

## ARTÍCULO ESPECIAL

### Criterios para el diagnóstico y el control poscirugía de la acromegalia, y el cribado y el manejo de sus comorbilidades: recomendaciones de expertos

Ignacio Bernabeu<sup>a,\*</sup>, Javier Aller<sup>b</sup>, Cristina Álvarez-Escolá<sup>c</sup>, Carmen Fajardo-Montañana<sup>d</sup>, Ángeles Gálvez-Moreno<sup>e</sup>, Cristina Guillín-Amarelle<sup>f</sup> y Gemma Sesmilo<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Ribera, Alzira, Valencia, España

<sup>e</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>f</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Orense, España

<sup>g</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Dexeus, Barcelona, España

Recibido el 14 de noviembre de 2017; aceptado el 25 de enero de 2018

Disponible en Internet el 10 de abril de 2018

#### PALABRAS CLAVE

Acromegalia;  
Comorbilidad;  
Diagnóstico;  
Manejo;  
Cribado;  
Diabetes

**Resumen** La acromegalia es una enfermedad rara, con abundantes comorbilidades que deterioran la calidad de vida y limitan la supervivencia. Existen discrepancias en diversas guías clínicas respecto al diagnóstico y los criterios de control poscirugía, así como para el cribado y el manejo óptimo de las comorbilidades. El objetivo de este consenso de expertos ha sido establecer recomendaciones específicas para nuestro ámbito asistencial español. Hemos revisado las recomendaciones existentes, la evidencia científica que las sustentan y las principales controversias. Desafortunadamente, la baja prevalencia y la elevada variabilidad clínica de la acromegalia no permiten disponer de evidencias científicas sólidas. Para atenuar este inconveniente hemos utilizado un cuestionario Delphi modificado, que combina la mejor evidencia científica disponible con el juicio colectivo de expertos. Tras un debate presencial se generó el cuestionario que fue respondido por un grupo de 17 endocrinólogos españoles expertos en acromegalia. Se consiguió un alto grado de consenso (79,3%), aceptando 65 de un total de 82 aseveraciones planteadas. De esta manera, se han perfilado algunos criterios diagnósticos y de control poscirugía. Respecto a las comorbilidades, se han establecido o precisado recomendaciones para el cribado y el manejo de las enfermedades oncológica, cardiovascular, respiratoria (apnea del sueño), metabólica (dislipidemia y diabetes), osteoarticular e hipopituitarismo. Las recomendaciones consensuadas pueden facilitar y homogeneizar la asistencia clínica a los pacientes con acromegalia de nuestro sistema sanitario español.

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ignacio.bernabeu.moron@sergas.es](mailto:ignacio.bernabeu.moron@sergas.es) (I. Bernabeu).

## KEYWORDS

Acromegaly;  
Comorbidity;  
Diagnosis;  
Management;  
Screening;  
Diabetes

## Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly, and screening and management of its comorbidities: Expert consensus

**Abstract** Acromegaly is a rare disease with many comorbidities that impair quality of life and limit survival. There are discrepancies in various clinical guidelines regarding diagnosis and postoperative control criteria, as well as screening and optimal management of comorbidities. This expert consensus was aimed at establishing specific recommendations for the Spanish health-care system. The existing recommendations, the scientific evidence on which they are based, and the main controversies are reviewed. Unfortunately, the low prevalence and high clinical variability of acromegaly do not provide strong scientific evidences. To mitigate this disadvantage, a modified Delphi questionnaire, combining the best available scientific evidence with the collective judgment of experts, was used. The questionnaire, generated after a face-to-face debate, was completed by 17 Spanish endocrinologists expert in acromegaly. A high degree of consensus was reached (79.3%), as 65 of the total 82 statements raised were accepted. Some criteria for diagnosis and postoperative control were identified by this procedure. Regarding comorbidities, recommendations have been established or suggested for screening and management of oncological, cardiovascular, respiratory (sleep apnea), metabolic (dyslipidemia and diabetes), musculoskeletal, and hypopituitarism-related disorders. Consensus recommendations may facilitate and homogenize clinical care to patients with acromegaly in the Spanish health system.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La acromegalia es una enfermedad rara, producida en el 95% de los casos por un tumor monoclonal benigno de células somatotropas hipofisarias, con hipersecreción de GH y, secundariamente, de IGF-1. Es una enfermedad progresiva, desfigurante, con manifestaciones clínicas específicas, deterioro grave de la calidad de vida y abundantes comorbilidades que pueden limitar la supervivencia<sup>1-4</sup>. El diagnóstico suele ser tardío, generalmente con enfermedad avanzada.

En los últimos años se han publicado guías clínicas para el diagnóstico y el manejo de la acromegalia y sus comorbilidades<sup>1,2,5</sup>. Sin embargo, persisten dudas respecto a los procedimientos y los criterios para el diagnóstico y el control de la enfermedad, además de recomendaciones confusas o imprecisas (tabla 1).

La acromegalia se asocia con comorbilidades oncológicas y cardiovasculares, principales causas del exceso de mortalidad. También son comunes las complicaciones respiratorias, metabólicas y osteoarticulares, así como el hipopituitarismo. El diagnóstico y el manejo óptimo de estas comorbilidades suponen un reto para los endocrinólogos, dados los bajos niveles de evidencia disponibles y la disparidad de recomendaciones, a veces contradictorias y no siempre adecuadas a nuestra realidad asistencial (tabla 2).

En este consenso de expertos los objetivos fueron: 1) evaluar la evidencia científica y las recomendaciones publicadas respecto a los criterios para el diagnóstico y el control poscirugía de la acromegalia, así como para el cribado y el manejo de sus comorbilidades; 2) analizar las recomendaciones más controvertidas o de menor aplicabilidad en nuestra práctica clínica, y 3) consensuar mediante un cuestionario

Delphi unas recomendaciones adaptadas a nuestro ámbito asistencial.

## Material y métodos

Se utilizó un cuestionario Delphi modificado según el «método RAND/UCLA o de conveniencia»<sup>6</sup>, que combina la mejor evidencia científica disponible con el juicio colectivo de expertos, permitiendo establecer aseveraciones respecto a la conveniencia de procedimientos clínicos.

Un comité científico seleccionó un panel de 17 endocrinólogos, expertos en acromegalia, de 9 comunidades autónomas españolas, así como las temáticas más controvertidas o ambiguas: 1) criterios diagnósticos y control poscirugía; 2) comorbilidades oncológicas; 3) comorbilidades cardiovasculares y apnea del sueño; 4) comorbilidades metabólicas (dyslipidemia y diabetes), y 5) comorbilidades osteoarticulares e hipopituitarismo.

En una reunión conjunta (comité científico y panel de expertos) se discutió la evidencia disponible. Posteriormente, el comité científico elaboró un cuestionario con 82 aseveraciones que fueron puntuadas en 2 rondas por el panel de expertos. Los detalles de la revisión bibliográfica, la clasificación de los niveles de evidencia y la metodología de puntuación y criterios de consenso se detallan en el Anexo A.

## Resultados y discusión

Se alcanzó consenso de acuerdo en 62 aseveraciones (55 en la primera ronda), consenso de desacuerdo en

**Tabla 1** Procedimientos y criterios diagnósticos y de control de la enfermedad: discrepancias entre la guía española y la guía internacional

	Cordido et al. <sup>5</sup> , 2013	Katznelson et al. <sup>1</sup> , 2014
Determinaciones analíticas y criterio diagnóstico	Elevación de GH y de IGF-1 No supresión GH a < 1 µg/L tras SOG (o según métodos analíticos a < 0,4/0,3 µg/L) GH a las 24-48 h IGF-1 en semanas 9 y 12 tras cirugía Si IGF-1 elevada, repetir en 12 semanas (remisión tardía) GH × SOG a partir de los 3 meses <i>Remisión quirúrgica</i> IGF-1 normal + supresión de GH tras SOG a < 1 µg/L (< 0,4 µg/L)	Elevación de IGF-1 Solo si niveles equívocos de IGF-1: GH tras SOG No supresión de GH a < 1 µg/L tras SOG IGF-1 y GH aleatoria tras ≥ 12 semanas GH tras SOG solo si GH basal > 1 µg/L o > 0,4 µg/L <sup>a</sup>
Evaluación posquirúrgica		
Criterios de control de la enfermedad		<i>Remisión quirúrgica</i> IGF-1 normal y GH basal < 0,14 µg/L <i>Enfermedad controlada</i> IGF-1 normal y GH < 1 µg/L <sup>a</sup> <i>No control</i> IGF-1 normal y GH > 1: hacer GH tras SOG* IGF-1 normal y GH > 0,4 µg/L: hacer GH tras SOG <sup>a</sup>

GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

<sup>a</sup> En el texto original se consideran ambos niveles de corte de GH basal (1 y 0,4 µg/L) para recomendar la realización de SOG, a pesar de indicar previamente como criterio de control de la enfermedad la presencia de IGF-1 normal y GH basal < 1 µg/L.

3 aseveraciones (uno en la primera ronda) y en 17 aseveraciones (20,7%) no hubo consenso. Los resultados obtenidos se resumen en la **tabla 3** y se detallan en el **Anexo A** (**tablas A.1-A.5**).

### Criterios diagnósticos y control poscirugía

Los niveles de GH (basal o al azar) no son de utilidad para diagnosticar acromegalía por su variabilidad, pulsosidad y corta vida media. La curva de GH, de interés diagnóstico, es poco práctica en el ámbito asistencial. Estos inconvenientes se superan mediante la evaluación de la supresión de GH tras una sobrecarga oral de glucosa (SOG). El punto de corte para el diagnóstico ha disminuido en paralelo con la mejor sensibilidad de los métodos analíticos. En el consenso de Cortina de 1999<sup>7</sup> se recomendó un punto de corte de 1 µg/L. Más recientemente, con el uso de métodos bioquímicos más sensibles, algunos autores recomiendan puntos de corte de 0,3-0,4 µg/L, para detectar acromegalías con baja actividad secretora.<sup>8</sup>

La determinación de IGF-1 es básica para el cribado, el diagnóstico y el seguimiento de la acromegalía. Sin embargo, algunas situaciones clínicas (diabetes mal controlada, malnutrición, hipotiroidismo o tratamiento con estrógenos) pueden modificar su concentración y dificultar su interpretación. En los pacientes con diabetes mal controlada el procedimiento diagnóstico de acromegalía no está bien definido<sup>9</sup>.

Existen discrepancias en los procedimientos diagnósticos recomendados, así como en la evaluación posquirúrgica entre la guía española<sup>5</sup> y la internacional esponsorizada por la *Endocrine Society*<sup>1</sup> (**tabla 1**).

Los panelistas consideraron adecuadas las recomendaciones de diagnóstico de la guía internacional<sup>1</sup>, pero especificando que en la acromegalía con baja actividad el punto de corte de GH tras SOG puede ser inferior a 1 µg/L e incluso inferior a 0,4 µg/L (**tabla A.1**). Respecto al diagnóstico en pacientes diabéticos mal controlados, hubo consenso en que la presencia de IGF-1 normal no descarta el diagnóstico de acromegalía y que en este contexto no es adecuado realizar una supresión de GH tras SOG. No se alcanzó consenso en la utilidad de este test una vez mejorado el control de la diabetes.

Respecto al control posquirúrgico, los panelistas consensuaron las recomendaciones internacionales<sup>1</sup>, considerando necesario realizar una evaluación antes de las 12 semanas poscirugía en los casos en que se estime probable la no curación quirúrgica y, por tanto, la necesidad de tratamiento adicional.

Existió acuerdo en definir «curación» o «remisión» como la presencia de IGF-1 normal ajustada según la edad y GH aleatoria indetectable (<0,14 µg/L); y «enfermedad controlada» como la presencia de IGF-1 normal y GH aleatoria o tras SOG inferior a 1 µg/L. Por el contrario, los panelistas no alcanzaron consenso sobre la utilidad de determinar GH en el posoperatorio precoz.

**Tabla 2** Procedimientos recomendados para el cribado de comorbilidades de la acromegalía

	Melmed et al. <sup>2</sup> , 2013	Cordido et al. <sup>5</sup> , 2013	Katzenelson et al. <sup>1</sup> , 2014
Pólips y carcinoma colorrectal	<p><i>Diagnóstico</i> Colonoscopia en todos los casos</p> <p><i>Seguimiento</i> Si colonoscopia normal: recomendaciones de población general Si colonoscopia anormal o persistente elevación de IGF-1 o historia familiar de cáncer de colon: repetir cada 10 años o con mayor frecuencia</p>	<p><i>Diagnóstico</i> Colonoscopia en todos los casos</p> <p><i>Seguimiento</i> Si colonoscopia normal: recomendaciones de población general con riesgo elevado (colonoscopia cada 5 años)</p> <p>Si colonoscopia anormal: seguimiento según guías clínicas específicas</p>	<p><i>Diagnóstico</i> Colonoscopia en todos los casos</p> <p><i>Seguimiento</i> Si colonoscopia normal: repetir cada 10 años Si colonoscopia normal, pero con IGF-1 persistentemente elevada: repetir cada 5 años</p> <p>Si colonoscopia anormal: repetir cada 5 años</p>
Tiroides	No recomendación específica	No recomendación específica	Palpación cervical y si hay alteraciones: ecografía tiroidea
HTA	Medición de tensión arterial al diagnóstico y cada 6 meses	No recomendación específica	Evaluar al diagnóstico en todos los casos (sin especificar procedimiento)
Enfermedad cardiovascular	Electrocardiograma y ecocardiograma al diagnóstico y anual en todos los casos	ECG (todos los casos) Ecocardiograma si hay evidencia de HVI en ECG o clínica cardiológica Ecocardiograma antes y durante el tratamiento con agonistas dopaminergicos	Evaluar al diagnóstico en todos los casos (sin especificar procedimiento) Valorar evaluación cardiológica completa prequirúrgica
Apnea del sueño	Escala de Epworth o estudio del sueño al diagnóstico y anual	Si clínica compatible: oximetría domiciliaria, y si alterada: realizar polisomnografía nocturna	Evaluar al diagnóstico en todos los casos (sin especificar procedimiento)
Diabetes	SOG al diagnóstico Glucemia basal cada 6 meses HbA <sub>1c</sub> cada 6 meses si diabetes	Evaluar al diagnóstico en todos los casos (sin especificar procedimiento)	Evaluar al diagnóstico en todos los casos (sin especificar procedimiento)
Artrosis	Diagnóstico precoz	Diagnóstico precoz	Evaluar al diagnóstico en todos los casos
Fracturas vertebrales	DXA al diagnóstico y cada 2 años si hay osteopenia/osteoporosis Radiología de columna torácica/lumbar al diagnóstico si síntomas de fractura, y cada 2-3 años si hay factores de riesgo para osteoporosis o cifosis	DXA al diagnóstico (utilidad limitada)	Evaluar al diagnóstico en todos los casos (sin especificar procedimiento)

DXA: absorciometría con rayos X de energía dual; ECG: electrocardiograma; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

Tabla 3 Resumen de los resultados

<b>Diagnóstico poscirugía</b> Elevación IGF-1. Si niveles equívocos o no concluyentes de IGF-1: GH tras SOG. No supresión de GH a < 0,4 µg/L En diabetes mal controlada: IGF-1 normal no descarta diagnóstico. No realizar SOG. No consenso en procedimiento diagnóstico	<b>Enfermedad cardiovascular</b> Electrocardiograma tras diagnóstico Si sospecha de arritmia: registro 24 h (Holter) Ecocardiograma tras diagnóstico: no consenso <i>Si acromegalía activa + HTA y/o diabetes:</i> seguimiento periódico con ecocardiograma <i>Si miocardiopatía severa:</i> tratamiento prequirúrgico (3-6 meses hasta reducir GH/IGF-1) Comorbilidad cardiovascular no modifica tratamiento médico posquirúrgico de acromegalía, pero optimizarlo si acromegalía no controlada y miocardiopatía <i>Prueba de esfuerzo</i> solo si clínica de cardiopatía isquémica No consenso en que la valvulopatía previa sea contraindicación absoluta para el tratamiento con agonistas dopamínérgicos.
<b>Control de la enfermedad y parámetros de seguimiento</b> <i>Evaluación posquirúrgica</i> IGF-1 y GH aleatoria tras 12 semanas o más tarde Determinación precoz en caso de posible no curación GH tras SOG si IGF-1 equívoca <i>Remisión quirúrgica</i> IGF-1 normal y GH basal indetectable (< 0,14 µg/L)	<b>Pólipos y carcinoma colorrectal</b> Colonoscopia en todos los casos, al primer año de diagnóstico de acromegalía Extirpación pólipos/adenomas: reduce incidencia CCR <i>Seguimiento</i> Si colonoscopia normal, acromegalía controlada: recomendaciones de población general Si colonoscopia normal, acromegalía no controlada: no consenso Si colonoscopia anormal, acromegalía activa (IGF-1 elevado): colonoscopia cada 3-5 años según tamaño y número de lesiones iniciales Si colonoscopia anormal, acromegalía controlada: colonoscopia en el seguimiento
<b>Enfermedad nodular tiroidea</b> Palpación cervical tras diagnóstico y anual y ecografía si hay alteraciones Manejo nódulos tiroideos como en población general	<b>HTA</b> Medición tras diagnóstico (todos) <i>Con acromegalía activa:</i> seguimiento cada 6 meses. AMPA o MAPA en casos de duda <i>Con acromegalía activa y HTA:</i> AMPA o MAPA anual o tras cada cambio de tratamiento antihipertensivo
<b>Apnea del sueño</b> Polisomnografía tras diagnóstico solo si clínica sugestiva En seguimiento escala de Epworth, no polisomnografía sistemática aun en enfermedad activa SAHS severo: tratamiento médico intensivo pre quirúrgico (6 meses)	<b>Tratamiento recomendado</b> IECA o ARA-II
<b>Diabetes/dislipidemia</b> Optimizar tratamiento: objetivos de población general  Tratamiento diabetes: MET/IDPP-4/AGLP-1/iSGLT-2 Diabetes no contraíndica ASS primera generación Con diabetes: valoración estriicta del riesgo/beneficio de pasireótido Pegvisomant: efecto positivo sobre metabolismo de glucosa y tratamiento de elección en acromegalía y diabetes mal controlada	<b>Artrosis</b> Evaluación sistemática y diagnóstico/tratamiento precoces de comorbilidades osteoarticulares y deterioro calidad de vida Corregir factores riesgo Tratamientos concomitantes
<b>Déficit de GH tras tratamiento de acromegalía</b> Riesgo/beneficio de sustitución no bien definida. Puede valorarse tratamiento individualizado en casos de déficit severo y sintomático de GH	
<b>Fracturas vertebrales</b> Predicción riesgo: sin métodos validados y no utilidad de DMO Estudio radiológico de columna si clínica sospechosa <i>Si acromegalía activa y fracturas patológicas:</i> optimizar control de GH/IGF-1	

AGLP-1: análogos del péptido similar al glucagón tipo 1; AMPA: automedida de la presión arterial; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ASS: análogos de la somatostatina; CCR: carcinoma colorrectal; DMO: densidad mineral ósea; GH: hormona de crecimiento; HTA: hipertensión arterial; IDPP-4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial; MET: metformina; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

Existió acuerdo en que la determinación de IGF-1 es el principal parámetro de control y ajuste del tratamiento médico poscirugía<sup>1,5</sup>. Se consideró necesario evaluar sistemáticamente la calidad de vida relacionada con la salud, aunque no se alcanzó consenso en la influencia de estos resultados sobre las decisiones terapéuticas. Finalmente, hubo amplio consenso en la necesidad del abordaje multidisciplinar para el manejo de las comorbilidades.

### Comorbilidades oncológicas

La prevalencia y el pronóstico de las comorbilidades oncológicas en la acromegalía es un tema controvertido por la heterogeneidad y, presumiblemente, los diferentes niveles de control bioquímico de las series publicadas<sup>2,10</sup>. En la acromegalía mal controlada aumenta la incidencia de pólipos de colon y cáncer colorrectal<sup>11</sup>, pero no todas las series presentan los mismos resultados<sup>12</sup>. También se ha descrito un aumento de la prevalencia de nódulos y cáncer de tiroides<sup>4,13-16</sup>. Recientemente se ha observado un aumento relativo de la mortalidad oncológica y un descenso de la cardiovascular<sup>3</sup>. Aunque la mortalidad global por cáncer no está aumentada en la acromegalía<sup>2,12</sup>, la debida a carcinoma colorrectal parece superior a la observada en la población general<sup>12</sup>.

Las guías recientes recomiendan el cribado de pólipos y carcinoma colorrectal mediante colonoscopia tras el diagnóstico de acromegalía<sup>1,2,5</sup>. Otros autores<sup>17</sup> lo restringen a los pacientes mayores de 40-50 años. Durante el seguimiento se recomiendan colonoscopias, a intervalos variables en cada guía, según los hallazgos en colonoscopias previas o el control bioquímico de la acromegalía (tabla 2).

Los expertos consensuaron indicar colonoscopia en el primer año tras el diagnóstico de acromegalía y el efecto beneficioso de la extirpación precoz de pólipos y adenomas colónicos sobre la incidencia de carcinoma colorrectal (tabla A.2). No se alcanzó consenso sobre evitar la colonoscopia en pacientes más jóvenes (< 40 años), con menor hipersecreción de GH y menor tiempo de evolución. En los pacientes con una primera colonoscopia normal y acromegalía controlada deben seguirse las recomendaciones de la población general respecto al cribado de carcinoma colorrectal, no alcancándose consenso respecto al seguimiento óptimo en los pacientes con una primera colonoscopia normal y acromegalía no controlada. En caso de una primera colonoscopia positiva (pólipos o adenomas) se recomendó seguimiento endoscópico regular, debiendo realizarse cada 3-5 años en la acromegalía no controlada.

Solo la guía internacional<sup>1</sup> establece recomendaciones para el cribado de nódulos y cáncer de tiroides (tabla 2). El panel de expertos consideró que, tanto tras el diagnóstico como anualmente, debe realizarse palpación tiroidea y ecografía si se detectan alteraciones. No hubo consenso para indicar ecografía tiroidea sistemática tras el diagnóstico. Ante la presencia de nódulos tiroideos, deben seguirse las recomendaciones para la población general<sup>18</sup>. No se alcanzó consenso respecto a la conveniencia de realizar punción-aspiración con aguja fina en todos los nódulos mayores de 1 cm. Por último, existió acuerdo en no poder establecer recomendaciones específicas de cribado de otros

procesos oncológicos y en que el riesgo de padecerlos puede ser superior en pacientes diabéticos con mayores niveles de IGF-1 al diagnóstico<sup>19</sup>.

### Comorbilidades cardiovasculares y apnea del sueño

Las comorbilidades cardiovasculares son las más prevalentes en la acromegalía y una de las principales causas del exceso de mortalidad, representando el 39% en el Registro Español de Acromegalía<sup>20</sup>. Destacan la hipertensión arterial (HTA; prevalencia: 35%), la miocardiopatía hipertrófica (80%), la disfunción valvular (75%) y las alteraciones del ritmo cardíaco (48%)<sup>21</sup>. La presencia de estas comorbilidades al diagnóstico es más frecuente en pacientes de mayor edad<sup>4</sup> y la presencia de HTA al diagnóstico se asocia con un mayor riesgo de infarto de miocardio o ictus en el seguimiento<sup>22</sup>.

Los procedimientos recomendados para su cribado son variables y poco definidos (tabla 2). Según el panel de expertos, debe realizarse el cribado de HTA y enfermedad cardiovascular tras el diagnóstico y regularmente durante el seguimiento (tabla A.3). Ante una acromegalía activa, el seguimiento será cada 6 meses; en consulta o, en casos dudosos, realizando medición ambulatoria: automedida de la presión arterial o monitorización ambulatoria de la presión arterial. En pacientes con acromegalía activa y HTA debe realizarse automedida de la presión arterial o monitorización ambulatoria de la presión arterial al menos anualmente o tras cada cambio de tratamiento antihipertensivo. Hubo consenso en tratar la HTA con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina-II en primera línea. Tras el diagnóstico, debe realizarse electrocardiografía y, solo en presencia o sospecha de arritmias, registro electrocardiográfico de 24 h. No se alcanzó consenso para ecocardiografía sistemática tras el diagnóstico ni tampoco respecto a que no sea necesaria en pacientes jóvenes (< 40 años) sin HTA. En acromegalía activa con HTA y/o diabetes se consideró indicado el seguimiento ecocardiográfico periódico.

En presencia de miocardiopatía grave al diagnóstico está indicado el tratamiento médico intensivo quirúrgico (3-6 meses). Las comorbilidades cardiovasculares no modifican los objetivos de control de la acromegalía, pero implican la necesidad de optimizar el tratamiento para conseguir un control hormonal precoz. Las pruebas de esfuerzo solo están indicadas ante la sospecha de cardiopatía isquémica. No hubo consenso en que la presencia de valvulopatía fuera una contraindicación absoluta para usar agonistas dopamérgicos.

La prevalencia del síndrome de apnea-hipopnea del sueño, ya sea obstructiva o central, es del 60-80% en los pacientes con acromegalía<sup>2,23</sup>, aunque con frecuencia su prevalencia está infraestimada. La enfermedad respiratoria representa el 10% de la mortalidad en la acromegalía<sup>12</sup>. El síndrome de apnea-hipopnea del sueño se relaciona con la edad, el sexo masculino, la obesidad y los niveles de GH e IGF-1. Las guías recomiendan su diagnóstico y tratamiento precoz, si bien difieren en sus recomendaciones (tabla 2).

No se alcanzó acuerdo respecto a la indicación sistemática de polisomnografía tras el diagnóstico de acromegalía, pero se estimó necesaria en presencia de clínica indicativa. No se consideró necesario realizar polisomnografías seria-

das en el seguimiento de acromegalia activa. En su lugar, se recomendó la evaluación periódica mediante el test de Epworth. En caso de síndrome de apnea-hipopnea del sueño severo al diagnóstico, los panelistas recomendaron valorar la posibilidad de tratamiento médico intensivo durante los 6 meses previos a la cirugía hipofisaria, pero sin modificar por este motivo el tratamiento posterior a la intervención ni los objetivos de control hormonal.

### Complicaciones metabólicas (dislipidemia y diabetes)

El exceso de GH produce resistencia a la insulina, estímulo de la gluconeogénesis y la lipólisis, y disminución de la captación periférica de glucosa. En la acromegalia son muy prevalentes la glucemia basal alterada (7-22%), la intolerancia a la glucosa (6-45%) y la diabetes (16-56%)<sup>24</sup>. En los pacientes diabéticos existe además una correlación significativa entre los niveles de glucosa y los de IGF-1<sup>4</sup>. Además, el 30-40% de los pacientes con acromegalia presentan dislipidemia, fundamentalmente hipertrigliceridemia con disminución del colesterol HDL<sup>24</sup>. Estas comorbilidades se asocian al desarrollo de complicaciones cardio y cerebrovasculares, determinantes de mortalidad. Además, la diabetes es un factor predictor de mortalidad. Se recomienda el tratamiento precoz e intensivo de las comorbilidades metabólicas<sup>1,5</sup>.

La curación quirúrgica revierte las alteraciones del metabolismo de la glucosa propias de la acromegalia<sup>25</sup>. El octreótido LAR o lanreótido autogel tienen un efecto marginal sobre la homeostasis de la glucosa<sup>26</sup>. Por el contrario, el pasireótido da lugar a hiperglucemia como efecto adverso en el 50-60% de los pacientes<sup>27,28</sup>. El pasireótido suprime de forma potente la secreción de insulina y la respuesta incretínica, con mínima supresión de la secreción de glucagón sin afectar a la sensibilidad a la insulina<sup>29</sup>. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 son el tratamiento antidiabético recomendado en estos casos<sup>29</sup>. El pegvisomant ejerce un efecto positivo sobre el metabolismo de la glucosa mejorando la glucemia, la HbA<sub>1c</sub> y la tolerancia a la glucosa<sup>30</sup>. Este efecto parece perderse cuando se utiliza en combinación con análogos de la somatostatina<sup>31</sup>.

El panel de expertos consensuó la necesidad de optimizar el tratamiento de la diabetes y la dislipidemia, si bien las recomendaciones de tratamiento y los objetivos de control son los de la población general, de acuerdo con las comorbilidades presentes (tabla A.4). Los panelistas no consideraron la diabetes como contraindicación para usar octreótido o lanreótido. Por el contrario, estimaron que la relación riesgo/beneficio del tratamiento con pasireótido debe ser valorada estrictamente. En caso de diabetes inducida por pasireótido, el tratamiento recomendado incluye metformina asociada o no con análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. Existió consenso en que el pegvisomant permite un mejor control del metabolismo de la glucosa que los análogos de la somatostatina y que es el tratamiento de elección en la acromegalia con diabetes mellitus mal controlada.

### Comorbilidades osteoarticulares e hipopituitarismo

El exceso de GH e IGF-1 afecta las estructuras osteoarticulares: promoviendo el crecimiento del cartílago articular, alterando la microarquitectura trabecular y aumentando la densidad cortical al estimular la osificación periostal<sup>2,32</sup>. La prevalencia de comorbilidades osteoarticulares en la acromegalia es elevada (60-75%). Afectan a articulaciones axiales o espinales y cursan con dolor, edema, rigidez, limitación de la movilidad, discapacidad y un importante deterioro de la calidad de vida. Los cambios articulares pueden ser reversibles en la fase más precoz, pero una vez que se han producido cambios óseos, estos son irreversibles.

Los cambios estructurales del hueso característicos de la acromegalia implican fragilidad y riesgo de fractura. En una extensa serie europea<sup>4</sup>, al diagnóstico de acromegalia el 12,3% de los pacientes presentaban osteoporosis, el 4,4% habían tenido una fractura de cadera, el 4,3% vertebral y el 0,6% de muñeca. Esta fragilidad ósea cursa con niveles normales o solo ligeramente disminuidos de densidad mineral ósea, por lo que se han propuesto procedimientos alternativos para valorar el riesgo de fractura mediante la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución o el índice trabecular óseo, que evalúa la microarquitectura ósea<sup>32</sup>.

Las guías recomiendan de forma genérica el diagnóstico precoz de las complicaciones osteoarticulares, y una de ellas<sup>2</sup> (tabla 2) aconseja realizar en todos los casos tras el diagnóstico un estudio radiológico de la columna, una evaluación de la densidad mineral ósea (mediante absorciometría con rayos X de energía dual) con seguimiento posterior bianual en caso de factores de riesgo para osteoporosis o presencia de osteopenia/osteoporosis en el estudio inicial, así como un estudio radiológico si hay clínica indicativa de fractura vertebral.

Los panelistas estuvieron de acuerdo en que el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones osteoarticulares están infraestimados, y que deberían evaluarse precoz y sistemáticamente tras el diagnóstico de acromegalia. Respecto a la artropatía, hubo acuerdo en su repercusión sobre la calidad de vida (dolor, depresión, etc.), en la necesidad de alcanzar precozmente el control de la acromegalia y en la utilidad de los tratamientos concomitantes (sustitución gonadal y tiroidea, actividad física, etc.) para limitar su impacto. El tratamiento de la artrosis debe ser el de la población general y la artropatía puede seguir presente tras la remisión de la acromegalia (tabla A.5).

Respecto a la osteoporosis, hubo acuerdo en la ausencia de utilidad de la densidad mineral ósea y en la ausencia de métodos validados para predecir el riesgo de fractura en la acromegalia, así como en la posible utilidad futura del índice trabecular óseo. Se consideró que existe mayor riesgo de fracturas vertebrales en la acromegalia y que, con clínica sospechosa (dolor, pérdida de talla, cifosis), debe realizarse un estudio radiológico. No hubo consenso respecto a la ausencia de indicación de estudios radiológicos de columna para descartar fracturas vertebrales en pacientes jóvenes con enfermedad controlada y sin síntomas osteoarticulares. Deben evaluarse y corregirse los factores de riesgo respecto a osteoporosis y fracturas (ingesta de calcio, deficiencia de vitamina D, alteraciones del metabolismo del

calcio/hiperparatiroidismo, hipogonadismo). En acromegalia activa y fracturas patológicas u osteoporosis debe optimizarse el tratamiento médico para controlar la enfermedad.

Finalmente, se acordó que si bien el riesgo/beneficio de la terapia sustitutiva del déficit de GH tras el tratamiento de la acromegalia no está bien definido, en el déficit de GH grave y sintoático puede ser una opción de tratamiento.

## Conclusiones

Las decisiones médicas deben basarse en la equidad y en la eficiencia, pero pueden ser difíciles de alcanzar en enfermedades poco prevalentes y con evidencia científica limitada. En esta situación, las recomendaciones deben basarse en opiniones de expertos, idealmente ajustadas a las particularidades de cada sistema sanitario. Este proyecto ha permitido establecer recomendaciones para los procedimientos diagnósticos poscirugía y el abordaje de las comorbilidades de la acromegalia, que son los principales determinantes de la calidad de vida y de la supervivencia de estos pacientes. Estos resultados serán de utilidad en la asistencia clínica de los pacientes con acromegalia en nuestro medio.

## Financiación

Pfizer ha financiado los gastos de llevar a cabo este consenso (reuniones, redacción, etc.) sin participar en la selección de los temas evaluados, ni en las discusiones o en las decisiones del consenso.

## Autoría

La contribución de J. Aller, C. Álvarez-Escolá, C. Fajardo-Montañana, Á. Gálvez-Moreno, C. Guillín-Amarelle y G. Sesmilo fue equivalente y aparecen por orden alfabético del primer apellido.

El comité científico estaba constituido por los autores de este artículo, quienes contribuyeron de manera equivalente en todo el proceso del consenso presentado en este manuscrito, según se detalla en las 2 secciones de material y métodos (en el documento principal y en el [Anexo A](#)). El Dr. Ignacio Bernabeu actuó de coordinador durante todas las fases del consenso.

Los endocrinólogos del panel de expertos participaron en la reunión conjunta (junto con el comité científico) para discutir la evidencia disponible y posteriormente respondieron el cuestionario en 2 rondas.

## Conflicto de intereses

IB con Pfizer, Novartis e Ipsen (honorarios por asesoramiento, conferencias y beca de investigación). JA con Pfizer, Novartis e Ipsen (honorarios por asesoramiento, conferencias y desplazamientos e inscripciones a congresos). CFM con Pfizer, Ipsen y Novartis (honorarios por conferencias). GS con Novo Nordisk, Eli Lilly, Boehringer, Sanofi, Novartis, Ipsen y Menarini (honorarios por conferencias y ayudas para investigación). Los demás autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al panel de expertos en acromegalia (nombrados en el [Anexo B](#)) su imprescindible participación en este consenso, a los Dres. María Dolores Julián y Pablo Rivas por su ayuda en los servicios de búsqueda bibliográfica y edición y a Springer Healthcare por su soporte editorial.

## Anexo A. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.endinu.2018.01.008](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.01.008).

## Anexo B. Endocrinólogos del panel de expertos en acromegalia (orden alfabético del primer apellido):

Betina Biagetti: H. Vall d'Hebron (Barcelona), Concepción Blanco: H. Príncipe de Asturias (Alcalá de Henares), Rosa Cámara: H. La Fe (Valencia), María Calatayud: H. 12 de Octubre (Madrid), Fernando Cordido: Complexo Hospitalario Universitario A Coruña (La Coruña), Pablo Fernández Catalina: H. Montecelo (Pontevedra), Inmaculada Gavilán Villarejo: H. Puerta del Mar (Cádiz), Sonia Gaztambide: H. Cruces (Bilbao), Inmaculada González Molero: H. Carlos Haya (Málaga), Silvia Maraver: Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga), Mónica Marazuela: H. La Princesa (Madrid), Miguel Paja: H. Basurto (Bilbao), Fernando Pazos: H. Valdecilla (Santander), Ana María Ramos Levi: H. La Princesa (Madrid), Elena Torres: H. Clínico (Granada), Pablo Trincado: H. Miguel Servet (Zaragoza), Eva Venegas: H. Virgen del Rocío (Sevilla), Almudena Vicente: H. Virgen de la Salud (Toledo).

## Bibliografía

1. Katzenelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3933–51.
2. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16:294–302.
3. Ritvonen E, Löytyniemi E, Jaatinen P, Ebeling T, Moilanen L, Nuutila P, et al. Mortality in acromegaly: A 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer*. 2015;23:469–80.
4. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, et al. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:505–18.
5. Cordido F, García Arnés JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E, Neuroendocrinology Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:457.e1–15.
6. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, et al. The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. RAND; 2001 [consultado 6 Sep 2017]. Disponible en: [https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph\\_reports/2011/MR1269.pdf](https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf)
7. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:526–9.

8. Schilbach K, Strasburger CJ, Bidlingmaier M. Biochemical investigations in diagnosis and follow up of acromegaly. *Pituitary*. 2017;20:33–45.
9. Frara S, Maffezzoni F, Mazzotti G, Giustina A. Current and emerging aspects of diabetes mellitus in acromegaly. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27:470–83.
10. Boguszewski CL, Ayuk J. Management of endocrine disease: Acromegaly and cancer: An old debate revisited. *Eur J Endocrinol*. 2016;175:R147–56.
11. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3484–9.
12. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2730–4.
13. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary*. 2014;17:299–306.
14. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly—Meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2014;9:e88787.
15. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4438–46.
16. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, Salinas I, Mora M, Llatjos M, et al. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? *PLoS One*. 2014;9:e104174.
17. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL, et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:21–8.
18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1–133.
19. Cheng S, Gomez K, Serri O, Chik C, Ezzat S. The role of diabetes in acromegaly associated neoplasia. *PLoS One*. 2015;10:e0127276.
20. Mestroni A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gazzamida S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004;151:439–46.
21. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: An update on their diagnosis and management. *Endocrine*. 2017;55:346–59.
22. Schöf C, Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Stalla G, et al. Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: Results from the German Acromegaly Registry. *Pituitary*. 2017;20:635–42.
23. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: Epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25:102–52.
24. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: Clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017;20:22–32.
25. Jaffrain-Rea ML, Minniti G, Moroni C, Esposito V, Ferretti E, Santoro A, et al. Impact of successful transsphenoidal surgery on cardiovascular risk factors in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:193–201.
26. Mazzotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: A metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1500–8.
27. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: A head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:791–9.
28. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:875–84.
29. Breitschadt A, Hu K, Hermosillo Reséndiz K, Darstein C, Golor G. Management of hyperglycemia associated with pasireotide (SOM230): Healthy volunteer study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103:458–65.
30. Barkan AL, Burman P, Clemons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5684–91.
31. Droste M, Domberg J, Buchfelder M, Mann K, Schwanke A, Stalla G, et al. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:59–68.
32. Claessen KM, Mazzotti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and joint disorders in acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103:86–95.