

Utilidad del verapamil en el tratamiento de la disfunción diastólica de pacientes acromegálicos

F. Marín Ortuño, V. E. Climent Payá, A. M. Picó Alfonso^a, J. G. Martínez Martínez, J. Sánchez Payá^b y F. Sogorb Garri

Servicio de Cardiología. ^aSección de Endocrinología. ^bUnidad de Medicina Preventiva. Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción. La disfunción diastólica es una complicación frecuente en los pacientes acromegálicos. Mediante el tratamiento metabólico de la acromegalia no siempre se consigue una mejoría de la función diastólica y un grupo de estos pacientes se podría beneficiar de un tratamiento específico para dicha alteración. El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar la utilidad del tratamiento con verapamil en pacientes acromegálicos con disfunción diastólica.

Métodos. Se estudiaron 14 pacientes (7 hombres) diagnosticados de acromegalia y con disfunción diastólica confirmada mediante ecocardiografía. Tras 6 meses de tratamiento con verapamil (240 mg/día) se reevaluaron los parámetros ecocardiográficos y la clase funcional (NYHA) de los pacientes.

Resultados. Todos los pacientes presentaban de forma basal un incremento de la masa cardíaca (media [percentiles 25-75]: 149 g/m² [128-264]) sin que presentaran mejoría tras el tratamiento (182 g/m² [123-328]). Tampoco se encontró mejoría en los parámetros de disfunción diastólica estudiados: relación E/A del ventrículo izquierdo (0,70 [0,54-0,83] frente a 0,61 [0,54-0,86]) y tiempo de relajación isovolumétrica (146 [119-193] frente a 120 [97-169]). Sí que se encontró una tendencia a la mejoría en la clase funcional, aunque sin diferencias estadísticas.

Conclusión. Nuestros resultados no muestran un beneficio del tratamiento con verapamil sobre la función diastólica en los pacientes acromegálicos.

PALABRAS CLAVE: acromegalia, verapamil, disfunción diastólica.

Marín Ortuño F, Climent Payá VE, Picó Alfonso AM, Martínez Martínez JG, Sánchez Payá J, Sogorb Garri F. Utilidad del verapamil en el tratamiento de la disfunción diastólica de pacientes acromegálicos. *Rev Clin Esp* 2003;203(1):15-9.

Utility of verapamil in the treatment of diastolic dysfunction in patients with acromegaly

Introduction. Diastolic dysfunction is a common complication in patients with acromegaly. By using the metabolic treatment for acromegaly, an improvement in diastolic function is not always achieved and a group of these patients could obtain some benefit from a specific treatment for such a condition. The objective of the present study was to evaluate the utility of verapamil therapy in acromegalic patients with diastolic dysfunction.

Methods. Fourteen patients (7 males and 7 females) with the diagnosis of acromegaly and diastolic dysfunction confirmed by echocardiogram were studied. After six months of treatment with verapamil (240 mg/day) the echo-cardiographic parameters and the functional class (NYHA) of patients were reevaluated.

Results. All patients showed an increased basal measurement of the cardiac mass (mean [percentiles 25-75]: 149 g/m² [128-264]) and no improvement was observed after treatment (182 g/m² [123-328]). Also, no improvement was found regarding the studied diastolic function parameters: E/A relationship of left ventricle (0.70 [0.54-0.83] versus 0.61 [0.54-0.86]) and isovolumetric relaxation time (146 [119-193] versus 120 [97-169]). A trend towards improvement was indeed found in the functional class, although no statistical differences were observed.

Conclusion. Our results did not demonstrate a benefit derived from the treatment with verapamil upon the diastolic function in patients with acromegaly.

KEY WORDS: acromegaly, verapamil, diastolic dysfunction.

Introducción

La acromegalia es una enfermedad multisistémica caracterizada por la hipersecreción crónica de la hormona del crecimiento (GH)¹. La relación entre GH y corazón ha suscitado un gran interés basado en la observación clínica y epidemiológica que demuestra

Correspondencia: F. Marín Ortuño.

Servicio de Cardiología.
Hospital General de Alicante.
Maestro Alonso, 109.
03010 Alicante.

Correo electrónico: fr.marino@comca.es

Aceptado para su publicación el 7 de marzo de 2002.

la elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares en los pacientes acromegálicos², constituyendo éstas la principal causa de mortalidad en esta población^{3,4}. Este hecho, unido a la alteración de la función cardíaca observada en pacientes con déficit de GH⁴, ha puesto de manifiesto la importancia de esta hormona en la fisiología cardíaca⁵.

La anomalía cardiovascular más frecuente en la acromegalía es la hipertrofia miocárdica, sin dilatación de cavidades². Por otro lado, la hipertensión arterial aparece en el 25%-40% de los pacientes según las series⁴⁻⁸. Estos hallazgos justifican que la alteración funcional más frecuente sea la disfunción diastólica, presente hasta en el 63% de los casos². El hecho de que en ocasiones sólo esté comprometida la función diastólica no le resta significación clínica, ya que la disfunción diastólica suele preceder a la disfunción sistólica, además de ser una causa frecuente de insuficiencia cardíaca. Por tanto, además del tratamiento para reducir la actividad hormonal del tumor, un subgrupo de pacientes podría beneficiarse de un tratamiento específico de la hipertensión arterial, la hipertrofia ventricular y la disfunción diastólica.

Los pacientes acromegálicos con hipertensión arterial (HTA) responden a las medidas terapéuticas habituales⁸; sin embargo, el hecho de que estos pacientes presenten un volumen plasmático aumentado hace que sean particularmente sensibles a las medidas reductoras del volumen (diuréticos y restricción de sodio)^{9,10}. Por otro lado presentan una reducción en la actividad de la renina plasmática¹¹, y dado que es altamente frecuente la presencia de disfunción diastólica se ha sugerido que junto con los diuréticos los calcioantagonistas, y en concreto el verapamil, podrían ser los fármacos de elección en el tratamiento de la HTA de los pacientes acromegálicos¹². El verapamil también ha demostrado ser eficaz en la regresión de la hipertrofia ventricular en la HTA esencial^{13,14} y su uso se ha recomendado en pacientes con disfunción diastólica de cualquier etiología¹⁵, ya que por una parte reduce el calcio citosólico y por otra disminuye la isquemia miocárdica¹⁶. Sin embargo, la heterogeneidad de la patogenia de la disfunción diastólica en las diferentes enfermedades no permite extrapolalar los hallazgos obtenidos de una patología a otra¹⁷. Hasta la fecha no se ha publicado ningún trabajo donde se haya ensayado este fármaco en pacientes acromegálicos, aunque existen descripciones puntuales de su utilidad¹⁸. El objetivo de este trabajo ha sido valorar si existe un efecto beneficioso, tanto clínico como ecocardiográfico, del tratamiento con verapamil en pacientes acromegálicos con disfunción diastólica.

Pacientes y método

Pacientes

Estudiamos 27 pacientes diagnosticados de acromegalía. El diagnóstico de acromegalía se basó en la presencia de hallazgos clínicos típicos de la enfermedad, elevación de la concentración basal sérica de GH, que no suprimían por debajo de 2 ng/ml tras la prueba de sobrecarga oral de glucosa, y cifras de factor de crecimiento relacionado con la

insulina (IGF-1) superiores a 2 desviaciones estándar del intervalo de normalidad de nuestro laboratorio, ajustadas para edad y sexo. Las características de estos pacientes ya han sido publicadas previamente por nuestro grupo¹⁹. De los 27 pacientes acromegálicos, 15 pacientes presentaban datos de disfunción diastólica y constituyeron la población de estudio. De éstos, 14 pacientes (7 hombres) fueron tratados con verapamil durante 6 meses, con una dosis de 240 mg diarios divididos en dos tomas orales. A los 6 meses se reevaluaron las modificaciones en la situación cardiológica clínica (valorada por la clasificación de la *New York Heart Association* [NYHA]) y en los parámetros ecocardiográficos. Ningún paciente de los incluidos recibió radioterapia en el año previo al inicio del estudio ni durante el mismo. En los pacientes que recibían tratamiento con análogos de la somatostatina (8 pacientes) se mantuvieron éstos de forma simultánea con el calcioantagonista.

Las características clínicas de los pacientes se resumen en la **tabla 1**.

Estudio metabólico

Se determinó la concentración basal de GH e IGF-1 sérica, tanto al inicio del estudio como al completar los 6 meses de tratamiento, en un *pool* de 9 muestras de sangre obtenidas cada 20 minutos durante 3 horas. La determinación de GH plasmática se realizó mediante ensayo inmunoradiométrico (IRMA, Hybritech Europe, Bélgica) y la de IGF-1 se cuantificó mediante radioinmunoanálisis de doble anticuerpo (Nichols Institute, EE.UU.) previa separación de las proteínas de transporte mediante cromatografía.

Estudio cardiológico

A todos los pacientes se les realizó un estudio cardiológico tanto de forma basal como a los 6 meses de tratamiento. Los pacientes fueron catalogados según su clase funcional, siguiendo la clasificación de la NYHA²⁰. Se les realizó un registro electrocardiográfico de 12 derivaciones. Se registró la presencia de alteraciones en la conducción aurículo-ventricular, intraventricular y en la función del nodo sinusal. Se realizó un estudio ecocardiográfico estándar en modo M, bidimensional y Doppler (Toshiba Sonolayer SSH 65^a, Tokio, Japón). Las medidas del ventrículo se realizaron en modo M siguiendo las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*²¹. Se definió como dilatación ventricular la presencia de un diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo mayor de 55 mm. Se calculó la masa del ventrículo izquierdo mediante la fórmula de Devereux, relacionándola con la superficie corporal del paciente²². Se definió como aumento de la masa ventricular izquierda

TABLA 1
Características basales

Pacientes (n)	14
Sexo (hombres/ mujeres)	7/7
Edad	65 (55-70)
Tiempo de evolución (años)	12 (11-18)
Acromegalía activa (n)	11
Tratamiento quirúrgico previo (n)	8
Tratamiento radioterapia previa (n)	4
HTA (n)	7
Leve (n)	5
Moderada (n)	2

Características clínicas basales de la población de estudio. Los datos se expresan como mediana y entre paréntesis los percentiles 25 y 75. HTA: hipertensión arterial.

cuando el índice de masa superaba los 134 g/m² en hombres y los 110 g/m² en mujeres²³. Se estimó la función sistólica del ventrículo izquierdo mediante el cálculo de la fracción de acortamiento (FAC) y se definió la presencia de disfunción sistólica cuando presentaban una FAC inferior al 29%. Se valoró la función diastólica mediante la relación entre la onda E y la onda A (relación E/A) del llenado ventricular izquierdo, el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) del ventrículo izquierdo y el tiempo de desaceleración de la onda E (TDE) del ventrículo izquierdo. Se definió la presencia de disfunción diastólica cuando la relación E/A era inferior a 1,00, el TRIV mayor de 100 ms y el TDE mayor de 220 ms²⁴. Se definió como patrón restrictivo a una relación E/A superior a 2,00, TRIV inferior a 60 ms y TDE inferior a 150 ms. Se prestó especial atención a la presencia de un patrón de pseudonormalización como un grado más avanzado de disfunción diastólica. Para diferenciar este patrón del llenado normal se valoró el cambio del llenado ventricular al realizar la maniobra de Valsalva, ya que en los pacientes con pseudonormalización el patrón se modifica adoptando el patrón clásico de disfunción diastólica²⁵. Se valoró, además, la función diastólica del ventrículo derecho mediante la relación entre las ondas E y A. Se definió como disfunción diastólica del ventrículo derecho una relación E/A inferior a 1,00¹⁵.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como mediana y percentiles 25 y 75. Se comprobó si las variables cuantitativas seguían una distribución normal utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Aunque algunas de las variables se ajustaban a una distribución normal, dado el tamaño de la muestra, se expresan como mediana y percentiles. Para la realización de correlaciones entre variables cuantitativas se utilizó la prueba de Spearman. Para el estudio de asociación entre dos variables no apareadas se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney. Para el estudio de la modificación de variables cualitativas tras el tratamiento con verapamil se utilizó la de McNemar. Se consideró la existencia de asociación estadística cuando se obtuvieron niveles de significación superiores al 95% ($p < 0,05$).

Resultados

Al inicio del estudio la concentración de GH fue de 3,1 ng/ml (1,6-5,8) y la de IGF-1 fue de 553,5 ng/ml (341,8-880,8). Al final de los 6 meses de tratamiento con verapamil las concentraciones de GH e IGF-1 fueron de 1,8 ng/ml (0,8-4,6) y 411,5 ng/ml (267,0-773,0), respectivamente, no encontrándose diferencias significativas entre las concentraciones hormonales basales y tras el tratamiento. En los 7 pacientes hipertensos se consiguió un adecuado control de sus cifras tensionales tras el tratamiento con verapamil, no siendo preciso en ningún caso añadir nuevos hipotensores. Ningún paciente tuvo que abandonar el tratamiento por efectos secundarios del verapamil. El único efecto secundario digno de mención fue el estreñimiento en 2 pacientes.

Las características ecocardiográficas basales se muestran en la **tabla 2**. De los 14 pacientes estudiados, 6 presentaban también disfunción diastólica del ventrículo derecho. Sólo un paciente presentaba de forma basal un diámetro diastólico > 55 mm. De forma global, tras el tratamiento con verapamil, no se

TABLA 2
Características ecocardiográficas de los pacientes acromegálicos de forma basal y tras 6 meses de tratamiento con verapamil

	Basal	6 meses	p
DDVI (mm)	49 (45-51)	48 (42-54)	NS
FAC (%)	36 (28-43)	34 (30-41)	NS
FAC < 29% (n)	3	1	
IMC (g/m ²)	149 (128-264)	182 (123-328)	NS
Relación E/A de VI	0,70 (0,54-0,83)	0,61 (0,54-0,86)	NS
Relación E/A de VD	0,89 (0,60-0,98)	0,78 (0,67-1,13)	NS
TDE de VI (ms)	276,0 (260,5-337,5)	268,0 (227,5-351,0)	NS
TDE de VD (ms)	224,5 (183,3-314,25)	171,0 (210,5-336,75)	NS
TRIV (ms)	146 (119-193)	120 (97-169)	0,07

Los resultados se expresan como mediana y entre paréntesis los percentiles 25 y 75. DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; FAC: fracción de acortamiento; IMC: índice de masa cardíaca; Relación E/A: relación onda E/onda A del llenado ventricular izquierdo; NS: no significativo; TDE: tiempo de desaceleración onda E; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

observó una modificación significativa en el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, siendo la mediana del estudio basal 49 mm (45-51) y tras 6 meses de tratamiento de 48 mm (42-54). Tres pacientes presentaban al inicio del estudio una FAC inferior al 29%. Globalmente no se observó una disminución significativa de la FAC (36% [28-43] frente al 34% [30-41]). Ningún paciente mostró deterioro de su función sistólica, observándose en los tres pacientes con contractilidad deprimida previa una mejoría de ésta (24% [20-25] frente al 35% [26-45]). Todos los pacientes estudiados presentaban de forma basal un incremento de la masa cardíaca ajustada a la superficie corporal y el sexo del paciente; sin embargo, no se observó una reducción significativa de la misma tras el tratamiento (149 g/m² [128-264] frente a 182 g/m² [123-328]). Ningún paciente presentaba un llenado ventricular con patrón restrictivo o pseudonormal. No se encontró mejoría significativa en la relación E/A ni en los valores del TDE, tanto del ventrículo izquierdo como del derecho, tras 6 meses de tratamiento. Por el contrario sí hubo una tendencia a la mejoría en el TRIV, aunque sin alcanzar significación estadística (**tabla 2**). Asimismo se observó una reducción significativa en la frecuencia cardíaca en reposo, siendo la mediana basal de 81 lpm (70-91) y tras tratamiento de 70 lpm (65-75), ($p < 0,01$). Se observó una tendencia a la mejoría en la clase funcional, ya que tras el tratamiento ningún paciente se encontraba en clase funcional III o IV de la NYHA, 4 pacientes se encontraban en clase II y el resto (10 pacientes) se encontraban en clase I (**fig. 1**), aun sin llegar a la diferencia significativa.

Discusión

El presente trabajo es en nuestro conocimiento el primero que analiza la utilidad de administrar un calcioantagonista como tratamiento específico de la disfunción diastólica en pacientes acromegálicos, no encontrando un claro beneficio del tratamiento sistemático con verapamil en estos pacientes.

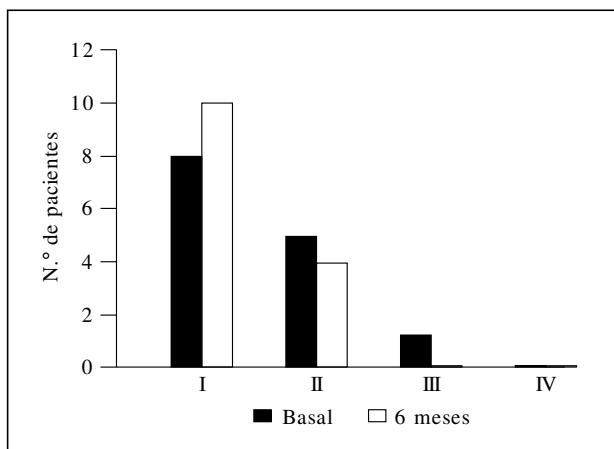


Fig. 1. Clase funcional valorada mediante clasificación de New York Heart Association (NYHA), de forma basal y tras 6 meses de tratamiento con verapamil oral. Tras el tratamiento se observa un incremento del número de pacientes en clase funcional I, con una disminución de los que se encuentran en clase funcional II y III, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (prueba de McNemar).

La afectación diastólica en la acromegalia es una alteración muy frecuente, apareciendo prácticamente en la totalidad de los pacientes sintomáticos¹² y en una alta proporción de los asintomáticos². Probablemente sea secundaria a la presencia de hipertrofia de los miocitos junto a la intensa fibrosis intersticial²⁶ encontrada en estos pacientes. Existe la controversia sobre si las alteraciones cardíacas encontradas en la acromegalia son secundarias a la hipertensión arterial o si existe realmente una miocardiopatía acromegálica, ya que existe una alta prevalencia de hipertensión arterial en la acromegalia que puede enmascarar los resultados de los estudios. Sin embargo, como recientemente publicamos¹⁹, la disfunción diastólica está presente en ambos ventrículos, apoyando la existencia de una miocardiopatía específica, ya que el ventrículo derecho no está sometido a la sobrecarga de presión existente en la hipertensión arterial. Por otro lado existen evidencias clínicas de que las alteraciones cardiológicas en la acromegalia regresan, al menos parcialmente, en los pacientes en los que la situación hormonal se consigue normalizar²⁷⁻²⁹. Sin embargo, no todos los autores han encontrado una mejoría en los parámetros de función diastólica durante el tratamiento metabólico de la acromegalia³⁰, quizás porque la fibrosis intersticial tarda más en regresar. Por ello los pacientes acromegálicos en tratamiento hormonal que muestran disfunción diastólica se podrían beneficiar de un tratamiento específico de la misma. No obstante, en nuestro trabajo no se encontró mejoría significativa en la relación E/A ni en el ventrículo izquierdo ni en el derecho tras el tratamiento con verapamil, así como tampoco una disminución del índice de masa cardíaca. En cambio, sí que se observó una tendencia a la mejoría en el TRIV, sin llegar a la significación estadística. Hay que tener en cuenta que durante el tratamiento con verapamil se observó una disminución de la frecuencia cardíaca basal, lo que puede ser una variable de con-

fusión importante, ya que la bradicardia *per se* influye en la relación E/A y en el TRIV, pues al aumentar la diástole mejora el llenado ventricular, disminuyendo la velocidad de la onda E.

Con el objeto de controlar las posibles variables de confusión se determinó el estado hormonal al inicio y al final del estudio. Aunque lo ideal hubiese sido que no hubieran recibido tratamiento con análogos de la somatostatina, el hecho de que las concentraciones de GH e IGF-1 no se modificaran de manera significativa hace suponer que el tratamiento metabólico no ha influido de forma sustancial en la evolución de las variables ecocardiográficas. El tratamiento con análogos de la somatostatina precedía a la administración de verapamil y la mayor parte de los pacientes tenía la acromegalia controlada desde el punto de vista hormonal, pues la GH era ≈ 2 ng/ml y la IGF-1 se encontraba sólo ligeramente elevada. Sin embargo, el hecho de que los pacientes presentaran una acromegalia sólo «controlada» y no realmente «curada» podría ser el responsable del incremento, aunque no estadísticamente significativo, que se observa en el índice de masa cardíaca.

Tras el tratamiento con verapamil ningún paciente mostró deterioro de la función sistólica, observando en los pacientes con una contractilidad deprimida una tendencia a la mejoría de ésta. Está ampliamente descrita en la literatura la existencia de una enfermedad de pequeño vaso coronario en la acromegalia^{4,26}. Es probable que el efecto antiisquémico del verapamil sea la explicación de esta cierta mejoría en la función sistólica. También se encontró una tendencia a la mejoría clínica, estimada por la clasificación de la NYHA.

Una posible limitación del trabajo radica en el hecho de que la regresión de la fibrosis intersticial, si sucede, es de muy lenta evolución^{30,31}. Es posible que el mantenimiento del verapamil durante un tiempo más prolongado pudiera haber provocado cambios más significativos. Otro factor adicional es que la muestra de pacientes estudiada es pequeña y probablemente heterogénea, ya que en ella hay pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos, así como hormonalmente activos y no activos. A pesar de estos inconvenientes que pueden haber infravalorado la acción del verapamil, es posible que este fármaco no tenga un efecto destacable sobre la masa cardíaca ni la función diastólica, ya que por una parte la tendencia a la mejoría observada en el TRIV probablemente esté influenciada por la bradicardización de los pacientes y, por otra, la tendencia a la mejoría de la clase funcional se ha observado en un ensayo no randomizado ni ciego, por lo que pudo influir el efecto placebo.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo no demuestran un beneficio del tratamiento con verapamil en los pacientes acromegálicos con disfunción diastólica. Quizás en acromegálicos hipertensos sería una opción válida desde el punto de vista fisiopatológico, con posibles ventajas teóricas respecto a los diuréticos, aunque no demostradas en este trabajo. En los pacientes sintomáticos, con función sistólica preservada, sí creemos que está indicada su utilización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966-77.
2. Marín F, Picó A, Martínez JG, Domínguez JR, Alfayete R, Sogorb F. Alteraciones cardiológicas en la acromegalía. Estudio de 27 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1996;107:326-30.
3. Daughaday WH. Pituitary gigantism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:633-47.
4. Saccà L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev* 1994;15:555-73.
5. Climent V, Marín F, Valencia P, Picó A, Martínez JG, Quiles JA, et al. Influencia de la hormona de crecimiento en el perfil de la presión arterial. Resultados en pacientes adultos con déficit de dicha hormona. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:469-75.
6. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vázquez JA. Acromegaly: An epidemiology study. *J Endocrinol Invest* 1993;16:181-7.
7. López-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, Villa E, Sancho JM, Moya-Mur JL, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1047-53.
8. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Reddelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 1994;75:223-40.
9. Deray G, Chanson P, Maistre G, Warnet A, Eurin J, Barthelemy C, et al. Atrial natriuretic factor in patients with acromegaly. *Eur J Pharmacol* 1990; 38:409-13.
10. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:597-614.
11. Strauch G, Vallotton MB, Tourou Y, Bricaire H. The renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive patients with acromegaly. *N Engl J Med* 1972;287:795-9.
12. Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JD, Jacobs HS, Raftery EB. Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart J* 1989;62:185-94.
13. Schulman SP, Weiss JL, Becker LC. The effects of antihypertensive therapy on left ventricular mass in elderly patients. *N Engl J Med* 1990; 322:1350-6.
14. Natsume T. Therapeutic advances in the treatment of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1993;14 (Suppl D):33-7.
15. Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS. Diastolic function of the left heart in clinical cardiology. *Arch Intern Med* 1988;148:99-109.
16. Abernethy DR, Schwartz J. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999; 341:1447-57.
17. Nishimura RA, Schwartz RS, Holmes D, Tajik AJ. Failure of calcium blockers to improve ventricular relaxation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:182-8.
18. Marín F, Picó A, Martínez JG, Domínguez JR, Sogorb F. Mejoría tras verapamilo de una paciente acromegálica con insuficiencia cardíaca. *An Med Interna* 1999;16:607.
19. Marín F, Picó A, Martínez JG, Domínguez JR, Climent VE, Pineda J, et al. Alteración de la función diastólica de ambos ventrículos en la acromegalía. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:37-42.
20. The Criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. Ninth edition. Boston: Little, Brown et al; 1994. p. 253-5.
21. Sahn DJ, DeMaría A, Kisslo J, Wyman A. Recommendation regarding quantification in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
22. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-8.
23. Devereux RB, Koren MJ, De Simone G, Okin PM, Kligfield P. Methods for detection of left ventricular hypertrophy: application to hypertensive heart disease. *Eur Heart J* 1993;14 (Suppl D):8-15.
24. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, II Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1753-60.
25. Dumesnil JG, Gaudreault G, Honos GN, Kingma JC. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991;68:515-9.
26. Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 1980;100:41-52.
27. Hradec J, Marek J, Král J, Janota T, Poloniecki J, Malik M. Long-term echocardiographic followup of acromegalic heart disease. *Am J Cardiol* 1993; 72:205-10.
28. Giustina A, Boni E, Romanelli G, Grassi V, Giustina G. Cardiopulmonary performance during exercise in acromegaly, and the effect of acute suppression of growth hormone hypersecretion with octreotide. *Am J Cardiol* 1995; 75:1042-7.
29. Lim MJ, Barkan AL, Buda AJ. Rapid reduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Ann Intern Med* 1992;117:19-26.
30. Rossi E, Zuppi P, Pennestrí F, Biasucci LM, Lombardo A, De Marinis L, et al. Acromegalic cardiomyopathy. Left ventricular filling and hypertrophy in active and surgically treated disease. *Chest* 1992;102:1204-8.
31. Kahaly G, Stover C, Beyer J, Mohr-Kahaly S. Relation of endocrine and cardiac findings in acromegalic. *J Endocrinol Invest* 1992;15:13-8.