrgico que tiene como objetivo la extirpación del adenoma hipofisario.	Cualitativa	Nominal	1=Sí 2=No	Proporción
Octreótido	Octapéptido sintético derivado de la somatostatina natural, que inhibe la secreción basal y patológica de la hormona del crecimiento.				
Hipotiroidismo	Afectación autoinmune que provoca alteración de la función de la glándula tiroidea y el descenso de secreción de hormonas tiroideas.				

### **3.7 Aspectos bioéticos**

Esta investigación será llevada a cabo bajo principios bioéticos, cuya base se establece a través de la Declaración de Helsinki, en la cual se incorporan puntos del código de Núremberg y la declaración de Ginebra. No se considera necesario el uso de consentimiento informado al paciente, pues la recolección de datos se realizará mediante el análisis de las historias clínicas y no se dará a conocer la identidad de los participantes asegurándose la confidencialidad de los participantes.

#### **3.7.1 Tipo de intervención.**

Este estudio no contempló intervención directa al paciente, solo revisión de información en las historias clínicas.

#### **3.7.2 Confidencialidad de la información**

En el transcurso de la investigación se guardó estricta reserva sobre la identidad de los pacientes que participaron en el estudio, además el acceso a la información que se recolectó acerca del paciente y su estado de salud fue únicamente expuesta a los investigadores. Los nombres de los pacientes fueron reemplazados por un código en la base de datos, donde solamente los investigadores tuvieron acceso y conocieron el correspondiente significado.

## CAPÍTULO IV.- RESULTADOS

### 4.1 Análisis univariable

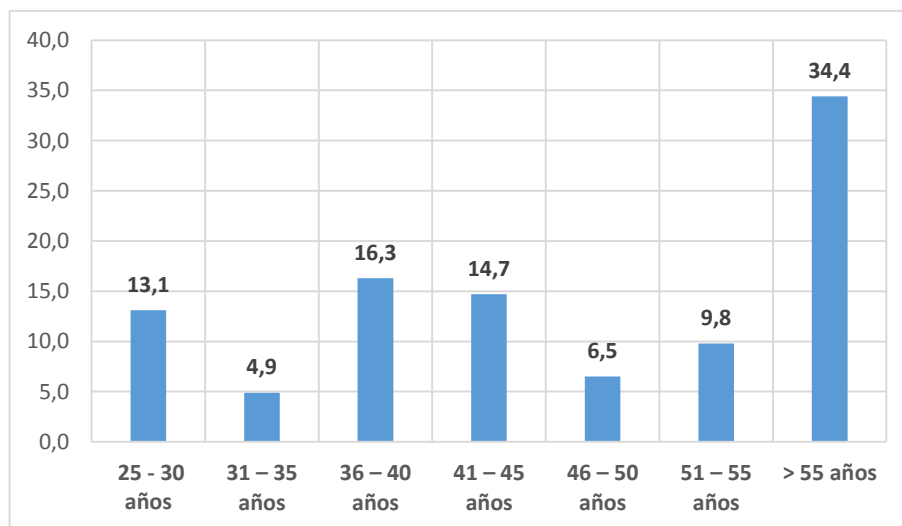
#### 4.1.1 Sexo

Se presenta un 54% de mujeres y un 46% de hombres, que son 33 individuos femeninos frente a 28 masculinos.

#### 4.1.2 Edad

Se tiene una media de edad en 47.2 años  $\pm$ 14.2 y una mediana de 45 años. La distribución porcentual ver Ilustración 1

**Ilustración 1 Distribución porcentual de la población por grupos de edad**



**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

### **4.1.3 Lugar de nacimiento**

La distribución por provincias de mayor a menor son: Pichincha con 28 personas la mayor concentración con el 45.9 %; Tungurahua con 9 personas que representan el 14.7 %; Carchi con 7 personas que representa el 11.5 %; Cotopaxi con 7 personas, representa el 11.5 %; Bolívar con 2 personas representa el 3.3 %; en; Imbabura con 2 personas, representa el 3.3 % y Chimborazo, Esmeraldas, Guayas, Loja, Manabí y Santo Domingo con solo 1 persona que cada una representa el 1.6 %.

### **4.1.4 Hormona de crecimiento (GH)**

La GH se dividió en dos grupos en  $< 5$  ng/ml fueron 21 pacientes, que representa el 34 % y con  $> 5$  ng/ml 40 pacientes que es el 66 %; además una media en 30.2 ng/ml y una mediana en 14.7 ng/ml en un rango que van de 0.4 a 218 ng/ml.

### **4.1.5 Años de acromegalia**

Se realizó un doble análisis ya que se consideró importante tanto determinar los años transcurridos entre el inicio del cuadro y el diagnóstico bioquímico (retraso diagnóstico), como la edad a la que fue diagnosticada la enfermedad. Así tenemos que: con  $< 5$  años se presentaron 31 personas (51%) y con  $> 5$  años 30 personas (49%). En cuanto a la edad al diagnóstico la población se ubicó entre los 16 y 76 años, con una media de 40.5 años  $\pm$  14.

#### **4.1.6 IMC**

En cuanto al Índice de Masa Corporal (IMC) se encuentra a 4 personas que fueron el 7 % con peso adecuado; sobrepeso en 32 personas con el 52 % y con obesidad a 25 personas que fueron el 41 %, con una media de  $29.5 \text{ Kg/m}^2 \pm 4.08$  y una mediana de  $28.63 \text{ Kg/m}^2$ .

#### **4.1.7 Tensión arterial**

En este análisis se encuentra a 31 personas con tensión Normal que fueron el 51 % y a los otros 30 divididos en Hipertensión arterial grado I a 22 personas que representan el 36 % y a 8 con Hipertensión arterial grado II que representan el 13 %.

#### **4.1.8 Glucemia**

Se determinó que con glucosa  $< 100 \text{ mg/dl}$  fueron 40 personas que son el 66 % y con glucosa  $> 100 \text{ mg/dl}$  fueron 21 personas que son el 34 %. AYUNAS...

#### **4.1.9 Lipoproteína de baja densidad**

En cuanto a la presencia de dislipidemia se encuentra una media de  $116.4 \text{ mg/dl} \pm 50.9$  y una mediana de  $113.5 \text{ mg/dl}$ .

En la reagrupación se consideró al grupo de pacientes acromegálicos con afectación ventricular como pacientes con alto riesgo cardiovascular encontrándose 21 individuos (34.4 %); a los pacientes con comorbilidades como diabetes e hipertensión como riesgo moderado presentando 18 individuos (29.6 %) y aquellos sin comorbilidades y

sin afectación estructural como un riesgo bajo encontrando 22 individuos (36 %). Cabe aclarar que no se pudo realizar Globorisk, ya que no se encuentran todos los datos para utilizar este score.

#### **4.1.10 Hipertrofia del ventrículo izquierdo**

Este análisis se lo realizó en base a los estudios ecocardiográficos en los cuales se analizaron la presencia de hipertrofia, el total de estudios fueron 46, de los cuales se encontraron con Hipertrofia del ventrículo izquierdo 21 individuos que es el 45.6 % y sin Hipertrofia del ventrículo izquierdo 25 individuos que representa el 54.4 %. En la reagrupación asociada al índice encontrándose 1 paciente con índice menor a 1; con un índice entre 1.1 a 2 existieron 2 pacientes; de 2.1 a 3 se encontraron 4 pacientes; con un índice de 3.1 a 4 se encontró a 5 pacientes y con un índice sobre 4 se encontró a 9 pacientes

#### **4.1.11 Insuficiencia válvula mitral**

En los estudios realizados se encontró con Insuficiencia válvula mitral leve 3 personas que fueron el 4.9 %; severa 1 persona con el 1.6 %; sin afectación 42 personas que representan el 68.9 % y sin estudio fueron 15 personas que representan el 24.6 %.

#### **4.1.12 Insuficiencia válvula tricúspide**

En los estudios realizados presentaban insuficiencia tricúspide leve 7 personas que son el 11.5 %, moderada 7 personas que son el 11.5 %, severa 2 personas que son el 3.3%

y sin afectación 30 personas que son el 49.2%; sin estudio 15 personas que son el 24.6%.

#### **4.1.13 Tensión de la arteria pulmonar**

En cuanto a la presencia de hipertensión en la arteria pulmonar se demuestra que sin hipertensión fueron 30 casos que representan 49.2 %, con hipertensión 16 casos que son el 26.2 % y sin el estudio 15 casos que representa el 24.6 %.

#### **4.1.14 FEVI**

En cuanto a la fracción de eyección se encontró que se mantiene Conservada en 44 pacientes que representan el 72.1 %. Indeterminado 2 pacientes que son 3.3 %, no se encontraron resultados para una FEVI deprimida y sin estudio 15 pacientes que son el 24.6 %.

#### **4.1.15 Electrocardiograma**

En este estudio se encuentra que 43 individuos tienen un estudio normal, las alteraciones encontradas se las puede ver en la Tabla 4-1.

**Tabla 4-1.**

**Alteraciones electrocardiográficas expresadas en frecuencias**

<b>Alteraciones</b>	<b>Frecuencia absoluta</b>	<b>Frecuencia relativa</b>	<b>Frecuencia relativa acumulada</b>
Arritmia ventricular	1	1.6	1.6
Bloqueo auriculoventricular	2	3.3	4.9
Bloqueo de rama	4	6.6	11.5
Bloqueo de rama, Hipertrofia del ventrículo izquierdo	2	3.3	14.8
Fibrilación auricular	1	1.6	16.4
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	8	13.1	29.5
Normal	43	70.5	100.0
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>100.0</b>	

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### **4.1.16 Adenoma hipofisario**

En cuanto a la presencia de lesión tumoral se determinó que por sus dimensiones en dos grupos: Microadenomas hallados en 13 casos que son el 21 % y Macroadenomas en 48 casos que son el 79 %. Además, se tiene que la dimensión del adenoma estaba en una media de 2.08 cm  $\pm$ 1.44 y una mediana de 1.85.

#### **4.1.17 Resección del adenoma**

Pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico fueron 41 que representan el 67 % y pacientes sin tratamiento quirúrgico fueron 20 que representan el 33 %.

#### **4.1.18 Octeótrido**

Pacientes que han recibido tratamiento farmacológico fueron 39 que son el 64 % y pacientes sin tratamiento farmacológico fueron 22 que representan el 36 %.

#### **4.1.19 Hipotiroidismo**

Alteración metabólica que determina una comorbilidad en pacientes con acromegalia, encontrándose Hipotiroidismo en 30 individuos que representan el 49 % y sin Hipotiroidismo en 31 individuos que son 51 %.

#### **4.1.20 Índice**

En este análisis se tomó el índice que es el número de veces que se encuentra la IGF-1 sobre los valores referenciales dados por la edad y el sexo de lo que se tiene valores extremos que van desde 0.25 veces hasta 7.98 veces; con una media en  $2.90 \pm 1.6$  y una mediana de 2.8.

Se realizó otra reagrupación en los siguientes rangos: menos de 1 de índice 8 pacientes que representa el 13.3 %; de 1.1 a 2 de índice a 13 pacientes que representa el 21.3 %; de 2.1 a 3 de índice a 14 pacientes que representa el 22.9 %; de 3.1 a 4 de índice a 12 pacientes que representa el 19.6 %; y más de 4 de índice a 14 pacientes que representa el 22.9 %.

### **4.2 Análisis bivariado**

#### **4.2.1 Años de acromegalia**

##### **4.2.1.1 Tensión arterial**

Se realiza este análisis tomando en cuenta los años que se ha manifestado la enfermedad, para lo cual se dividió en dos grupos: mayores y menores de 5 años,

partiendo del hecho que mientras más años se expresa la enfermedad, las manifestaciones deben presentar más correlacionadas. En pacientes con menos de 5 años tienen una tensión arterial normal el 54.8 %; con hipertensión arterial grado I el 38.7 %; con hipertensión arterial grado II el 6.5 %. Mientras, con más de 5 años se encuentra tensión arterial normal el 46.7 %; con hipertensión arterial grado I el 33.3 %; con hipertensión arterial grado II el 20 %.

**Tabla 4-2.**

**Chi-cuadrado de Pearson: edad de acromegalia y tensión arterial**

	Valor	df	Significación asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	2,456 <sup>a</sup>	2	0.293
Razón de verosimilitud	2.549	2	0.280
n de casos válidos	61		

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.35

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.1.2 Electrocardiograma

Se tiene pacientes con menos de 5 años con electrocardiograma normal el 74.2 %; con electrocardiograma anormal el 25.8 %. Mientras, con más de 5 años se encuentra electrocardiograma normal el 66.7 %; electrocardiograma anormal el 33.3 %.

**Tabla 4-3.**

**Chi-cuadrado de Pearson: edad de acromegalia y ritmo cardíaco**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,415 <sup>a</sup>	1	0.519
Razón de verosimilitud	0.416	1	0.519
N de casos válidos	61		

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 8,85.

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.1.3 Hipertrofia del ventrículo izquierdo

Se tiene pacientes con menos de 5 años con hipertrofia del ventrículo izquierdo fueron el 54.2 %; sin Hipertrofia del ventrículo izquierdo el 45.8 %. Mientras, con más de 5 años se encuentra con hipertrofia del ventrículo izquierdo fueron el 36.4 %; y sin presencia de Hipertrofia del ventrículo izquierdo el 63.6 %. Cabe aclarar que el estudio se lo consideró en los 46 pacientes que contaron el estudio de ecocardiograma, así como las otras variables abajo descritas.

**Tabla 4-4.**

**Chi-cuadrado de Pearson: edad de acromegalia e Hipertrofia del ventrículo izquierdo**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,466 <sup>a</sup>	1	0,226
Razón de verosimilitud	1,476	1	0,224
n de casos válidos	46		

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10,04.

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.1.4 Insuficiencia válvula mitral

Se tiene pacientes con menos de 5 años con afectación mitral fueron el 8.3 %; sin afectación mitral representan el 91.7 %. Mientras, con más de 5 años se encuentra con afectación mitral el 9.1 %; y sin afectación el 90.9 %.

**Tabla 4-5.**

**Prueba exacta de Fisher: edad de acromegalia e Insuficiencia válvula mitral**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,008 <sup>a</sup>	1	0,927		
Razón de verosimilitud	0,008	1	0,927		
Prueba exacta de Fisher				1,000	0,662
n de casos válidos	46				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,91.

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.1.5 Insuficiencia válvula tricúspidea

Se tiene pacientes con menos de 5 años con afectación tricúspidea fueron el 29.2 %; sin afectación tricúspidea representan el 70.8 %. Mientras, con más de 5 años se encuentra con afectación tricúspidea el 40.9 %; y sin afectación el 59.1 %.

**Tabla 4-6.**

**Chi-cuadrado de Pearson: edad de acromegalia e Insuficiencia válvula tricúspidea**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,698 <sup>a</sup>	1	0,404
Razón de verosimilitud	0,699	1	0,403
n de casos válidos	46		

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7,65.

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.1.6 Tensión arteria pulmonar

Se tiene pacientes con menos de 5 años sin hipertensión pulmonar son el 66.7 % y aquellos con hipertensión pulmonar son el 33.3 %. Mientras, con más de 5 años con hipertensión pulmonar son el 36.4 % y sin presencia de hipertensión pulmonar son el 63.6 %.

**Tabla 4-7.**

**Chi-cuadrado de Pearson: edad de acromegalia e hipertensión pulmonar**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,046 <sup>a</sup>	1	0,829
Razón de verosimilitud	0,046	1	0,829
N de casos válidos	46		

a. 0 casillas (,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7,65.

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.1.7 FEVI

En relación a la fracción de eyección solo se tomó las variantes que tenían resultados, de lo cual se obtuvo pacientes con menos de 5 años con FEVI conservada fue el 100 % sin encontrar en este grupo FEVI indeterminada. Mientras, con más de 5 años con FEVI conservada fue el 90.9 % y tan solo un 9.1 % con una FEVI indeterminada.

**Tabla 4-8.**

#### **Prueba exacta de Fisher: edad de acromegalia y FEVI**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,281 <sup>a</sup>	1		0.131	
Razón de verosimilitud	3.050	1		0.081	
Prueba exacta de Fisher				0.223	0.223
n de casos válidos	46				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .96.

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.2 Hormona de crecimiento

##### 4.2.2.1 Tensión arterial

En el análisis de la GH se la agrupado de la siguiente manera, en el grupo normal con 31 casos presentan una media de 33.97 ng/ml, con un valor inferior de 16.70 ng/ml y un valor superior de 51.24 ng/ml los mismos que se encuentran dentro del 95 % del intervalo de confianza; con hipertensión arterial grado I fueron 22 con una media de 15.16 ng/ml con un valor inferior de 6.45 ng/ml, con valor superior en 23.86 ng/ml; y con hipertensión arterial grado II con 8 casos y con una media de 21.08 ng/ml con un valor inferior de 2.80 ng/ml y un valor superior en 39.36 ng/ml.

**Tabla 4-9.**

**Anova: GH e hipertensión arterial**

	gl	F	Sig.
Entre grupos	2	1.761	0.181
Dentro de grupos	58		
Total	60		

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.2.2 Electrocardiograma

En cuanto a la asociación de la GH relacionado con alteración del ritmo, se tiene pacientes sin alteración electrocardiográfica fueron 43 individuos los cuáles presentaron una media de 25.54 ng/ml y con alteración electrocardiográfica fueron 18 individuos con una media de 25.39 ng/ml.

**Tabla 4-10.**

**T de student: GH con el electrocardiograma**

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
GH	Se asumen	0.315	0.577	0.014	59	0.989	0.143	10.508	-20.884	21.170
	No se asumen			0.016	48.438	0.987	0.143	8.845	-17.637	17.924

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.2.3 Hipertrofia del ventrículo izquierdo

En la asociación de GH con la presencia de alteración ecocardiográfica fueron 46 los estudios realizados, de los que se ha obtenido que 21 personas presentaron signos de

Hipertrofia del ventrículo izquierdo presentando una media de 13.94 ng/ml; se encuentran 25 estudios normales con una media de 33.07 ng/ml.

**Tabla 4-11.**

**T de student: GH e Hipertrofia del ventrículo izquierdo**

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
GH	Se asumen	9.218	0.004	-1.688	44	0.098	-19.131	11.334	-41.972	3.711
	No se asumen			-1.808	31.001	0.080	-19.131	10.580	-40.709	2.448

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

**4.2.2.4 Insuficiencia válvula mitral**

Lo referente a la presencia de alteración mitral asociado a la GH se tiene que 4 casos con afectación mitral con una media de 9.77 ng/ml; sin afectación mitral fueron en total 42 con una media de 25.72 ng/ml.

**Tabla 4-12.**

**T de student: GH e Insuficiencia válvula mitral**

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
GH	Se asumen	1.712	0.198	-0.777	44	0.441	-15.950	20.533	-57.332	25.432
	No se asumen			-2.197	28.374	0.036	-15.950	7.260	-30.812	-1.088

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

**4.2.2.5 Insuficiencia válvula tricúspidea**

Lo referente a la presencia de alteración tricúspidea asociado a la GH se tiene que 16 casos presentaron afectación tricúspidea con una media de 12.24 ng/ml; sin afectación tricúspidea fueron en total 30 con una media de 30.79 ng/ml.

**Tabla 4-13.**

**T de student: GH e Insuficiencia válvula tricúspidea**

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
GH	Se asumen	7.234	0.010	-1.558	44	0.126	-18.551	11.907	-42.547	5.446
	No se asumen			-2.046	36.417	0.048	-18.551	9.068	-36.935	-0.166

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

**4.2.2.6 Tensión arteria pulmonar**

Se tiene que los pacientes que presentaron hipertensión pulmonar fueron 16 los cuales presentaron una media de 28.82 ng/ml comparado con los 30 casos que no presentaron signos de hipertensión ellos presentaron una media de 15.93 ng/ml.

**Tabla 4-14.**

**T de student: GH e hipertensión pulmonar**

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
GH	Se asumen	2.760	0.104	1.068	44	0.292	12.892	12.075	-11.445	37.228
	No se asumen			1.296	43.768	0.202	12.892	9.944	-7.153	32.936

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

**4.2.2.7 FEVI**

En relación a la fracción de eyección solo se tienen resultados de estado conservado que fueron en total 44 con una media de 24.36 ng/ml; Mientras, indeterminado solamente 2 con una media de 23.80 ng/ml.

**Tabla 4-15.**  
**T de student: GH y FEVI**

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
GH	Se asumen	0.864	0.358	0.020	44	0.984	0.560	28.565	-57.008	58.128
	No se asumen			0.068	4.510	0.949	0.560	8.224	-21.289	22.409

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

### 4.2.3 Índice

#### 4.2.3.1 Tensión arterial

En cuanto al análisis del Índice al ser una variable cuantitativa se tiene que en el grupo normal existe una media de 2.62, además de presentar un valor inferior de 2.05 y un valor superior de 3.19 los mismos que se encuentran dentro del 95 % del intervalo de confianza; con hipertensión arterial grado I con una media de 3.29 con un valor inferior de 2.56, con valor superior en 4.02; y con hipertensión arterial grado II con una media de 2.95 con un valor inferior de 1.54 y un valor superior en 4.36.

**Tabla 4-16.**  
**Anova: Índice e hipertensión arterial**

	gl	F	Sig.
Entre grupos	2	1.141	0.326
Dentro de grupos	58		
Total	60		

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.3.2 Electrocardiograma

En cuanto a la asociación del Índice relacionado con alteración del ritmo se tiene pacientes sin alteración electrocardiográfica fueron 43 individuos los cuáles presentaron una media de 2.82 y con alteración electrocardiográfica fueron 18 individuos con una media de 3.12.

**Tabla 4-17.**

#### T de student: Índice y electrocardiograma

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
INDEX	Se asumen	0.005	0.941	-0.668	59	0.507	-0.30175	0.45169	-1.20558	0.60208
	No se asumen			-0.640	29.185	0.527	-0.30175	0.47146	-1.26572	0.66223

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.3.3 Hipertrofia del ventrículo izquierdo

En la asociación del Índice con la presencia de alteración ecocardiográfica fueron estudiadas en 46, que fueron los estudios realizados, de los que se ha obtenido que 21 personas presentaron signos de Hipertrofia del ventrículo izquierdo presentando una media de 3.63; y con estudios normales fueron 25 con una media de 2.74

**Tabla 4-18.**

#### T de student: Índice e Hipertrofia del ventrículo izquierdo

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
INDEX	Se asumen	0.048	0.827	1.932	44	0.060	0.88750	0.45932	-0.03820	1.81320
	No se asumen			1.917	41.058	0.062	0.88750	0.46302	-0.04754	1.82254

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

Se realizó una reagrupación para determinar la presencia de asociación, sin encontrarla lo que se tiene así.

**Tabla 4-196.**  
**Prueba de Fisher: Índice e Hipertrofia del ventrículo izquierdo**

	Valor	df	asintótica	exacta	exacta
Chi-cuadrado de Pearson	80,358 <sup>a</sup>	16	0.037		
Razón de verosimilitud	58.810	16	0.036		
Prueba exacta de Fisher				1.330	1.330
N de casos válidos	21				

a. 25 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10,10.

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.3.4 Insuficiencia válvula mitral

Lo referente a la presencia de alteración mitral asociado al Índice se tiene que 4 casos con afectación mitral con una media de 2.72; sin afectación mitral fueron en total 42 con una media de 3.18

**Tabla 4-20.**  
**T de student: Índice e Insuficiencia válvula mitral**

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
INDEX	Se asumen	0.803	0.375	-0.547	44	0.587	-0.46068	0.84286	-2.15936	1.23800
	No se asumen			-0.834	4.805	0.444	-0.46068	0.55223	-1.89778	0.97642

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.3.5 Insuficiencia válvula tricúspidea

Lo referente a la presencia de alteración tricúspidea asociado al Índice se tiene que 16 casos presentaron afectación tricúspidea con una media de 3.42; sin afectación tricúspidea fueron en total 30 con una media de 3.00.

**Tabla 4-21.**

#### T de student: Índice e Insuficiencia válvula tricúspidea

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
INDEX	Se asumen	1.772	0.190	0.835	44	0.408	0.41463	0.49641	-0.58583	1.41509
	No se asumen			0.780	25.468	0.443	0.41463	0.53152	-0.67904	1.50830

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.3.6 Tensión arteria pulmonar

Se tiene que los pacientes que presentaron hipertensión pulmonar relacionado al Índice fueron 16 los cuales presentaron una media de 2.84 comparado con los 30 casos que no presentaron signos de hipertensión ellos presentaron una media de 3.71

**Tabla 4-22.**

#### T de student: Índice e hipertensión pulmonar

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
INDEX	Se asumen	0.842	0.364	-1.790	44	0.080	-0.86468	0.48305	-1.83821	0.10885
	No se asumen			-1.737	28.260	0.093	-0.86468	0.49778	-1.88392	0.15456

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.3.7 FEVI

En relación a la fracción de eyección contrastada con el Índice solo se tienen resultados de estado conservado que fueron en total 44 con una media de 3.15; Mientras, indeterminado solamente 2 con una media de 3.08.

**Tabla 4-23.**  
**T de student: Índice y FEVI**

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
INDEX	Se asumen	1.279	0.264	0.057	44	0.955	0.06607	1.16849	-2.28887	2.42100
	No se asumen			0.136	1.811	0.905	0.06607	0.48449	-2.24125	2.37338

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.4 Sexo

##### 4.2.4.1 Edad

De la asociación de las variables sexo y edad se obtiene que hubo 28 hombres con una edad media de 45.32 comparado con las 33 mujeres con una edad media de 48.91; sin una asociación significativa.

**Tabla 4-24.**  
**T de student: sexo y edad**

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
EDAD	Se asumen	0.073	0.788	-0.983	59	0.329	-3.588	3.648	-10.888	3.712
	No se			-0.973	54.504	0.335	-3.588	3.685	-10.975	3.799

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.4.2 Índice de masa corporal

En cuanto a la asociación se encuentra que son 28 hombres los cuales por su IMC se tiene normal fue el 3.6 %; con sobrepeso fue el 46.4 % y con obesidad el 50 %; frente a las 33 mujeres que se dividieron normal con 9.1 %; con sobrepeso el 60.6 % y obesidad con el 30.3 %.

Tabla 4-25.

#### Prueba de Fisher: sexo e IMC

	Valor	df	asintótica	exacta	exacta
Chi-cuadrado de Pearson	2,760 <sup>a</sup>	2	0.252		
Razón de verosimilitud	2.802	2	0.246		
Prueba exacta de Fisher				0.310	0.310
N de casos válidos	61				

a. 25 casillas (33,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10,10.

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.4.3 Adenoma hipofisario

En cuanto a la relación entre el sexo y el tamaño del adenoma, no se encuentra una asociación significativa, teniendo que, los 28 hombres presentaron un microadenoma en un 10.7 % frente a un 89.3 % de macroadenomas: Mientras, las 33 mujeres con un 30.3 % presentan microadenoma y con macroadenoma un 69.7 %.

**Tabla4-26.**

**Chi-cuadrado de Pearson: sexo y Adenoma hipofisario**

	Valor	df	asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	3,466 <sup>a</sup>	1	0.063
Razón de verosimilitud	3.650	1	0.056
n de casos válidos	61		

a. 0 casillas (.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,97.

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### **4.2.4.4 Resección quirúrgica**

Se tiene que la resección del adenoma por el sexo no presenta asociación; en el caso de los hombres operados representa el 71.4 % Mientras, solo el 28.6 % no fueron operados. En el caso de las mujeres se tiene que el 63.6 % fueron operadas frente al 36.4 % que no fueron intervenidas.

**Tabla 4-27.**

**Chi-cuadrado de Pearson: sexo y resección quirúrgica**

	Valor	df	asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	0,417 <sup>a</sup>	1	0.518
Razón de verosimilitud	0.420	1	0.517
n de casos válidos	61		

a. 0 casillas (.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 9,18.

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### **4.2.4.5 Octeótrido**

En cuanto al tratamiento con octeótrido, se encuentra una asociación significativa; en el caso de los hombres con tratamiento estos representan el 50 % comprado con el 50

% que no recibió tratamiento. En el caso de las mujeres se tiene que el 75.8 % fueron tratadas contra el 24.2 % que no fueron tratadas.

**Tabla 4-28.**

**Chi-cuadrado de Pearson: sexo y octeótrido**

	Valor	df	asintótica
Chi-cuadrado de Pearson	4,358 <sup>a</sup>	1	0.037
Razón de verosimilitud	4.392	1	0.036
N de casos válidos	61		

a. 0 casillas (.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10,10.

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

## 4.2.5 Hipotiroidismo

### 4.2.5.1 Hormona de Crecimiento

No existe una asociación significativa entre el hipotiroidismo y la presencia de elevación de la GH, así se tiene que personas con hipotiroidismo fueron 30 con una media de 24.35 ng/ml frente a los pacientes normales con una media de 26.60 ng/ml.

**Tabla 4-29.**

**T de student: hipotiroidismo y GH**

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
GH	Se asumen	0.491	0.486	-0.235	59	0.815	-2.249	9.582	-21.423	16.925
	No se			-0.236	52.062	0.814	-2.249	9.519	-21.350	16.852

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.5.2 Índice

No existe una asociación significativa entre el hipotiroidismo y la presencia de elevación del índice, así se tiene que personas con hipotiroidismo fueron 30 con una media de 2.69 frente a los pacientes normales con una media de 3.11.

**Tabla 4-30.**

#### **T de student: hipotiroidismo e Índice**

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
INDEX	Se asumen	0.070	0.793	-1.031	59	0.307	-0.42267	0.40995	-1.24297	0.39763
	No se			-1.030	58.259	0.307	-0.42267	0.41049	-1.24427	0.39894

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.6 Glucemia

##### 4.2.6.1 Hormona de crecimiento

No existe una asociación significativa entre la diabetes mellitus y la presencia de elevación de la GH; así los pacientes diabéticos fueron 21 con una media de 30.12 ng/ml frente a los pacientes normales 40 con una media 32.12 ng/ml.

**Tabla 4-31.**

#### **T de student: diabetes mellitus y GH**

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
GH	Se asumen	6.575	0.013	1.352	59	0.181	13.433	9.934	-6.446	33.311
	No se			1.724	54.922	0.090	13.433	7.792	-2.183	29.049

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.6.2 Índice

No existe una asociación significativa entre la diabetes mellitus y la presencia de elevación de la GH; así los pacientes diabéticos fueron 21 con una media de 3.39 frente a los pacientes normales 40 con una media 2.65

**Tabla 4-32.**

#### **T de student: diabetes mellitus y Índice**

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
INDEX	Se asumen	2.523	0.118	-1.736	59	0.088	-0.73676	0.42452	-1.58621	0.11270
	No se			-1.563	30.892	0.128	-0.73676	0.47142	-1.69837	0.22485

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.7 Lipoproteína de baja densidad

##### 4.2.7.1 Hormona de crecimiento

No existe una asociación significativa entre la dislipidemia (LDLC elevado) y la presencia de elevación de la GH; así los pacientes con dislipidemia fueron 25 con una media de 3.39 ng/ml frente a los pacientes normales 36 con una media 2.65 ng/ml.

**Tabla 4-33.**

#### **T de student: lipoproteína de baja densidad y la hormona del crecimiento**

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
GH	Se asumen	5.115	0.027	1.303	59	0.198	12.515	9.608	-6.710	31.740
	No se			1.168	32.630	0.251	12.515	10.714	-9.291	34.322

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

#### 4.2.7.2 Índice

No existe una asociación significativa entre la dislipidemia (LDLC elevado) y el Índice; así los pacientes con dislipidemia fueron 25 con una media de 2.93 frente a los pacientes normales 36 con una media 2.89.

**Tabla 4-34.**

#### T de student: lipoproteína de baja densidad e Índice

		igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
INDEX	Se asumen	0.004	0.950	0.087	59	0.931	0.03644	0.42043	-0.80484	0.87773
	No se			0.085	49.009	0.932	0.03644	0.42669	-0.82102	0.89391

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

Se realizó una reagrupación para buscar de esta manera una asociación, sin embargo, no se la encontró

**Tabla 4-35.**

#### Prueba de Fisher: lipoproteína de baja densidad e Índice

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	15,067 <sup>a</sup>	8	0,058		
Razón de verosimilitud	14,898	8	0,061		
Prueba exacta de Fisher				0,062	0,062
N de casos válidos	61				

a. 14 casillas (93,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,49.

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

## 4.2.8 Índice de Masa Corporal

### 4.2.8.1 Hormona de crecimiento

La presencia de alteración de los valores de la GH no encuentra una asociación significativa con el IMC encontrándose, pacientes con peso normal fueron 4 con una media de GH en 19.82 ng/ml con un valor inferior de 15.23 ng/ml y un valor superior en 54.88 ng/ml; con sobrepeso fueron 33 pacientes con una media de 20.25 ng/ml con un valor inferior de 9.66 ng/ml y un valor superior de 30.83 ng/ml; con obesidad 24 pacientes con una media de 33.65 ng/ml con un valor inferior de 13.95 ng/ml y un valor superior de 53.36 ng/ml.

**Tabla 4-36.**  
**Anova: IMC y la GH**

	gl	F	Sig.
Entre grupos	2	0.955	0.391
Dentro de	58		
Total	60		

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

### 4.2.8.2 Índice

La presencia de alteración de los valores del Índice encuentra una asociación significativa con el IMC en el que se encuentra, pacientes con peso normal fueron 4 con una media de 4.83 con un valor inferior de 3.35 y un valor superior en 6.32; con sobrepeso fueron 33 pacientes con una media de 2.43 con un valor inferior de 1.87 y

un valor superior de 2.98; con obesidad 24 pacientes con una media de 3.24 con un valor inferior de 2.63 y un valor superior de 3.85.

**Tabla 4-37.**  
**Anova: IMC e Índice**

	gl	F	Sig.
Entre grupos	2	5.627	0.006
Dentro de	58		
Total	60		

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

### 4.3 Resumen de análisis bivariante

Tabla 4-38.

**Años de acromegalia contra afectación cardiaca**

Primera variable	Tipo de variable	Segunda variable	Tipo de variable	Justificación	Técnica estadística	Valor de la prueba	p valor*
		Tensión arterial	Cualitativa nominal	Mientras más años de acromegalia se presenta alteración de tensión arterial	Chi cuadrado de Pearson	2.45	0.29
		Hipertrofia del VI		Mientras más años de acromegalia se presenta afectación cardiaca	Prueba exacta de Fisher	-	0.25
		Insuficiencia válvula mitral	Cualitativa ordinal	Mientras más años de acromegalia se presenta afectación cardiaca		-	1.00
Años de acromegalia	Cualitativa nominal	Insuficiencia válvula tricúspidea		Mientras más años de acromegalia se presenta afectación cardiaca		-	0.53
		Tensión arterial pulmonar	Cualitativa nominal	Mientras más años de acromegalia se presenta signos de hipertensión pulmonar	Chi cuadrado de Pearson	-	0.82
		FEVI	Cualitativa ordinal	Mientras más años de acromegalia se presenta disminución de FEVI		-	0.22
		Electrocardiograma	Cualitativa nominal	Mientras más años de acromegalia se presentan alteraciones en el electrocardiograma	Chi cuadrado de Pearson	0.41	0.51

\* Significativo p-valor < 0.05

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

**Tabla 4-39.**  
**GH contra afectación cardiaca**

Primera variable	Tipo de variable	Segunda variable	Tipo de variable	Justificación	Técnica estadística	Valor de la prueba	p valor*
		Tensión arterial	Cualitativa nominal	Mientras mayor sea la GH se presenta alteración de tensión arterial	Anova	1.76	0.18
		Hipertrofia del VI		Mientras mayor sea la GH se presenta afectación cardiaca	T de Student	9.21	0.09
		Insuficiencia válvula mitral	Cualitativa ordinal	Mientras mayor sea la GH se presenta afectación cardiaca		1.71	0.44
Hormona de crecimiento	Cuantitativa discreta	Insuficiencia válvula tricúspidea		Mientras mayor sea la GH se presenta afectación cardiaca		7.23	<b>0.048</b>
		Tensión arterial pulmonar	Cualitativa nominal	Mientras mayor sea la GH se presenta signos de hipertensión pulmonar		2.76	0.29
		FEVI	Cualitativa ordinal	Mientras mayor sea la GH se presenta disminución de FEVI		0.86	0.98
		Electrocardiograma	Cualitativa nominal	Mientras mayor sea la GH se presenta alteraciones en el electrocardiograma		0.31	0.98

\* Significativo p-valor < 0.05

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

**Tabla 4-40.**  
**Índex contra afectación cardiaca**

Primera variable	Tipo de variable	Segunda variable	Tipo de variable	Justificación	Técnica estadística	Valor de la prueba	p valor*	
Índex		Tensión arterial	Cualitativa nominal	Mientras mayor sea el Índex se presenta alteración de tensión arterial	Anova	1.14	0.32	
		Hipertrofia del VI		Mientras mayor sea el Índex se presenta afectación cardiaca		0.048	0.06	
		Insuficiencia válvula mitral	Cualitativa ordinal	Mientras mayor sea el Índex se presenta afectación cardiaca	T de Student	0.80	0.58	
	Cuantitativa continua	Insuficiencia válvula tricúspidea		Mientras mayor sea el Índex se presenta afectación cardiaca		1.77	0.40	
		Tensión arterial pulmonar	Cualitativa nominal	Mientras mayor sea el Índex se presenta signos de hipertensión pulmonar		0.84	0.08	
		FEVI	Cualitativa ordinal	Mientras mayor sea el Índex se presenta disminución de FEVI		1.27	0.22	
		Electrocardiograma	Cualitativa nominal	Mientras mayor sea el Índex se presenta alteraciones en el electrocardiograma		0.005	0.95	
	Cuantitativa discreta	Hipertrofia del VI	Cuantitativa discreta	Mientras mayor sea el Índex se presenta afectación cardiaca		Prueba exacta de Fisher	-	1.33
	Cuantitativa discreta	Lipoproteína de baja densidad	Cualitativa ordinal	Mientras mayor sea el Índex se presenta alteración LDL		Prueba exacta de Fisher	-	0.06

\* Significativo p-valor < 0.05

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

**Tabla 4-41.**  
**Sexo contra edad, IMC y tratamiento**

<b>Primera variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Segunda variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Justificación</b>	<b>Técnica estadística</b>	<b>Valor de la prueba</b>	<b>p valor*</b>
		Edad	Cuantitativa discreta	No existe diferencia por la edad	T de Student	0.07	0.32
		Índice de masa corporal	Cualitativa nominal	Se considera que el sexo influye en el IMC	Prueba exacta de Fisher	-	0.31
Sexo	Cualitativa nominal	Tamaño de adenoma		El tamaño de adenoma se determina por el sexo		3.46	0.06
		Tratamiento quirúrgico		No existe diferencia por la resección quirúrgica	Chi cuadrado de Pearson	0.41	0.51
		Tratamiento farmacológico		No existe diferencia por el uso de octeótrido		4.35	<b>0.00</b>

\* Significativo p-valor < 0.05

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

**Tabla 4-42.**

**Disglucemia contra marcadores de acromegalia**

Primera variable	Tipo de variable	Segunda variable	Tipo de variable	Justificación	Técnica estadística	Valor de la prueba	p valor*
Disglucemia	Cualitativa nominal	GH	Cuantitativa discreta	Valores elevados de GH puede provocar afectación metabólica	T de Student	6.57	0.18
		Factor de crecimiento similar a insulina 1		Valores elevados de IGF-1 puede provocar afectación metabólica		0.34	0.56
		Índex		Valores elevados del Índex puede provocar afectación metabólica		2.52	0.08

**Tabla 4-43.**

**Hipotiroidismo contra marcadores de acromegalia**

Primera variable	Tipo de variable	Segunda variable	Tipo de variable	Justificación	Técnica estadística	Valor de la prueba	p valor*
Hipotiroidismo	Cualitativa nominal	GH	Cuantitativa discreta	Valores elevados de GH puede provocar afectación metabólica	T de Student	0.07	0.30
		Factor de crecimiento similar a insulina 1		Valores elevados de IGF-1 puede provocar afectación metabólica		0.49	0.81
		Índex		Valores elevados del Índex puede provocar afectación metabólica		0.18	0.21

\* Significativo p-valor < 0.05

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

**Tabla 4-44.**

**Lipoproteína de baja densidad contra marcadores de acromegalia**

Primera variable	Tipo de variable	Segunda variable	Tipo de variable	Justificación	Técnica estadística	Valor de la prueba	p valor*
		GH	Cuantitativa discreta	Valores elevados de GH puede provocar afectación lipídica	T de Student	5.11	0.19
Lipoproteína de baja densidad	Cualitativa nominal	Factor de crecimiento similar a insulina 1		Valores elevados de IGF-1 puede provocar afectación lipídica		1.65	0.42
		Índex		Valores elevados del Índex puede provocar afectación lipídica		0.04	0.93

**Tabla 4-45.**

**IMC contra marcadores de acromegalia**

Primera variable	Tipo de variable	Segunda variable	Tipo de variable	Justificación	Técnica estadística	Valor de la prueba	p valor*
		GH	Cuantitativa discreta	Valores elevados de GH puede provocar afectación en el peso	Anova	0.95	0.39
Índice de masa corporal	Cualitativa nominal	Factor de crecimiento similar a insulina 1		Valores elevados de IGF-1 puede provocar afectación en el peso		4.93	<b>0.01</b>
		Índex		Valores elevados del Índex puede provocar afectación en el peso		5.62	<b>0.006</b>

\* **Significativo p-valor < 0.05**

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

## **CAPÍTULO V.-**

### **DISCUSIÓN**

La finalidad de este trabajo fue determinar la presencia de afectaciones cardiovasculares en los pacientes con acromegalia, además otras enfermedades metabólicas que pudieran comprometer su calidad de vida y mortalidad.

Existió un predominio femenino con 54 %, muy similar a lo encontrado en otra investigación (López Estrada, 2013) que determinó un 52 %. En cuanto a la edad el promedio encontrado fue de  $40 \pm 14$  años, por lo que se halló una coincidencia etaria con otro estudio (Balderrama-Soto A & Vergara-López A, 2011) que presentó una media de 46 años. Este ligero predominio del sexo femenino estaría causado por una mayor demanda de atención al HEEE de personas que carecen de afiliación al Seguro Social (comúnmente amas de casa). Es de remarcar que la acromegalia es una condición con diagnóstico tardío en la mayoría de series reportadas, la edad de diagnóstico en la actual investigación es similar a lo reportado en otras investigaciones.

En cuanto a la procedencia de los individuos analizados, el único estudio realizado previamente en el país no lo ha determinado (López Gavilánez et al., 2016) por lo que no se pueden contrastar datos; lo que se encontró fue un predominio de personas que acuden desde la región Sierra, específicamente del 49.5 % en la provincia de Pichincha comparada con otras regiones del país; esto se debe a que el HEEE es el hospital de referencia de la Zona Centro-Norte de la sierra ecuatoriana.

El perfil hormonal que definió la enfermedad hallado en la población investigada fue para GH una media de 30.2 ng/ml, una mediana de 23.5 ng/ml y un rango de 0.4 a 218 ng/ml los cuales son muy similares al estudio (A. Colao et al., 2002) el que presenta una media de GH en  $33.8 \pm 3.5$  ng/ml, además de la media encontrada en (Zhang et al., 2018) con 27.9 ng/ml de GH previo a recibir tratamiento. Estos fueron los valores hormonales al momento de la captación de los pacientes en el HEEE (determinación al diagnóstico de la enfermedad). La similitud clínica con las otras series analizadas puede justificar la semejanza observada entre los perfiles hormonales que se han mencionado.

En cuanto a los años de retraso entre la confirmación diagnóstica y el inicio de manifestaciones clínicas (< 5 años vs > 5 años) en este estudio fue un 51% vs 49 % teniendo como resultado que las manifestaciones encontradas para el primer grupo fue hipertensión arterial en un 49% y alteraciones estructurales cardíacas para el segundo grupo en un 45.6 % frente a la totalidad por grupos encontrada en (Sharma et al., 2018) justificándose esto por la falta de estudios ecográficos en todos los pacientes de este estudio.

En cuanto al IMC en se encontró que solo el 7 % tenía un peso normal; el 93% restante se dividió en sobrepeso con el 52 % y obesidad con el 41 %, teniendo una media de 29.5 Kg/m<sup>2</sup> el cual es muy similar a la media encontrada en el estudio de (Zhang et al., 2018) el cual muestra una media de 26.5 Kg/m<sup>2</sup> previo a recibir tratamiento en una población de 146 pacientes; además del estudio de (Auriemma et al., 2017) el que

presentó un 44.4 % con sobrepeso y un 47.2 % con obesidad. Se denota que los pacientes con acromegalia presentan problemas nutricionales asociados a los niveles alterados de GH.

Se presentó hipertensión arterial en un 49 % de nuestra población, que difiere de los encontrados en los estudios de (Balderrama-Soto A & Vergara-López A, 2011; Perel & Echin, 2011) que presentaron 27 % y 26% de HTA respectivamente. Esta diferencia puede atribuirse a que en las investigaciones citadas los pacientes recibieron tratamiento para acromegalia, a diferencia de esta investigación donde el registro de HTA fue tomado al inicio del seguimiento (pre tratamiento). Es de remarcar, que la elevada prevalencia de HTA en la corte estudiada, más aun si se compara con reportes en población general (9.5 %) (ENSANUT, 2013), con 5.1 veces mayor frecuencia, lo cual implicaría mayor riesgo de desenlaces cardiovasculares adversos en el largo plazo.

La presencia de disglucemia fue encontrada en 34% de la muestra, resultado dentro del rango establecido en el estudio de (Baroni et al., 2016) con cifras entre el 19 % al 56 %. El valor obtenido estaría justificado tanto por la presencia concomitante de obesidad como por la insulinoresistencia (Abreu et al., 2016) condicionada por el exceso de secreción de GH en personas viviendo con acromegalia. Al contrastar disglucemia en este estudio con datos obtenidos de la Federación Internacional de Diabetes (Cho et al., 2017) se comprueba que las personas con acromegalia padecen 4.6 veces más este tipo de alteración que la población sin acromegalia (7,3%). Se

constituye así la alteración de la glucemia en un factor adicional de riesgo metabólico y cardiovascular perjudicial propio del diagnóstico de acromegalia.

La presencia de dislipidemia (LDLc) en el primer análisis encontró una media de  $116.4 \pm 50.9$  mg/dl el cual es similar al hallado en el estudio de (Franczak et al., 2018) que fue de  $127.2 \pm 38.8$  mg/dl. Además se encontró la presencia de un 41% de pacientes dislipidémicos (LDLc) el cual es muy similar al estudio realizado en la ciudad de Quito por (Vinuela et al., 2010) el que encontró un 43 % esto debido a los malos hábitos alimenticios. En el segundo análisis se realizó una reagrupación tomando en cuenta las recomendaciones de (Mach et al., 2019) obteniendo así 3 grupos: riesgo alto (21 individuos) con una media de 120 mg/dl; riesgo moderado (18 individuos) con una media de 119 mg/dl y riesgo bajo (22 individuos) con una media de 111 mg/dl. Se determinó que el riesgo cardiovascular moderado y alto representa el 64 % de la totalidad de los pacientes con acromegalia, demostrando la necesidad de un manejo multidisciplinario.

La principal alteración estructural cardíaca fue la Hipertrofia del ventrículo izquierdo, se demostró en el análisis primario el 45.6 % presentaba esta alteración, estos datos son superiores al estudio publicado por (Rojas et al., 2015) en el cual evidenció un 38% de esta afectación a diferencia del trabajo publicado por (Bogazzi et al., 2008) el cual reportó un 72%. La diferencia entre estos estudios obedece al número de participantes y la similitud se debe al número de pacientes tratados previamente al momento de haber realizado el estudio ecocardiográfico. Las otras alteraciones

estructurales halladas por este método no son comparables ya que en las investigaciones previamente citadas no se las consideró, a excepción de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada en un 61 % en el estudio de Rojas frente al 72.1 % de este estudio.

Las alteraciones registradas electrocardiográficamente representaron un 29.5 % en esta investigación, de las cuales un 3.2 % correspondieron a alteraciones del ritmo cardiaco, que a diferencia del estudio de (Warszawski et al., 2016) halló un 79%. Esta discrepancia es secundaria al uso de un holter de 24 horas para su registro, el cual es más específico para hallar alteraciones eléctricas a nivel cardiaco.

En la presente investigación se encontró que la lesión tumoral causante de la acromegalia fue un macroadenoma en un 79 % con una media del diámetro mayor en  $2.08 \pm 1.44$  cm hallazgos similares a los publicados por (López Estrada, 2013) en el cual la lesión presentó una media de  $2.1 \pm 0.8$  cm (macroadenoma) en el 76 % de la población. Esto responde a que la lesión más común es un macroadenoma.

En cuanto al tratamiento se optó por una resolución quirúrgica en un 67% lo que responde al algoritmo de tratamiento indicado por (Racine Micheal & Barkan Ariel, 2003) , guardando relación con los algoritmos internacionales que demuestran que la primera opción terapéutica es la quirúrgica.

La presencia de alteraciones en la función tiroidea (hipotiroidismo) en esta investigación fue de 49 % a diferencia del estudio publicado por (Xu et al., 2019) el que reportó un 79 % con tendencia al hipertiroidismo sobre hipotiroidismo asociado a alteraciones estructurales evidenciadas ecográficamente (bocio multinodular y cáncer tiroideo). Esta diferencia se determina porque en este estudio se realizó su diagnóstico por marcadores tiroideos frente a estudios ecográficos del estudio citado.

El índice es un valor referencial determinado tanto por la edad como por el sexo de paciente, en este estudio se obtuvo valores que fueron desde 0.25 hasta 7.98 veces el valor normal; con una media de 2.90 que fue similar al estudio (Acevedo et al., 2010) de la ciudad de México el cual presenta valores de índice que van de 1.5 a 4.5 veces con una media estimada en 3. Dentro del estudio secundario se encontró una homogeneidad en los diferentes estratos conformados con un promedio de 14 pacientes en cada grupo que fue de 1.1 a > 4 veces. En el estudio de (Portocarrero-Ortiz et al., 2016) se encuentra la necesidad de utilizar el índice para una mejor percepción de la enfermedad.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariable entre la presencia de los valores de GH, IGF-1 e Índice con las diferentes alteraciones estructurales analizadas por ecocardiografía, justificándose a que los valores de las pruebas bioquímicas se tomaron al momento del diagnóstico y los estudios

ecocardiográficos fueron realizados varios meses después en pacientes que estaban bajo un esquema de tratamiento (farmacológico y/ o postquirúrgico), lo cual pone de manifiesto que los valores hormonales al momento del examen de imagen fueron más bajos que los iniciales, esta consideración está sustentada en los estudios de (Auriemma et al., 2017) el cual determina una disminución de los valores de IGF-1 con una  $p < 0.0001$  al haber recibido tratamiento dentro de los primeros 6 meses; la ausencia de un número considerable de alteraciones electrofisiológicas (electrocardiográficas) está determinado también por el tratamiento recibido así como se ve en el estudio de (Warszawski et al., 2016) en el que se comparó la presencia de alteraciones eléctricas mediante holter antes y después de recibir tratamiento. La única asociación significativa fue la encontrada entre los valores de IGF-1 e Índice con el IMC con valores de  $p < 0.05$  lo que determina otro factor de riesgo cardiovascular además de guardar relación directa con la ganancia de peso por las diferentes alteraciones metabólicas como están descritas en (Acevedo et al., 2010; Auriemma et al., 2017; Reid et al., 2015) lo que orienta a considerar la necesidad de inicio de medidas como se detalla en el estudio (Mach et al., 2019).

No se encuentra una asociación después de reagrupar el índice y el riesgo cardiovascular por LDLC en el que se encuentra una  $p = 0.06$ .

## **CAPÍTULO VI.-**

### **CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES**

#### **6.1 Conclusiones**

- Los pacientes acromegálicos estudiados en su mayoría fueron mujeres de 40 años, concentrados en la provincia de Pichincha.
- La afectación cardiovascular más frecuente fue la hipertensión arterial en un 49% dividida en grado I y II, siendo un factor de riesgo importante comparado al 9.5 % en la población general ecuatoriana.
- El tratamiento farmacológico y/o quirúrgico determinan una disminución de IGF-1 e Índice lo que hace sospechar la falta del apareamiento de alteraciones estructurales cardiacas y/o electrocardiográficas.
- La presencia de otras afectaciones metabólicas como disglucémias y/o dislipidemia determinan un peor riesgo cardiovascular y la necesidad de un manejo integral.
- El conjunto de comorbilidades resultantes de la acromegalia determinan la necesidad de un seguimiento estricto (HTA, DM2, dislipidemia) con un manejo multidisciplinario para mejorar su calidad de vida y aumentar la sobrevivencia.

## 6.2 Recomendaciones

- Las características develadas respecto a patología cardiovascular en los acromegálicos implican la necesidad de una evaluación minuciosa de los factores de riesgo tanto desde el diagnóstico como durante todo el seguimiento posterior.
- La aplicación de scores de riesgo cardiovascular implicará una mejor apreciación de las patologías prioritarias a tratar. Por lo tanto, debe complementarse la información como es el hábito tabáquico para el cálculo del Globorisk.
- Se debe completar los estudios ecocardiográficos de los pacientes que no lo poseen y considerar la realización de resonancia magnética cardiaca como estudio para determinar la presencia de alteraciones estructurales más discretas.
- Considerar realizar un estudio de cohorte a este grupo de paciente para determinar el impacto del tratamiento recibido en el pronóstico que evalúa consecuencias sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
- Plantear la realización de un estudio similar en otros centros de atención en el resto del país los que permitiría conocer una realidad más clara de sus comorbilidades y mortalidad.
- Ampliar el estudio con el uso de biomarcadores como PCR y NT-pro BNP para determinar pronóstico y sobrevida de los pacientes con riesgo cardiovascular alto.

- Implementar como base fundamental de la prevención cardiovascular, los cambios del estilo de vida que comprenden un plan alimentario saludable personalizado, cumplimiento de actividad física adaptada a las capacidades de cada paciente, higiene del sueño, cesación tabáquica en lo que hubiese este habido y cambios conductuales para manejo adecuado del estrés.

### **6.3 Limitaciones**

- La escasa investigación en esta área del conocimiento a nivel local, una reducida cantidad de estudios similares actualizados a nivel latinoamericano.
- Los resultados de este estudio se realizaron en un solo centro y esto pudo contribuir a una muestra reducida y poco representativa.
- La falta de estudios ecocardiográficos de 25 pacientes dentro de los valorados, por el tiempo de espera para la realización de estos estudios.
- Ausencia de algunos datos analíticos como biomarcadores los cuales pueden tener un impacto en la mortalidad en esta población.
- Al ser un estudio transversal, se pudo haber tenido sesgos de información y de selección, propio de este tipo de estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- A. Colao, G. Amato, M. Pedroncelli, R. Baldelli, S. Grottoli, V. Gasco, M. Petretta, C. Carella, G. Pagani, G. Tamburano, & G. Lombardi. (2002). Gender- and age-related differences in the endocrine parameters of acromegaly. *Journal of Endocrinological Investigation*, 25, 532–538.
- Abreu, A., Tovar, A. P., Castellanos, R., Valenzuela, A., Giraldo, C. M. G., Pinedo, A. C., Guerrero, D. P., Barrera, C. A. B., Franco, H. I., Ribeiro-Oliveira, A., Vilar, L., Jallad, R. S., Duarte, F. G., Gadelha, M., Boguszewski, C. L., Abucham, J., Naves, L. A., Musolino, N. R. C., de Faria, M. E. J., ... Bronstein, M. D. (2016). Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: A focus on comorbidities. *Pituitary*, 19(4), 448-457. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2>
- Acevedo, K., Aguilar, P., Arellano, S., Bastidas, M., Domínguez, B., García, A., Gómez, G., González, J., Hernández, A., Hidalgo, L., & Jervis, P. (2010). Primer reporte del registro nacional de acromegalia: Programa Epiacro. *Revista de endocrinología y nutrición*, Vol 18(No 4), Pag 176-180.
- Araujo, P. B., Kasuki, L., de Azeredo Lima, C. H., Ogino, L., Camacho, A. H. S., Chimelli, L., Korbonits, M., & Gadelha, M. R. (2017). AIP mutations in Brazilian patients with sporadic pituitary adenomas: A single-center evaluation. *Endocrine Connections*, 6(8), 914-925. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0237>
- Auriemma, R. S., Grasso, L. F. S., Galdiero, M., Galderisi, M., Pivonello, C., Simeoli, C., De Martino, M. C., Ferrigno, R., Negri, M., de Angelis, C., Pivonello, R., & Colao, A. (2017). Effects of long-term combined treatment with somatostatin analogues and pegvisomant on cardiac structure and performance in acromegaly. *Endocrine*, 55(3), 872-884. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0995-5>
- Balderrama-Soto A, & Vergara-López A. (2011). Características ecocardiográficas de los pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre». *Rev Endocrinol Nut* *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 19 (1), 7-11.
- Baroni, M. G., Giorgino, F., Pezzino, V., Scaroni, C., & Avogaro, A. (2016). Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly. *Journal of Endocrinological Investigation*, 39(2), 235-255. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0404-6>
- Ben-Shlomo, A., & Melmed, S. (2008). Acromegaly. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 37(1), 101-viii. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.002>
- Bogazzi, F., Lombardi, M., Strata, E., Aquaro, G., Di Bello, V., Cosci, C., Sardella, C., Talini, E., & Martino, E. (2008). High prevalence of cardiac hypertrophy without detectable signs of fibrosis in patients with untreated active acromegaly: An in vivo study using magnetic resonance imaging: CMR in acromegaly. *Clinical Endocrinology*, 68(3), 361-368. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03047.x>

- Bondanelli, M., Bonadonna, S., Ambrosio, M. R., Doga, M., Gola, M., Onofri, A., Zatelli, M. C., Giustina, A., & degli Uberti, E. C. (2005). Cardiac and metabolic effects of chronic growth hormone and insulin-like growth factor I excess in young adults with pituitary gigantism. *Metabolism*, 54(9), 1174-1180. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.03.025>
- Calderón, M. del R., Delgado, E., & García Campos, F. (2017). Acromegalia y tumores asociados: ¿qué debemos saber los gastroenterólogos? *Gastroenterología y Hepatología*, 40(1), 41-47. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.12.009>
- Cho, N., Kiriga Joses, Mbanya Jean, Ogurstova Katherine, Guariguata Leonor, Rathmann Wolfgang, Roglic Gojka, & Forouhi Nita. (2017). *IDF DIABETES ATLAS (Octava)*. The International Diabetes Federation. [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
- Colao, A., Cuocolo, A., Marzullo, P., Nicolai, E., Ferone, D., Florimonte, L., Salvatore, M., & Lombardi, G. (1999). Effects of 1-Year Treatment with Octreotide on Cardiac Performance in Patients with Acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol 86(no 1). [press.endocrine.org](http://press.endocrine.org)
- ENSANUT, W. (2013). Encuesta Nacional de Salud. Ministerio de Salud Pública.
- Fielders RA, Hofland LJ, & van Aken MO. (2009). Medical therapy of acromegaly: Efficacy and safety of somatostatin analogues. *Drugs Ther Perspect*, 69, 2207-2226.
- Franczak, A., Kolačkov, K., Jawiarczyk-Przybyłowska, A., & Bolanowski, M. (2018). Association between FTO gene polymorphisms and HDL cholesterol concentration may cause higher risk of cardiovascular disease in patients with acromegaly. *Pituitary*, 21(1), 10-15. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0840-8>
- G. Lombardi, C. Di Somma, L.F.S. Grasso, M.C. Savanelli, A. Colao, & R. Pivonello. (2012). The cardiovascular system in growth hormone excess and growth hormone deficiency. *Journal of Endocrinological Investigation*, 35(11). <https://doi.org/10.3275/8717>
- Giustina, A., Barkan, A., Beckers, A., Biermasz, N., Biller, B. M. K., Boguszewski, C., Bolanowski, M., Bonert, V., Bronstein, M. D., Casanueva, F. F., Clemmons, D., Colao, A., Ferone, D., Fleseriu, M., Frara, S., Gadelha, M. R., Ghigo, E., Gurnell, M., Heaney, A. P., ... Melmed, S. (2019). A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>
- Gómez, G., & Maldonado, B. (2013). Características ecográficas de pacientes con acromegalia. 2013, 7.
- Katznelson, L., Laws, E. R., Melmed, S., Molitch, M. E., Murad, M. H., Utz, A., & Wass, J. A. H. (2014). Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(11), 3933-3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>

- Lavrentaki, A., Paluzzi, A., Wass, J. A. H., & Karavitaki, N. (2017). Epidemiology of acromegaly: Review of population studies. *Pituitary*, 20(1), 4-9. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x>
- Lombardi, G., Galdiero, M., Auriemma, R. S., Pivonello, R., & Colao, A. (2006). Acromegaly and the Cardiovascular System. *Neuroendocrinology*, 83(3-4), 211-217. <https://doi.org/10.1159/000095530>
- López Estrada, R. (2013). Caracterización de pacientes con Acromegalia atendidos en la Consulta de Endocrinología del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. *CREA CIENCIA*, Vol. 8(No 2), 9-16.
- López Gavilánez, E., Guerrero Franco, K., Solórzano Zambrano, N., Navarro Chávez, M., López Estrella, C., Vaca Burbano, L., & Marriott Díaz, E. (2016). Epidemiología de la acromegalia en Ecuador. *Endocrinología y Nutrición*, 63(7), 333-338. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.03.009>
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M.-R., ... Patel, R. S. (2019). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Marín, C. R., Sierra, G. L., & Maya, G. C. (2011). Diagnóstico de acromegalia. *Medicina y Laboratorio*, 17(11-12), 21.
- Mendez-Fandiño, Y. R., Perez-Ángel, N. J., Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Quintero-Moreno, C. O., Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Reyes-Romero, K. E., Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Salamanca-Velandia, C. T., Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Ramirez-Rozo, M., & Fundación Universitaria Juan N. Corpas. (2017). Recidiva de macroadenoma hipofisario posterior a tratamiento estándar. *Revista Médicas UIS*, 30(3), 89-93. <https://doi.org/10.18273/revmed.v30n2-2017010>
- Mercado, M. (2014). Acromegaly: A Latin American perspective. *Pituitary*, 17(S1), 1-3. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0518-9>
- Perel, C., & Echin, M. (2011). Acromegalia y enfermedad cardiovascular. 6, 16.
- Pivonello, R., Auriemma, R. S., Grasso, L. F. S., Pivonello, C., Simeoli, C., Patalano, R., Galdiero, M., & Colao, A. (2017). Complications of acromegaly: Cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary*, 20(1), 46-62. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0797-7>
- Portocarrero-Ortiz, L. A., Vergara-Lopez, A., Vidrio-Velazquez, M., Uribe-Diaz, A. M., García-Dominguez, A., Reza-Albarrán, A. A., Cuevas-Ramos, D., Melgar, V., Talavera, J., Rivera-

- Hernandez, A. de J., Valencia-Méndez, C. V., & Mercado, M. (2016). The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and Biochemical Characteristics at Diagnosis and Therapeutic Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(11), 3997-4004. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1937>
- Potter, B. J., Beauregard, C., & Serri, O. (2008). Serum markers of cardiovascular risk in patients with acromegaly before and after six months of treatment with octreotide LAR. *Pituitary*, 11(1), 49-53. <https://doi.org/10.1007/s11102-007-0067-1>
- Racine Micheal, & Barkan Ariel. (2003). Somatostatin Analogs in Medical Treatment of Acromegaly. Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, University of Michigan Medical Center, No. 20, 271–278.
- Ramos-Leví, A. M., & Marazuela, M. (2017). Cardiovascular comorbidities in acromegaly: An update on their diagnosis and management. *Endocrine*, 55(2), 346-359. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1191-3>
- Reid, T. J., Jin, Z., Shen, W., Reyes-Vidal, C. M., Fernandez, J. C., Bruce, J. N., Kostadinov, J., Post, K. D., & Freda, P. U. (2015). IGF-1 levels across the spectrum of normal to elevated in acromegaly: Relationship to insulin sensitivity, markers of cardiovascular risk and body composition. *Pituitary*, 18(6), 808-819. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0657-2>
- Rojas, W., Lancheros, A., & Tapiero, M. (2015). Descripción de las alteraciones cardíacas por ecocardiografía de los pacientes con acromegalia. *Acta Medica Colombiana*, 40(1), 30-35.
- Ruiz, R., Durán, E., Apolonia, S., Sánchez, V., Moreno, Ó., & Mendoza, F. del C. (2009). ACROMEGALIA. 25(6), 468-480.
- Schwarz, E. R., Jammula, P., Gupta, R., & Rosanio, S. (2006). A Case and Review of Acromegaly-Induced Cardiomyopathy and the Relationship Between Growth Hormone and Heart Failure: Cause or Cure or Neither or Both? *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 11(4), 232-244. <https://doi.org/10.1177/1074248406296676>
- Sesnilo, G., Resmini, E., Sambo, M., Blanco, C., Calvo, F., Pazos, F., Fernández-Catalina, P., Martínez de Icaya, P., Páramo, C., Fajardo, C., Marazuela, M., Álvarez-Escolá, C., Díez, J. J., Perea, V., & on behalf of the ACROSAHS study group. (2017). Prevalence of acromegaly in patients with symptoms of sleep apnea. *PLOS ONE*, 12(9), e0183539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183539>
- Sharma, A. N., Tan, M., Amsterdam, E. A., & Singh, G. D. (2018). Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis, and management. *Clinical Cardiology*, 41(3), 419-425. <https://doi.org/10.1002/clc.22867>
- Tirosh, A., & Shimon, I. (2017). Complications of acromegaly: Thyroid and colon. *Pituitary*, 20(1), 70-75. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0744-z>

- Varadhan, L., Reulen, R. C., Brown, M., & Clayton, R. N. (2016). The role of cumulative growth hormone exposure in determining mortality and morbidity in acromegaly: A single centre study. *Pituitary*, 19(3), 251-261. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0700-3>
- Vilar, L., Vilar, C. F., Lyra, R., Lyra, R., & Naves, L. A. (2017). Acromegaly: Clinical features at diagnosis. *Pituitary*, 20(1), 22-32. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0772-8>
- Vinueza, R., Boissonnet, C. P., Acevedo, M., Uriza, F., Benitez, F. J., Silva, H., Schargrodsky, H., Champagne, B., & Wilson, E. (2010). Dyslipidemia in seven Latin American cities: CARMELA study. *Preventive Medicine*, 50(3), 106-111. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2009.12.011>
- Warszawski, L., Kasuki, L., Sá, R., dos Santos Silva, C. M., Volschan, I., Gottlieb, I., Pedrosa, R. C., & Gadelha, M. R. (2016). 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*, 19(6), 582-589. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0749-7>
- Williams, R. H., & Melmed, S. (2017). *Tratado de endocrinología (13.a ed.)*. Elsevier. <https://booksmedicos.org/williams-tratado-de-endocrinologia-13a-edicion/>
- Xu, D., Wu, B., Li, X., Cheng, Y., Chen, D., Fang, Y., Du, Q., Chen, Z., & Wang, X. (2019). Evaluation of the thyroid characteristics of patients with growth hormone-secreting adenomas. *BMC Endocrine Disorders*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0424-x>
- Zhang, S., Li, Y., Guo, X., Gao, L., Lian, W., Yao, Y., Feng, M., Bao, X., Wang, R., & Xing, B. (2018). Body mass index and insulin-like growth factor 1 as risk factors for discordant growth hormone and insulin-like growth factor 1 levels following pituitary surgery in acromegaly. *Journal of the Formosan Medical Association*, 117(1), 34-41. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.02.014>

# APÉNDICE

## Anexo A. Certificado de aprobación del HEEE

  
Ministerio de Salud Pública  
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo

**CARTA DE INTERÉS INSTITUCIONAL**

Quito, 19 de diciembre de 2018

**A QUIEN CORRESPONDA**

De mi consideración:

Yo, Dr. Alex Robalino, en calidad de Gerente del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, manifiesto que conozco y estoy de acuerdo con la propuesta del protocolo de investigación titulado: **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ACROMEGALIA USUARIOS DE LA CONSULTA EXTERNA DE LOS SERVICIOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO ENTRE LOS AÑOS 2016 AL 2018"** cuyo investigador principal es Albán Espinoza Henry Roberto.

Certifico también que se han establecido acuerdos con el investigador para garantizar la confidencialidad de los datos de los individuos, en relación con los registros médicos o fuentes de información a los que se autorice su acceso.

Atentamente,

  
**DR. ALEX ROBALINO**  
GERENTE  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO

Elaborado por:	 Gabriela Durán
Revisado por:	 Dra. Gabriela Lobo
Aprobado por:	 MSc. Adriana Parra Palacios

Av. Gran Colombia s/n y Yaguachi  
Fon.: (593 2) 2 507 920 / 2 507 932  
www.heej.gob.ec

**Anexo B. Certificado de aprobación Subcomité de Bioética Pontificia Universidad Católica del Ecuador.**



**SUBCOMITÉ DE BIOÉTICA**

Quito, 07 de febrero de 2019

**Doctor**

**Henry Roberto Albán Espinoza**

**Estudiante del Posgrado de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la PUCE**

**Presente.-**

De nuestra consideración:

Por medio de la presente, el Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, resuelve **Aprobar** el proyecto titulado: **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ACROMEGALIA USUARIOS DE LA CONSULTA EXTERNA DE LOS SERVICIOS DE ENDOCRINOLOGÍA Y CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO ENTRE LOS AÑOS 2016 AL 2018"**.

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Carlos Acurio Velasco'.

**Dr. Carlos Acurio Velasco**  
Subcomité de Bioética  
Facultad de Medicina PUCE

**Anexo C. Registro de la información**

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
	cedula identidad	DIRECCIÓN	EDAD	SEXO	PROCEDENCIA	HIPERTENSION	RESCCION ADENOMA	HIPOTIROIDISMO	DISGLUCEMICO	Hb GLUCOSILADA	EDAD ACROMEGALIA	valor LDL	HIPERPOLESTEROLEMIA	TTO CON OCTEOTRIDE	DIAMETRO DE ADENOMA	MACRO O MICROADENOMA	EKG
1	2100063292	PICHINCHA	43	FEMENINO	BOLIVAR	NO	NO	SI	< 100	< 5,7%	39	171	SI	SI	0.7 CM	MICRO	NORMAL
3	1704323045	PICHINCHA	61	MASCULINO	COTOPAXI	HTA I	SI	SI	> 100	6%	58	103	NO	SI	3 CM	MACRO	NORMAL
4	400124053	IMBABURA	80	MASCULINO	CARCHI	HTA I	NO	SI	> 100	6%	76	169	NO	SI	1.7 CM	MACRO	NORMAL
5	1003424635	IBARRA	34	MASCULINO	CARCHI	NO	SI	NO	< 100	< 5,7%	32	120	SI	SI	1.9 CM	MACRO	NORMAL
6	1713301339	YARUQUI	40	FEMENINO	PICHINCHA	NO	SI	SI	< 100	< 5,7%	22	100	NO	SI	5.1 CM	MACRO	NORMAL
7	1801727353	BAÑOS	60	FEMENINO	TUNGURAHUA	HTA I	NO	NO	< 100	< 5,7%	53	120	SI	SI	0.8 CM	MICRO	ARRITMIA VENTRICULAR
8	804808236	ESMERALDAS	28	FEMENINO	ESMERALDAS	NO	SI	NO	< 100	< 5,7%	25	131	SI	NO	4 CM	MACRO	NORMAL
9	1710425560	QUITO	45	MASCULINO	PICHINCHA	NO	NO	NO	> 100	7.09%	44	118	SI	NO	3	MACRO	HIPERTROFIA VENTRICULAR
10	1723613988	PICHINCHA	25	FEMENINO	PICHINCHA	NO	SI	SI	< 100	< 5,7%	18	68	NO	SI	2.9 CM	MACRO	NORMAL
11	1704738226	PICHINCHA	62	MASCULINO	PICHINCHA	HTA I	SI	SI	< 100	< 5,7%	47	93	NO	NO	2.1 CM	MACRO	BLOQUEO DE RAMA
12	1714363593	COTOPAXI	41	FEMENINO	PICHINCHA	NO	SI	NO	< 100	< 5,7%	38	159	SI	SI	0.5 CM	MICRO	FIBRILACION AURICULAR
13	1705749305	SANGOLQUI	66	FEMENINO	PICHINCHA	NO	NO	NO	< 100	< 5,7%	63	100	NO	SI	7.2 CM	MACRO	NORMAL
14	1712825783	PICHINCHA	43	FEMENINO	PICHINCHA	NO	SI	SI	< 100	< 5,7%	38	153	SI	SI	0.5 CM	MICRO	NORMAL
15	400884581	TULCAN	49	MASCULINO	PICHINCHA	NO	SI	NO	< 100	< 5,7%	44	69	NO	NO	2.2 CM	MACRO	NORMAL
16	500838115	LATACUNGA	60	MASCULINO	COTOPAXI	HTA II	NO	NO	< 100	< 5,7%	53	61	NO	SI	1.8 CM	MACRO	NORMAL
17	400530994	CARCHI	60	FEMENINO	IMBABURA	NO	NO	NO	< 100	< 5,7%	55	131	SI	SI	0.7	MICRO	NORMAL
18	0702043316	QUITO	55	FEMENINO	PICHINCHA	HTA I	NO	NO	< 100	< 5,7%	52	364	SI	SI	2 CM	MACRO	NORMAL
19	1727405217	QUITO	20	MASCULINO	PICHINCHA	NO	SI	SI	< 100	< 5,7%	18	73	NO	NO	2 CM	MACRO	NORMAL
20	400701876	CARCHI	59	FEMENINO	CARCHI	HTA II	NO	SI	< 100	< 5,7%	46	132	NO	SI	1.8 CM	MACRO	NORMAL
21	1709230948	PICHINCHA	49	FEMENINO	PICHINCHA	HTA I	NO	NO	< 100	< 5,7%	49	113	SI	NO	0.5 CM	MICRO	NORMAL
22	1711793685	PICHINCHA	45	FEMENINO	PICHINCHA	NO	SI	NO	< 100	< 5,7%	41	86	NO	SI	1.8 CM	MACRO	NORMAL
23	501982284	SALCEDO	46	MASCULINO	TUNGURAHUA	NO	NO	NO	> 100	8.20%	36	131	NO	NO	1 CM	MICRO	NORMAL
24	1310407141	IBARRA	39	FEMENINO	MANABI	HTA I	NO	SI	< 100	< 5,7%	37	116	NO	SI	1.8 CM	MACRO	NORMAL
25	1718879404	AMBATO	37	FEMENINO	TUNGURAHUA	NO	SI	SI	< 100	< 5,7%	26	140	SI	SI	2 CM	MACRO	NORMAL
26	1713053161	QUITO	36	FEMENINO	SANTO DOMINGO	HTA I	NO	SI	< 100	< 5,7%	34	124	NO	SI	2.6 CM	MACRO	NORMAL
27	604366971	RIOBAMBA	21	MASCULINO	CHIMBORAZO	NO	SI	NO	< 100	< 5,7%	16	90	SI	NO	2.2 CM	MACRO	HIPERTROFIA VENTRICULAR

**Fuente:** Base de datos del estudio Caracterización clínica cardiovascular en pacientes con acromegalia usuarios de la consulta externa de los servicios de endocrinología y cardiología del HEEE entre los años 2016 al 2018.

**Elaborado:** Md. MSc. Albán R (2019).

Anexo D. Valores referenciales ajustados al sexo y edad de IGF-1

Age, y	IGF-I Males					IGF-I Females				
	LMS Parameter ( $\lambda = 0.4568$ )		Percentiles			LMS Parameter ( $\lambda = 0.4595$ )		Percentiles		
	$\mu$	$\sigma$	2.5%	50%	97.5%	$\mu$	$\sigma$	2.5%	50%	97.5%
0	77.3625	0.4262	27.0	77.4	157.0	58.5742	0.4662	17.9	58.6	125.6
1	83.0813	0.4187	29.7	83.1	166.8	62.3128	0.4589	19.5	62.3	132.3
2	92.5995	0.4113	33.9	92.6	183.9	69.1965	0.4516	22.2	69.2	145.4
3	104.0358	0.4038	39.0	104.0	204.5	78.9225	0.4444	25.9	78.9	164.2
4	115.7263	0.3964	44.3	115.7	225.0	91.1878	0.4371	30.7	91.2	187.8
5	127.6126	0.3890	50.0	127.6	245.5	105.1525	0.4299	36.2	105.2	214.4
6	140.3556	0.3817	56.2	140.4	267.1	119.1360	0.4227	42.0	119.1	240.4
7	155.0333	0.3744	63.4	155.0	291.9	134.9677	0.4156	48.6	135.0	269.6
8	173.3780	0.3673	72.4	173.4	323.1	154.3755	0.4085	56.9	154.4	305.3
9	196.1267	0.3602	83.6	196.1	361.6	178.4732	0.4015	67.2	178.5	349.4
10	222.8130	0.3532	96.9	222.8	406.6	206.5732	0.3945	79.5	206.6	400.3
11	251.5695	0.3463	111.6	251.6	454.4	235.8698	0.3877	92.6	235.9	452.6
12	278.8827	0.3396	126.1	278.9	498.7	262.6764	0.3809	105.3	262.7	499.1
13	300.7811	0.3330	138.6	300.8	532.5	283.4969	0.3742	115.9	283.5	533.4
14	314.4302	0.3265	147.5	314.4	551.2	296.2184	0.3677	123.4	296.2	552.0
15	318.7692	0.3202	152.2	318.8	553.5	300.1497	0.3614	127.4	300.1	554.2
16	314.9775	0.3141	152.9	315.0	541.8	295.9452	0.3553	127.9	295.9	541.5
17	305.3809	0.3082	150.6	305.4	520.6	285.1932	0.3495	125.3	285.2	517.3
18	292.0343	0.3026	146.2	292.0	493.6	270.0078	0.3440	120.5	270.0	485.8
19	276.0573	0.2972	140.2	276.1	462.7	252.5661	0.3387	114.4	252.6	450.8
20	258.5452	0.2922	133.1	258.5	430.0	234.7593	0.3338	107.8	234.8	416.0
21-25	217.1600	0.2809	115.2	217.2	354.8	196.2189	0.3230	92.9	196.2	342.0
26-30	176.8353	0.2645	97.9	176.8	281.6	158.6612	0.3073	78.4	158.7	270.0
31-35	156.4434	0.2566	88.3	156.4	246.0	144.6606	0.2988	73.1	144.7	243.0
36-40	147.8521	0.2571	83.4	147.9	232.7	135.6504	0.2964	69.0	135.7	227.0
41-45	135.7125	0.2654	74.9	135.7	216.4	121.6626	0.2990	61.5	121.7	204.4
46-50	125.7431	0.2798	66.9	125.7	205.1	114.5344	0.3059	56.8	114.5	194.5
51-55	119.3813	0.2977	60.6	119.4	200.3	109.8845	0.3163	53.0	109.9	189.6
56-60	112.5445	0.3161	54.3	112.5	194.2	98.0102	0.3289	45.6	98.0	172.4
61-65	105.9676	0.3335	48.8	106.0	187.7	94.1497	0.3425	42.2	94.1	169.0
66-70	105.7704	0.3492	46.5	105.8	191.9	88.7193	0.3559	38.3	88.7	162.5
71-75	96.7081	0.3633	40.9	96.7	179.2	88.2148	0.3688	36.6	88.2	164.7
76-80	91.1025	0.3762	37.1	91.1	172.0	86.7241	0.3811	34.7	86.7	164.8
81-85	86.0783	0.3885	33.8	86.1	165.4	89.1368	0.3933	34.4	89.1	172.4
86-90	84.9649	0.4003	32.2	85.0	166.1	90.2972	0.4054	33.6	90.3	177.8