

# UNIVERSIDAD DE COSTA RICA SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TAMIZAJE PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE ACROMEGALIA EN USUARIOS DE LA CONSULTA EXTERNA DE LOS SERVICIOS DE ENDOCRINOLOGÍA EN TRES HOSPITALES NACIONALES DURANTE EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DEL 2016 Y JULIO DEL 2017

Tesis sometida a la consideración de la comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Endocrinología para optar al grado de Médico Especialista en Endocrinología

DRA. MARÍA VICTORIA MORA GÓMEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

# **DEDICATORIA**

A mis papás, Javier y a mi familia. Este logro es tanto de ustedes como lo es mío.

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Endocrinología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Endocrinología."

Dr. Chih Hao Chen Ku

Médico Asistente Especialista en Endocrinología

Director de tesis

Dr. Francis Ruiz Salazar

Médico Asistente Especialista en Endocrinología

Asesor

Dra. Laura Ulate Oviedo

Médico Asistente Especialista en Endócrinología

Asesora

Dr. Alejandro Cob Sanchez

Médico Asistente Especialista en Endocrinología

Director Programa de Posgrado en Endocrinología

María Victoria Mora Gómez

Candidata

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

Dedicatoria	ii
Hoja de aprobación	iii
Índice de contenidos	iv
Resumen	v
Lista de tablas	vi
Lista de figuras	vii
Lista de abreviaturas	viii
Introducción	1
Justificación	1
Marco teórico	2
Materiales y métodos	28
Resultados	33
Discusión	50
Conclusiones	64
Recomendaciones	65
Bibliografía	66

## RESUMEN

Introducción y objetivos: La acromegalia es una enfermedad crónica, considerada infrecuente, de inicio insidioso lo cual dificulta su diagnóstico temprano y perjudica las probabilidades de curación. En busca de métodos de identificación de casos, se ha formulado la escala ACROSCORE. El presente estudio busca valorar la frecuencia de valores altos de IGF1 en pacientes de la consulta externa a los cuales se les ha aplicado el ACROSCORE e investigar la relación entre los valores de IGF1 y las categorías de riesgo de acromegalia según esta escala, así como caracterizar a los pacientes diagnosticados con la enfermedad durante el periodo de estudio.

Materiales y Métodos: se trata de un estudio observacional retrospectivo, basado en registros médicos. Se analizó información demográfica, biométrica, epidemiológica, antecedentes personales, comorbilidades y valores de laboratorio pertinentes a la investigación en pacientes valorados con el ACROSCORE en la consulta externa de Endocrinología de los tres hospitales nacionales desde enero 2016 a julio 2017.

**Resultados:** Se encontró una correlación entre el puntaje de ACROSCORE, las categorías de riesgo y el valor de IGF1 ajustado por edad (p = 0.002). Se identificaron 10 pacientes con acromegalia, los cuales se distribuyeron entre los grupos de moderado y alto riesgo. De ellos, 2 fueron diagnosticados a partir del tamizaje posterior a la evaluación con el ACROSCORE pero sin la sospecha clínica de acromegalia. Dentro de las características clínicas contempladas en el ACROSCORE, la hiperhidrosis (p <0.001) y diastasis dental (p = 0.032) presentan un OR significativamente mayor para el riesgo de acromegalia. La prevalencia de acromegalia en este grupo fue de 6.3%, y la prevalencia de acromegalia oculta fue de 1.25%.

**Conclusiones:** En la consulta de Endocrinología podría encontrarse hasta 1 caso de acromegalia oculta por cada 80 personas valoradas con el ACROSCORE. Además, ante la alta prevalencia encontrada, se recomienda el tamizaje universal con el ACROSCORE y valoración del IGF1 en los casos de moderado y alto riesgo en la consulta de Endocrinología.

# Lista de Tablas

Tabla 1. Efectos clínicos de la hipersecreción de hormona de crecimiento
Tabla 2.Pruebas utilizadas en el diagnóstico bioquímico de acromegalia
<b>Tabla 3.</b> Valor de cada signo o síntoma contemplado en la escalaACROSCORE
Tabla 4. Características epidemiológicas de los pacientes valorados con         ACROSCORE
<b>Tabla 5.</b> Características clínicas según la categoría de riesgo deACROSCORE
Tabla 6. Características clínicas según la categoría de riesgo de ACROSCOREal excluir pacientes referidos por sospecha deacromegalia
Tabla 7. Valor de IGF1 según la presencia de variables consideradas para elACROSCORE y otros cambios característicos de acromegalia
Tabla 8.       Razón de probabilidades para acromegalia según los ítems         contemplados en ACROSCORE
Tabla 9. Características de los pacientes con sospecha clínica deacromegalia
Tabla 10.       Características de población con diagnóstico clínico de acromegalia
Tabla 11. Caracterización individual de los pacientes diagnosticados con acromegalia

# Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Ilustración representativa de paciente con acromegalia con la colocación de puntos utilizados para análisis por software19
Figura 2. Procedencia de pacientes valorados con ACROSCORE
<b>Figura 3.</b> Motivo de control de los pacientes de la consulta de Endocrinología tamizados por acromegalia34
Figura 4. Valor de IGF-1 según la categoría de ACROSCORE
<b>Figura 5.</b> Valor del IGF1 expresado como veces sobre límite superior normal (VSNL) de IGF-1 según la categoría de ACROSCORE
Figura 6. Correlación entre puntaje de ACROSCORE y nivel de IGF1 en sangre
<b>Figura 7.</b> Correlación entre puntaje de ACROSCORE y nivel de IGF1 ajustado por edad expresado como veces sobre límite superior normal

## Lista de Abreviaturas

**asst:** análogos de somatostatina

CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa

**DE:** desviación estándar **DM:** diabetes mellitus

GHRH: factor liberador de hormona de recimiento

**HC:** hormona de crecimiento

**HCG:** Hospital Calderón Guardia

**HM:** Hospital México

**HSJD:** Hospital San Juan de Dios

**HTA:** hipertensión arterial

**IGF1:** Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

IGFBP3: proteína ligadora de IGF1 tipo 3

IMC: índice de masa corporal

IV: intravenoso
LAN: lanreótido

LAN-SR: lanreótido de liberación prolongada

OCT-LAR: octreótido de liberación prolongada

OR: razón de probabilidad

**PRL:** prolactina

RMN: resonancia magnética nuclear

RT: radioterapia

**SAHOS:** síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño

**SSTR:** receptor de membrana de somatostatina

STC: síndrome de túnel carpal

**TAC:** tomografía axial computarizada **TRH:** factor estimulador de tirotropina

TSH: tirotropina

**VPN:** valor predictivo negativo **VPP:** valor predictivo positivo

**VSLN:** veces sobre límite superior normal

# Introducción

## **Justificación**

La acromegalia es una enfermedad crónica, infrecuente, con un cuadro clínico característico ampliamente conocido por los endocrinólogos, y con un importante incremento en la morbimortalidad con respecto a la población general.

El diagnóstico de esta patología se ha realizado clásicamente de forma tardía en una etapa avanzada tras muchos años de evolución de signos y síntomas, lo cual reduce las probabilidades de curación e impide una adecuada mejoría en la calidad de vida para los pacientes pese a las intervenciones médicas. Esto refleja la importancia de maximizar esfuerzos para informar a la comunidad médica y encontrar métodos de identificación de datos clínicos que permitan un diagnóstico más temprano de la acromegalia.

La escala ACROSCORE es una herramienta clínica fácil de aplicar, que se ha desarrollado recientemente con el fin de identificar tempranamente nuevos casos de acromegalia, sin embargo, dicha escala aún no ha sido validada.

El presente estudio pretende describir la relación entre la sospecha clínica de acromegalia, las características clínicas contempladas dentro del ACROSCORE, otras particularidades pertinentes al cuadro clínico de la acromegalia y los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1) utilizado para tamizaje en los pacientes de la consulta externa de los Servicios de Endocrinología en los tres hospitales nacionales.

## Marco teórico

#### Definición

La acromegalia es una enfermedad crónica, rara, lentamente progresiva, ocasionada por la hipersecreción autónoma de hormona de crecimiento (HC). Se asocia a importantes comorbilidades y a un aumento en la mortalidad. El gigantismo es la expresión de dicho exceso hormonal a una edad prepuberal, lo cual permite el crecimiento anormal de las extremidades hasta el cierre de epífisis. (1)

#### Historia

La condición clínica de exceso de hormona de crecimiento fue descrita por el francés Pierre Marie en 1886, el nombre "acromegalia" deriva de *akron* = extremidad, *megale* = grande, y tipifica las características clínicas distintivas de los pacientes que la padecen: crecimiento desproporcionado de algunas partes del esqueleto (orejas, nariz, mandíbula, manos y pies), en conjunto con edema de tejidos blandos, diferente al mixedema. (2) Además, puede incluir órganomegalia, la cual respeta el sistema nervioso central. (3)

### Epidemiología

La incidencia de acromegalia se estima que es de 3 a 4 casos por millón por año, con una prevalencia de entre 36-60 casos por millón (1). Sin embargo, en estudios recientes en el Reino Unido de seguimiento de pacientes con adenomas hipofisiarios, se ha reportado una mayor prevalencia de hasta 86 casos por millón (4) y una estimación de 1034 casos por millón en el estudio epidemiológico acerca de evaluación de riesgo cardiovascular y diabetes DETECT, en Alemania. Esta última cifra derivó del tamizaje de una muestra de más de seis mil adultos del primer nivel de atención (5).

No existen datos publicados acerca de la epidemiología de la acromegalia en Costa Rica; no obstante, al 2004 se estimaba que existían unos 80 casos tratados en los hospitales México (HM), Calderón Guardia (HCG) y San Juan de Dios (HSJD) (6). En una revisión del 2015 de la base de datos del HM, se encontró que de 8 pacientes que fueron sometidos a adenomectomía endoscópica primaria, únicamente 2 alcanzaron remisión en el postoperatorio, siendo uno de ellos un macroadenoma no invasivo y el otro un microadenoma, lo cual resalta la importancia en nuestro medio de un diagnóstico temprano (7).

Con respecto a otros datos epidemiológicos, esta condición generalmente afecta en similar proporción a hombres y mujeres, a excepción de algunas series que muestran hasta 65% de casos en mujeres (8). En relación con la edad de aparición, suele diagnosticarse entre la cuarta a quinta década (3).

Prácticamente todos los casos de acromegalia son ocasionados por adenomas somatotropos hipofisiarios, que representan 10 a 15% de los adenomas hipofisiarios y que generalmente no presentan comportamiento maligno, ya que los carcinomas constituyen apenas un 0.2% de los tumores hipofisiarios, la mayoría derivados de células corticotrofas o lactotrofas (9,10)

La acromegalia conlleva importante morbimortalidad. En un metaanálisis del 2008 (estudio limitado por heterogeneidad debido a la evolución en el tiempo de las medidas terapéuticas, definición de remisión, métodos de determinación de laboratorio), la mortalidad por todas las causas en pacientes con acromegalia fue 72% mayor con respecto a la población general, y de 32% con cirugía transesfenoidal como tratamiento de primera línea. Incluso se reporta un 10% de exceso de mortalidad pese a cumplir con los criterios de curación, un tema que resulta controversial (11).

Las causas de mortalidad se deben a complicaciones cardiovasculares en primer lugar, y a patología oncológica en segundo. Dicho exceso de mortalidad es más frecuente en aquellos pacientes tratados con radioterapia (RT) así como también en quienes nunca normalizaron niveles de HC o de IGF1 (8), lo cual prueba la necesidad de optimizar los resultados obtenidos con el tratamiento quirúrgico de primera línea, pues esta modalidad es la que presenta menor riesgo de mortalidad (11).

En un metaanálisis neozelandés del 2008 se demostró que los pacientes post tratamiento con niveles de HC al azar en menos de 2.5  $\mu$ g/L e IGF1 normal para el género y edad tuvieron una tasa de mortalidad similar a lo esperado para la población general (12).

#### **Patogénesis**

La patogénesis de los tumores hipofisiarios se encuentra en investigación dinámica y se ha encontrado que eventos moleculares interactúan con factores endógenos o exógenos que determinan la proliferación clonar de las células (13).

La mayor parte de los casos de acromegalia son esporádicos, sin embargo, existen manifestaciones familiares como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1, el síndrome de McCune-Albright, el Complejo de Carney y adenomas hipofisiarios aislados familiares, los cuales representan hasta 2% de los tumores hipofisiarios. En esta última entidad, el tumor productor de hormona de crecimiento se presenta como el más común, asociado o no la mutación del gen AIP (aryl hydrocarbon receptor interacting protein), que pareciera funcionar como gen supresor de tumores. (1,14)

En los casos esporádicos, aproximadamente 5% presentan mutaciones de la menina, y 4% mutaciones del gen AIP. Los pacientes con mutaciones en el gen

AIP suelen presentarse a menor edad, con tumores más invasivos y de mayor tamaño (1).

La patogénesis de los tumores esporádicos productores de hormona de crecimiento es compleja, pero se han descrito alteraciones en factores de crecimiento y en genes que regulan el ciclo celular, como oncogenes y genes supresores de tumores. Las mutaciones activadoras de la proteína Gs se han descrito hasta en un 40% de los casos y se caracterizan por presentar una mejor respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina (aSST). Se ha detallado también una relación entre la expresión del gen PTTG (pituitaria tumor transforming gene), la invasión del tumor, y la densidad de la microvasculatura de los adenomas hipofisiarios, lo cual podría tener un valor pronóstico importante (1,15,16).

Los casos de producción ectópica de HC son excepcionales, descritos en tumores de páncreas, ovario y pulmón. También se han reportado menos de 100 casos a nivel mundial de tumores neuroendocrinos de páncreas, de origen bronquial, y tumores hipotalámicos (gangliocitoma) con producción ectópica del factor liberador de HC (GHRH, por sus siglas en inglés). En estos pacientes la hipófisis puede o no estar aumentada de tamaño, por lo que la determinación en sangre de GHRH mayor a 0.3 ng/ml es lo que hace el diagnóstico y determina la evolución en el seguimiento. El tratamiento de elección es escisión quirúrgica del tumor primario y de las metástasis de ser posible. En caso de enfermedad irresecable se puede recurrir a tratamiento con aSST para la normalización del IGF1, medicamentos que, aunque no normalizan el GHRH, sí lo reducen. Aún en los casos metastásicos (50%), el pronóstico es bueno, con una sobrevida de 85% a 5 años, y curación en 87% a 2 años. (1,17)

#### Patología

El desempeño de la mayoría de los marcadores en patología para la predicción del comportamiento clínico y radiológico de los tumores somatotropos ha sido sujeto de controversia. Se ha utilizado el anticuerpo monoclonal MIB1 y el antígeno nuclear Ki-67 como índice de proliferación detectable a lo largo del ciclo celular. La expresión de p53 y la actividad mitótica también se asocia a mayores índices de proliferación y a edad de presentación más temprana, sin embargo, aún existe la necesidad de realizar estudios más grandes para optimizar la utilidad de estos marcadores. (10,13,18)

Según su granulación citoplasmática, los tumores productores de HC se pueden clasificar en densamente y escasamente granulados. Los escasamente granulados suelen tener mayor índice Ki-67; se encuentran generalmente en pacientes más jóvenes, con tumores más agresivos y grandes, así como con menor respuesta al tratamiento con aSST (1,10).

Por último, una tercera parte de los pacientes presentan tumores mixtos productores de prolactina (PRL) y HC. (1)

### Presentación clínica

Los síntomas y signos típicos son atribuibles a la hipersecreción hormonal del tumor y llevan al diagnóstico en aproximadamente 35% de los casos (tabla 1).

Sin embargo, el tiempo de evolución del cuadro clínico suele ser de 7-10 años, momento para el cual frecuentemente ya se asocian complicaciones. Entre las comorbilidades más prevalentes se encuentran la hipertensión arterial (HTA), apnea del sueño, intolerancia a carbohidratos y diabetes mellitus (DM). (1,8,19)

**Tabla 1.** Efectos clínicos de la hipersecreción de hormona de crecimiento. (Tomado de Capatina  $et\ al,\ 2015)$ 

	Gruesa, grasosa
	Hiperhidrosis 65%
Piel	Acrocordomas
	Acantosis nigricans
	Cambios somáticos: prognatismo, prominencia frontal, crecimiento
	acral 96-98%
Gistama	Artralgias, osteoartritis 24%
Sistema	Dolor crónico
musculoesquelético	Pérdida de audición
	Miopatía
	Deterioro de calidad ósea, fracturas vertebrales
	Hipertensión arterial 40%
	Cardiomiopatía
Cardiovascular	Hipertrofia ventricular
	Arritmias
	Insuficiencia cardiaca
Metabólico	Diabetes mellitus
Wetabolico	Intolerancia a la glucosa
Gastrointestinal	Pólipos colorrectales
	Cambios dentales: diastasis, maloclusión
	Apnea del sueño
Sistema respiratorio	Obstrucción de vía aérea superior
	Macroglosia
	Bocio
	Macroglosia
Vísceromegalia	Cardiomegalia
	Hepatomegalia
	Esplenomegalia
Neurológico	Síndrome de túnel carpal
	Aneurismas cerebrales
	Cefalea 55%
General	Deterioro calidad de vida
Efectos locales	Defectos de campos visuales
	Parálisis de nervios craneales
	Cefalea
	Hipopituitarismo

#### Complicaciones cardiovasculares

La HTA se encuentra hasta en un 40% de los pacientes (1,8). Las valvulopatías y arritmias también son más frecuentes en pacientes con acromegalia. Las arritmias ventriculares parecen presentarse principalmente en pacientes de larga evolución, por lo que se ha propuesto el Holter de 24 horas como parte de los requisitos preoperatorios para pacientes con anomalías cardiacas (20). Sin tratamiento, dichos cambios estructurales y funcionales evolucionan a una cardiomiopatía concéntrica hipertrófica (cardiomiopatía acromegálica), con afección hipertrófica de cámaras izquierdas hasta en un 60% de los casos (21), disfunción diastólica y fallo sistólico progresivo que concluye en insuficiencia cardiaca. El control de factores de riesgo, del exceso de HC e IGF1 por terapia quirúrgica o farmacológica aminora las anormalidades cardiacas y metabólicas (1,22).

Los pacientes con acromegalia también pueden presentar hipertrigliceridemia, elevación de lipoproteína a, fibrinógeno, inhibidor del activador de plasminógeno, y partículas de colesterol LDL pequeñas y densas (21). A pesar de esto, el riesgo cardiovascular calculado por la escala de Framingham parece bajo (23), y la prevalencia de enfermedad coronaria no pareciera estar claramente aumentada en estos pacientes; sin embargo, se recomienda el manejo agresivo de los factores de riesgo cardiovascular (1).

#### Complicaciones metabólicas

El exceso de HC se asocia a resistencia a la insulina a nivel periférico y hepático, hiperinsulinemia, aumento de gluconeogénesis, y reducción en la captación periférica de glucosa; lo cual explica la relación de la acromegalia con la intolerancia a carbohidratos y DM. La prevalencia de DM2 en acromegalia varía según la etnia, edad, estado de la enfermedad, pero puede ser hasta de 50% y de forma similar, la prevalencia de intolerancia a carbohidratos puede estar presente en 28-46% de los casos. Inclusive se ha

documentado mayor probabilidad de desarrollar alteraciones en el metabolismo de la glucosa en estos pacientes con respecto a individuos con múltiples factores de riesgo para desórdenes del metabolismo de carbohidratos no acromegálicos (24). Además, en contraste con la cirugía o el uso de pegvisomant, el uso de pasireótido para el tratamiento de la acromegalia tiene efectos deletéreos en el metabolismo de carbohidratos (25,26).

#### Complicaciones respiratorias

La apnea del sueño parece estar presente en 13 a 50% de los casos de acromegalia, y tiene mayor asociación en aquellos pacientes con enfermedad activa, hipertensos o diabéticos. La causa de apnea obstructiva suele deberse al edema de tejidos blandos mediado por HC, y en una minoría de los casos se debe a apnea de origen central pura o mixta. (1,27)

### Complicaciones esqueléticas

La artropatía se encuentra dentro de las comorbilidades que más deterioran la calidad de vida de los pacientes con acromegalia. Esta entidad puede afectar hasta un 84% de los acromegálicos (28), y es más prevalente en mujeres y en individuos de mayor edad e índice de masa corporal (IMC) (29). Por otro lado, el síndrome de túnel carpal (STC) puede estar presente en 20-40% de los casos. (28)

Existen diferentes factores que podrían impactar en la variabilidad de la densidad mineral ósea (DMO) en estos pacientes. Frecuentemente presentan osteoartritis con modificaciones estructurales a nivel de la columna, que puede llevar a una sobre estimación de la DMO en este sitio (30)

Los marcadores de recambio óseo suelen estar altos con respecto a individuos sanos de la misma edad, y parecen tener una relación proporcional con la actividad de la enfermedad. En relación con lo anterior, un estudio japonés

encontró mayor DMO cortical y trabecular en radio, columna lumbar y cuello femoral explicado por el efecto anabólico de la HC a través del IGF1 que estimula la actividad de los osteoblastos. (31)

Un metanálisis reciente reveló un aumento de los marcadores de resorción en mayor magnitud que los marcadores de formación, asociado a mayor riesgo de fractura vertebral en pacientes con acromegalia activa en comparación a individuos con la enfermedad controlada, lo cual sugiere un deterioro en la calidad ósea pese al efecto anabólico de la HC. Cabe resaltar que se presenta aún mayor riesgo de fractura en el género masculino y en hipogonadismo no tratado. Se estima que un tercio de los pacientes pueden presentar fracturas vertebrales (30), condición que en la población general se asocia a reducción en la sobrevida (32), aumento de las fracturas por fragilidad (33) y deterioro de la calidad de vida (34).

#### Neoplasias

La acromegalia también se asocia a mayor riesgo de algunos tumores debido al efecto estimulador del IGF1. Los datos mejor documentados corresponden a las neoplasias colorrectales. (1)

Los pacientes con acromegalia presentan más del doble de riesgo de presentar adenomas y pólipos hiperplásicos en colon, y también hasta 4 veces mayor riesgo de presentar cáncer de colon, aún más en individuos con enfermedad activa, por lo cual se ha sugerido tamizar a estos pacientes a la edad del diagnóstico o máximo a los 50-55 años (35-37). En pacientes con enfermedad controlada y una colonoscopía inicial normal, se recomienda realizar una colonoscopía cada 10 años, y cada 5 años en pacientes con patología benigna de colon o bien acromegalia no controlada (38). El mecanismo fisiopatológico preciso para este mayor riesgo de tumores en colon no se conoce, pero se ha planteado que se debe a influencia directa de la HC o IGF1 sobre las células epiteliales, a la secreción anormal de ácidos biliares, a alteración en los

mecanismos de respuesta inmune de la mucosa y a aumento en la longitud del colon (36).

Un metaanálisis del 2014 confirmó un riesgo casi 4 veces mayor de presentar nódulos tiroideos, con una prevalencia de 59% de nódulos tiroideos y 4% para cáncer de tiroides, por lo que se recomienda vigilancia por medio de ultrasonido de cuello. Si bien aún es controversial si existe o no mayor riesgo de malignidad de los nódulos en los pacientes con acromegalia, se plantea que el aumento de la detección de esta patología se debe tanto al aumento de la sobrevida de los pacientes con acromegalia, así como a la mejoría en las técnicas de detección de nódulo tiroideo (39).

Se requieren estudios epidemiológicos más amplios para aclarar si existe un mayor riesgo de cáncer de próstata y mama en estos pacientes. Por ahora se recomienda seguir vigilando de cerca a los hombres mayores con IGF1 elevado, principalmente en los casos en los que se les suplementa con testosterona; así como estudios de rutina en mujeres para tamizaje de cáncer de mama. (40)

#### Otras complicaciones

Debido a que estas lesiones se presentan más frecuentemente como macroadenomas, hasta 75% de los pacientes pueden presentar algún grado de hipopituitarismo, que tras cirugía transesfenoidal en la mayor parte de los casos se mantiene sin cambios (41).

Los pacientes con acromegalia reportan tener un deterioro en su calidad de vida, identificado por medio del cuestionario AcroQoL. Existen características que se asocian a peor calidad de vida, tales como: pertenecer al género femenino, tener mayor edad, enfermedad activa, mayor duración de la enfermedad, síntomas articulares y antecedente de RT (42).

Adicionalmente, se ha identificado afección psicológica con pérdida de la iniciativa y espontaneidad, cambios de humor, distorsión de su imagen corporal, alteraciones en las relaciones interpersonales, ansiedad y deterioro del autoestima, que no siempre mejoran después de la cirugía (43).

#### Diagnóstico

El diagnóstico bioquímico de acromegalia requiere confirmación de niveles persistentemente elevados de HC e IGF1 (44). En algunos casos, el diagnóstico bioquímico es expedito debido a niveles marcadamente elevados de HC e IGF1, sin embargo, en otros pacientes con acromegalia leve, el diagnóstico puede ser más laborioso (1).

La determinación aleatoria de HC tiene utilidad limitada debido al comportamiento pulsátil de la hormona, sin embargo, una medición aleatoria menor a 0.4 ng/ml junto con un IGF1 normal excluye el diagnóstico (45).

La relación estrecha entre los niveles de HC e IGF1(proteína sintetizada principalmente a nivel hepático, regulada por HC) fue descrita inicialmente en 1988. El IGF1 permanece estable a lo largo del día, mantiene una correlación consistente con los niveles de HC, y es un indicador sumamente sensible inclusive de hipersecreción leve de HC, por lo cual resulta una herramienta útil tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de las personas con acromegalia (46).

La medición de IGF1 en suero es la primera prueba indicada en pacientes con sospecha de acromegalia ya sea por su cuadro clínico, por asociación de comorbilidades frecuentemente encontradas en acromegalia o por presencia de una lesión espacio ocupante en la silla turca. En contraste con individuos normales, la acromegalia activa típicamente presenta niveles elevados de IGF1, por lo que un valor dentro del rango de referencia para el género y la edad excluye el diagnóstico en la mayoría de los pacientes (47).

El IGF1 presenta alguna variabilidad, por lo que en el seguimiento del paciente se recomienda realizar las mediciones con el mismo laboratorio y el mismo ensayo. Algunas condiciones reducen los niveles de IGF1 y pueden provocar falsos negativos (nefropatía y hepatopatía crónica, DM mal controlada, hipotiroidismo, desnutrición, edad, género femenino, uso de estrógenos). Esto sucede particularmente en casos leves de acromegalia; mientras que otras entidades lo elevan (embarazo y adolescencia) (47-49).

#### Curva de tolerancia oral a la glucosa

El test de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) constituye el método diagnóstico de elección y debe utilizarse para definir aquellos casos con IGF1 mayor al límite superior normal, o bien en situaciones en que se sospeche una interferencia que impida una adecuada medición del IGF1. El nadir de HC en esta prueba depende del tipo de ensayo que se utilice en el laboratorio. Con los inmunoensayos ultrasensibles, luego de una carga con 75 gramos de glucosa los individuos sanos deberían ser capaces de suprimir la HC a niveles tan bajos como 0.14 ng/ml. Sin embargo, este corte sería útil sólo en ensayos ultrasensibles. La imprecisión en bajos valores de HC de las pruebas utilizadas a nivel mundial constituye la limitación actual para utilizar dicho corte, por lo que un valor menor a 1 ng/ml es aceptable para excluir el diagnóstico. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este corte puede llevar a la exclusión del diagnóstico de un porcentaje muy significativo de casos con enfermedad discreta. Inclusive, algunos casos de acromegalia con actividad leve de la enfermedad logran suprimir la HC a valores tan bajos como 0.33 ng/ml (49). Dimaraki ha descrito que hasta la mitad de los pacientes recientemente diagnosticados con acromegalia podrían suprimir los niveles de HC debajo de 1 ng/ml e inclusive menor a 0.2 ng/ml. (50)

El procedimiento de esta prueba consiste en administrar al paciente en ayunas 75 gramos de glucosa vía oral, y tomar muestras de sangre basales, a

los 60, 90, 120 minutos luego de la ingestión de glucosa. El nadir obtenido luego se compara con el corte específico elegido; en caso de ser menor excluye el diagnóstico, pero de ser mayor a dicho corte, confirma el diagnóstico de acromegalia. En diversos ensayos se ha llegado al consenso que la mayoría de personas sanas logran suprimir la HC por debajo de 0.2 ng/ml, a excepción de algunas mujeres. Por ejemplo, existen mujeres menores de 30 años de edad las cuales podrían tener un nadir mayor a 0.2 ng/ml, lo cual refleja diferencias en la secreción basal y en la pulsatilidad entre géneros. Se han descrito también pocos datos acerca de la elevación del nadir en mujeres que utilizan anticonceptivos orales. Estas diferencias sutiles podrían ser difíciles de percibir con los ensayos disponibles a nivel comercial, sin embargo, conforme se difunde el uso de ensayos utilizados a nivel de estudios de investigación que se caracterizan por ser más precisos, se debe tomar en cuenta que probablemente haya que realizar ajustes en la definición de los niveles de corte de estas pruebas según género y edad (49).

#### Promedio de HC en un día

El valor promedio de diversas muestras tomadas a lo largo del día correlaciona significativamente con el nadir de HC durante la CTOG. Sin embargo, la actividad de la enfermedad correlaciona aún mejor con la CTOG y el IGF1 (51). En individuos normales, la HC suele ser indetectable a excepción de diferentes pulsos de secreción durante la noche. En acromegalia, la curva durante el día no suprime por debajo de 1 ng/ml, pero esta prueba resulta muy incómoda y prácticamente se encuentra en desuso. (1)

#### *IGFBP3*

La principal proteína ligadora de IGF1, el IGFBP3, no es útil en el diagnóstico o seguimiento post tratamiento de acromegalia, pues existe un traslape entre controles normales y personas afectadas por la enfermedad. (1)

#### GHRH

En casos extremadamente raros en que se sospeche etiología no hipofisiaria, se debe medir los niveles de GHRH (0.5% de los casos de acromegalia). Sin embargo, además de los niveles elevados de GHRH, se requiere de confirmación histológica con tinción positiva por dicha hormona y resolución del cuadro clínico con la escisión quirúrgica del tumor primario en ausencia de enfermedad metastásica. (52)

#### TRH para GH

Una respuesta paradójica debido a expresión inapropiada del receptor de tirotropina (TSH) luego de una estimulación con factor estimulador de TSH (TRH) IV es indicativa de hipersecreción de HC. Sin embargo, se ha visto que puede estar presente en hepatopatía crónica, anorexia nerviosa y en niños, por lo que no se considera una herramienta diagnóstica. (53)

**Tabla 2.** Pruebas utilizadas en el diagnóstico bioquímico de acromegalia. (Tomado de Capatina *et al*, 2016 y Katznelson *et al*, 2014)

Prueba y procedimiento	Valores normales	
CTOG:	Supresión de HC:	
Administrar 75 g de glucosa	nadir < 0.4 ng/ml al utilizar un ensayo de	
vía oral en ayunas	HC sensible, ó < 1 ng/ml con la mayoría de	
Medir HC basal, a los 30,60,	los ensayos	
90, 120 minutos		
Promedio de curva de HC en	Mínimo de HC < 1 ng/ml	
un día:	Promedio de HC < 2.5 ng/ml	
5 mediciones de HC en el día		
IGF1: no requiere ayunas	Valorar en el contexto de rangos de	
	referencia para edad y género	
TRH:	Respuesta paradójica encontrada en	
200 mg IV	acromegalia (incremento de ≥ 50% del	
Determinación basal, a los	basal)	
20 y 60 minutos de HC		
CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa, HC: hormona de crecimiento,		
TRH: hormona estimuladora de tirotropina, IV: intravenoso		

# Otros laboratorios

Posterior al diagnóstico de acromegalia, se recomienda investigar la condición de la función hipofisiaria restante debido a la frecuente asociación con hipopituitarismo, particularmente en el escenario de macroadenomas. También es pertinente la medición de niveles de PRL debido a la coexistencia de hiperprolactinemia en una tercera parte de los casos (1).

#### Estudio de casos discordantes

#### IGF1 elevado con HC normal

Alrededor de un 30% de los casos valorados en centros especializados presentan un diagnóstico complicado, pues consisten en casos con actividad

leve de la enfermedad que se benefician de la misma forma de un diagnóstico oportuno. Recientemente se ha notado el aumento de casos de acromegalia con elevación de IGF1, pero con CTOG con supresión normal de la HC, o nivel promedio de HC considerado como normal. Estos pacientes tienden a ser de mayor edad, suelen presentar menor valor absoluto de IGF1, menor elevación del IGF1 con respecto al límite superior normal, y también presentan mayor proporción de microadenomas. A dicha condición se le ha denominado "micromegalia" (antes conocido como "acromegaloidismo") (54). Estos niveles de IGF1 elevados junto con HC normal podrían reflejar enfermedad más temprana y deberían incentivar a continuar con el proceso diagnóstico, por ejemplo mediante el uso de imágenes para aclarar el diagnóstico (1,50).

#### IGF1 normal con HC anormal

Dicho patrón puede estar presente en 9-39% de los pacientes con acromegalia. Esto se puede deber a una alteración en la regulación de la secreción de HC por interrupción en sus redes neurales o anatómicas. El IGF1 podría ser normal reflejando una secreción total diaria de HC normal. También se puede encontrar supresión anormal de HC en otras condiciones como insuficiencia renal crónica, falla hepática, hepatitis activa, hipertiroidismo, DM. malnutrición, anorexia, adolescencia hiperestrogenismo. Se recomienda en estos casos repetir el IGF1 con otro tipo de ensayo, y tomar en cuenta factores que podrían falsamente disminuir los valores de dicha hormona. El significado de esta condición es incierto, pero se considera una señal de hipersecreción leve (55).

#### Tamizaje

Las guías clínicas de acromegalia del 2014 recomiendan tamizar con IGF1 a los pacientes que presenten manifestaciones clínicas típicas de acromegalia, particularmente a aquellos con cambios faciales o acrales. También se recomienda el tamizaje de pacientes con varias condiciones asociadas a la acromegalia: síndrome de apnea del sueño, STC, hiperhidrosis e hipertensión.

Actualmente no existe evidencia robusta que apoye el tamizaje bioquímico de grandes poblaciones de pacientes con estas comorbilidades. (47)

El estudio ACROCARP publicado en 2016 valoró a un grupo de 196 pacientes con STC de manejo quirúrgico con un cuestionario que comprendía síntomas comunes de acromegalia y una determinación de IGF1. En caso de presentar un IGF1 elevado, se reconfirmó dicho hallazgo y se realizó una CTOG para valorar la supresión de la HC, o bien una HC aleatoria. En esta cohorte prospectiva se estimó una frecuencia de acromegalia no confirmada de apenas un 0.5%, por lo que no se pudo concluir a favor del tamizaje de este tipo de población. (56)

La escala ACROSCORE fue desarrollada por un grupo de investigadores de Italia en 2015, quienes pretendían identificar signos y síntomas de aparición temprana en el cuadro de acromegalia mediante la comparación retrospectiva de pacientes portadores de adenomas hipofisiarios no funcionantes versus adenomas hipofisiarios somatotropos. Se encontró una asociación fuerte para DM2, bocio, hiperhidrosis, diastasis dental, poliposis colorrectal y STC. Se le asignó una puntuación a cada una de estas características según su prevalencia o incidencia en la población general (menor puntuación para las características más frecuentes). La sumatoria de dicha puntuación establece un riesgo bajo, moderado o alto de padecer de acromegalia. El ACROSCORE es un instrumento fácil de aplicar (tabla 3) que podría utilizarse en la consulta externa de Endocrinología y especialidades afines de forma más universal, sin embargo se encuentra pendiente su validación en la práctica clínica (57).

También recientemente, se han realizado esfuerzos por desarrollar herramientas diagnósticas que se apoyan en el uso de la tecnología computarizada. En un estudio pequeño de Schneider et al, el software tuvo mejor rendimiento que los expertos y los internistas identificando correctamente a los pacientes con acromegalia mediante valoración fotográfica. Los algoritmos diagnósticos se encuentran en desarrollo con el propósito de facilitar dicha herramienta para la práctica clínica (figura 1) (58).

En Latinoamérica aún no existe un programa de tamizaje establecido, sin embargo, se propone que debería basarse primero en difundir información acerca de los grupos en riesgo entre el público y el personal médico a través de diversos métodos informativos, y posteriormente tener un proceso de referencia a centros de experiencia para ampliar estudios a los pacientes que se consideran de alto riesgo. Dicho programa debe ser evaluado aún en un estudio piloto (59).



**Figura 1.** Ilustración representativa de paciente con acromegalia con la colocación de puntos utilizados para análisis por software. (Tomado de Schneider *et al*, 2011)

#### Estudios complementarios

Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico de acromegalia, se debe documentar la lesión hipofisiaria, su apariencia y el compromiso de estructuras paraselares. Lo anterior debe realizarse preferiblemente por medio de resonancia magnética nuclear (RMN), o bien por medio de tomografía computarizada (TAC) (47).

Al diagnóstico, hasta un 73% de los pacientes presentan un macroadenoma, el cual puede cursar con extensión extraselar. Estos tumores típicamente se visualizan como una masa hipointensa en T1 en la RMN, y presenta menor captación del medio de contraste en comparación con el tejido circundante normal. La apariencia hiperintensa en T2 a menudo se asocia a tumores escasamente granulados de mayor agresividad; por el contrario, una señal hipointensa en T2 es indicativo de una mayor respuesta a los aSST, una característica importante a la hora de decidir el manejo de pacientes en quienes probablemente no sea factible alcanzar la curación quirúrgica (8,60,61).

#### Pruebas adicionales

Se recomienda valorar los campos visuales en todos los casos en que se documente un macroadenoma cerca del quiasma óptico. También se debe valorar la función hipofisiaria y reemplazar cualquier deficiencia de otros ejes. A la vez, se debe valorar comorbilidades frecuentes al diagnóstico; esto mediante colonoscopía basal, ultrasonido de tiroides, y en caso necesario valoración cardiológica que incluya ecocardiograma o Holter. La identificación de complicaciones cardiovasculares es de particular utilidad, pues favorece una optimización del manejo periquirúrgico (47).

#### **Tratamiento**

El tratamiento de la acromegalia es complejo. Su meta radica en controlar la sintomatología, normalizar el exceso hormonal y disminuir el riesgo de complicaciones; así como reducir o remover completamente la masa hipofisiaria conservando la función hipofisiaria normal. Dentro de los métodos de tratamiento se encuentran la cirugía, el tratamiento farmacológico y la RT. Los niveles de IGF1 normalizan de forma rápida luego del tratamiento quirúrgico exitoso, tratamiento médico con aSST o pegvisomant (antagonista de receptor de HC), lo cual correlaciona con mejoría de signos y síntomas de la enfermedad (1,62,63).

La adenomectomía transesfenoidal es usualmente la primera línea de tratamiento, especialmente en aquellos tumores completamente resecables o con afección de la visión (45). El tratamiento con aSST por lo general se inicia en el contexto de enfermedad persistente después de la cirugía, y en algunos casos seleccionados como primera línea de tratamiento. Con el desarrollo de fármacos mejor tolerados, la RT actualmente se reserva para casos resistentes a otras terapias (1).

#### Tratamiento quirúrgico

La intervención quirúrgica tiene como propósito remover el adenoma hipofisiario y preservar o restaurar la función hipofisiaria. El estándar de oro para la cirugía transesfenoidal es la utilización de abordaje endoscópico o microcirugía, según la preferencia del equipo quirúrgico. Actualmente la craneotomía es inusual (1).

Los resultados obtenidos con la cirugía han mejorado en las últimas décadas, pero la experiencia del cirujano sigue siendo esencial para la curación quirúrgica. Es por eso que en sitios de manejo especializado se ha procurado concentrar el manejo en grupos pequeños, obteniendo una mejoría importante en los resultados de la intervención (64).

Al utilizar los criterios de remisión IGF1 normal y/o nadir de GH menor a 2 mg/L en décadas anteriores se alcanzaba remisión en 61% de todos los casos, y en 88% de los microadenomas (65). Por otro lado, si se recurre a los criterios actuales de remisión (IGF1 normal con HC que suprime a menos de 0.4 ng/ml en una CTOG, ó 1 ng/ml al azar), la tasa de remisión para microadenomas ronda 81-100% y en el caso de los macroadenomas 45-68% (66). En un estudio alemán del 2013, se publicó una tasa de normalización de IGF1 luego de cirugía de apenas un 38.8%, esto asociado a manejo de los pacientes por múltiples centros (64).

La probabilidad de remisión guarda una correlación inversa con el tamaño tumoral, los niveles preoperatorios de HC e IGF1, el número de cirugías (67), la edad (68), invasión a estructuras adyacentes (41) y los niveles de HC en el postoperatorio temprano (65).

Según algunos autores de estudios retrospectivos, el inicio prequirúrgico de aSST pareciera mejorar los resultados de la cirugía a corto plazo al disminuir en algunos pacientes el tamaño tumoral y reducir las complicaciones y comorbilidades; sin embargo, no hay suficiente información derivada de estudios aleatorizados acerca de resultados a largo plazo.(1,69). Por ahora no hay suficiente evidencia para utilizar estos medicamentos de forma rutinaria, pero se puede considerar en escenarios específicos: adenomas invasivos con baja probabilidad de curación y pacientes con crecimiento de tejidos blandos que podría dificultar la intubación (47,70).

La resección quirúrgica mejora el control por aSST inclusive en pacientes que tienen una enfermedad incurable debido a imposibilidad de resección completa, por lo que la cirugía se encuentra indicada también en estos casos (71,72). Las complicaciones de la cirugía suelen ser menores (congestión nasal, sinusitis, epistaxis, alteración del gusto y olfato). En 2-5% de los casos

se reporta fístula de líquido cefalorraquídeo. Las complicaciones mayores como meningitis, alteraciones visuales y lesión de la arteria carótida ocurren en menos del 1% de los pacientes manejados en centros de experiencia. La mortalidad perioperatoria se aproxima a 0.1%. En centros de experiencia, la diabetes insípida (DI) ocurre en la minoría de los casos, y se reporta como DI permanente en 2% de los pacientes. (73)

La probabilidad de recurrencia a largo plazo luego de una cirugía inicial aparentemente exitosa es baja (0.4-1.1%) (41), pero en algunas series puede ser hasta de 4% a 5 años y 10% a 15 años (74). Una concentración baja de HC en el postoperatorio correlaciona con una reducción del riesgo de recurrencia (75).

Los pacientes en remisión se deberían revalorar anualmente, pero aquellos con enfermedad persistente son candidatos a iniciar tratamiento médico (47).

La función hipofisiaria mejora en casi 50% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente (9). Tomando lo anterior en consideración, así como el relativo bajo costo, la baja tasa de complicaciones y eficacia razonable en centros de experiencia; la cirugía continúa siento el tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes (47).

#### Tratamiento médico

Análogos de somatostatina (aSST)

Los análogos de somatostatina tienen mayor vida media que la somatostatina endógena. Dichas moléculas interactúan con el receptor de membrana de la somatostatina (SSTR), a menudo expresado en los adenomas hipofisiarios somatotropos, y ejercen un efecto antiproliferativo y antisecretorio (1).

Actualmente, los fármacos de elección son el octreótido de liberación prolongada (OCT-LAR), lanreótido (LAN) de liberación sostenida (LAN-SR) y lanreótido autogel. Dichos fármacos se encuentran indicados en pacientes con enfermedad persistente en el postoperatorio (47). Además, desde el 2014 pasireótido LAR cuenta con aprobación para su utilización en pacientes con enfermedad activa post cirugía pese a uso de los aSST de primera generación, o en pacientes no candidatos a intervención quirúrgica. En dicho estudio aleatorizado de fase 3 se documentó superioridad del pasireótido en el control bioquímico y reducción del volumen tumoral con respecto a OCT-LAR y LAN autogel (76).

En un metanálisis comparativo entre OCT-LAR y LAN-SR, se encontró que la proporción de pacientes que cumplía con los criterios de normalización de HC e IGF1 era mayor en el grupo tratado con OCT-LAR. (77) Sin embargo, actualmente la presentación de LAN más utilizada es el autogel (78), pues se ha documentado efectividad comparable al OCT-LAR en el control bioquímico y sintomático de la enfermedad, con la ventaja de menor frecuencia de efectos adversos locales y mayor facilidad de administración del tratamiento con LAN. (79)

El OCT-LAR y LAN tienen la habilidad de inducir reducción del tamaño del tumor en 66% y 32% de los casos, respectivamente (80,81). El efecto en el tamaño de la masa pareciera más significativo en pacientes que son tratados con los aSST de primera línea y en macroadenomas grandes, lo cual lleva a considerarlo como tratamiento prequirúrgico en pacientes con tumores irresecables o con complicaciones severas (47,81,82).

Con la administración a largo plazo de los aSST se puede esperar una mejoría gradual, con un beneficio máximo alcanzado más de 10 años después del inicio de tratamiento médico. (83)

En cuanto a los predictores de respuesta al tratamiento con aSST se ha encontrado mayor beneficio en pacientes con patrón de citoqueratina densamente granulado (84), alta expresión del receptor de somatostatina SSTR2 y SSTR5 (85), bajo índice Ki67 (86), y antecedente de cirugía y/o RT (87).

Los efectos adversos son frecuentes, sin embargo, suelen manifestarse con poca severidad. Al inicio del tratamiento es usual encontrar molestias abdominales. También existe asociación con el desarrollo de barro biliar y colelitiasis (frecuentemente asintomática). La incidencia de pancreatitis es baja (88).

El efecto del OCT y LAN sobre el metabolismo de glucosa no pareciera significativo, pues no generan un cambio importante en la glicemia de ayunas ni HbA1c (89). Sin embargo, se ha documentado una mayor cantidad de casos nuevos de diabetes mellitus y desarrollo de hiperglicemia hasta en 57% de los pacientes tratados con pasireótido (25), no relacionado al aumento en la resistencia a la insulina, si no, debido a la activación del SSTR5 en el páncreas y tracto gastrointestinal, lo cual suprime la secreción de insulina e incretinas y lleva al deterioro del control glicémico (26). Por lo anterior, el pasireótido se considera como alternativa de tratamiento a los aSST de primera generación (76).

#### Pegvisomant

El pegvisomant es un antagonista del receptor de HC que bloquea la síntesis de IGF1. La respuesta pareciera ser dosis dependiente, y mediante un adecuado protocolo de titulación de dosis se logra normalizar el IGF1 hasta en el 95% de los casos luego de 18 meses. El pegvisomant cuenta con adecuada tolerancia y seguridad, e inclusive con un perfil beneficioso en los pacientes diabéticos (47,90). En un estudio de 4.5 años de duración se demostró que el uso combinado con aSST podría lograr normalizar también hasta un 95% de

los casos (88). Debido a su mecanismo de acción, los niveles de HC aumentan durante el tratamiento, por lo que la HC no es un adecuado marcador para monitoreo (91). Inicialmente existía una preocupación por el riesgo de crecimiento tumoral, sin embargo esto es un evento raro, y se reporta apenas en un 2% de los casos (1,90). Actualmente, el pegvisomant se recomienda en casos con resistencia o intolerancia a los aSST (47).

#### Agonistas dopaminérgicos

Aunque utilizados con menor frecuencia debido al éxito de los aSST, los agonistas dopaminérgicos son eficaces en los pacientes con acromegalia con una leve hipersecreción de HC (87). Actualmente se recomienda en aquellos pacientes con respuesta insuficiente a otras formas de tratamiento médico, y se espera un beneficio máximo en aquellos casos con una elevación discreta persistente de los marcadores bioquímicos (47).

### Radioterapia (RT)

Pese a los beneficios obtenidos mediante el control del tamaño tumoral (hasta 95% de los casos) y la secreción hormonal (más de 60% de los casos), la RT también es un tratamiento de utilidad reducida en el contexto de acromegalia, debido al alto riesgo de disfunción hipofisiaria (más de 70%), además del riesgo de segundos tumores y eventos cerebrovasculares. Actualmente, esta modalidad de tratamiento se reserva para pacientes con enfermedad persistente pese a cirugía y/o tratamiento médico, o en caso de que alguna opción terapéutica no se encuentre disponible o no sea tolerada (1,47).

#### Seguimiento

La mejor prueba para determinar el estado de la enfermedad depende del tratamiento del paciente. En los primeros 3 meses postcirugía, la supresión de HC es de mayor utilidad. Un nadir de HC en la primera semana de menos de  $0.5~\mu g/L$  tiene alto valor predictivo para curación. El IGF1 como parámetro

predictivo se puede medir luego de 3 meses de la intervención quirúrgica (92).

Inmediatamente luego de la cirugía, una CTOG con un nadir menor a 1.4 ng/ml tiene alto valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) (91); así como también una determinación de HC en ayunas en el primer día postoperatorio por debajo de  $2 \mu \text{g/L}$  presenta un alto VPP para remisión de enfermedad (92).

En pacientes en tratamiento con aSST, la valoración bioquímica debe realizarse 8 a 12 semanas luego del inicio del tratamiento. La CTOG en este escenario no es confiable para valorar control bioquímico, debido a discordancia de la HC con el IGF1 sérico (95). Es preferible utilizar una determinación aleatoria de HC (adecuado control menor a 1  $\mu$ g/L) (81). En estos casos, y también en los pacientes en tratamiento con pegvisomant, la normalización del IGF1 es el marcador de preferencia. (47)

La normalización del IGF1 junto con un valor promedio de HC basal menor a 2.5 ng/ml por radioinmunoensayo y probablemente menor a 1 ng/ml con los inmunoensayos modernos más sensibles, reducen el riesgo de mortalidad a un nivel similar al de los sujetos sanos control, así como también reducen significativamente la sintomatología y mejoran la calidad de vida (12). Estas metas podrían ser más realistas que los valores que se deben alcanzar para cumplir con la definición de control óptimo de enfermedad (HC aleatoria menor a 1 ng/ml o nadir menor a 0.4 ng/ml) (1,47).

# Materiales y métodos

Este estudio consiste en una investigación descriptiva, observacional, retrospectiva, basada en registros médicos, la cual incluye a 159 pacientes adultos en control en la consulta externa de los Servicios de Endocrinología de los tres hospitales nacionales de Costa Rica en quienes se identificaron características asociadas a acromegalia y se les realizó al menos una medición de IGF-1, durante el periodo comprendido entre enero del 2016 y julio del 2017.

Esta investigación contó con la autorización del Comité Ético Científico de la Caja Costarricense del Seguro Social.

#### Objetivo general

- Determinar la frecuencia de niveles elevados de IGF-1 como tamizaje bioquímico en personas con comorbilidades y hallazgos clínicos frecuentemente asociadas a acromegalia atendidas en la consulta externa de los Servicios de Endocrinología de los tres hospitales nacionales de Costa Rica durante el periodo comprendido entre enero del 2016 y julio del 2017.

## Objetivos específicos

- Caracterizar el grupo de personas tamizadas por acromegalia mediante las principales variables sociodemográficas y características clínicas durante su valoración en los Servicios de Endocrinología de los tres hospitales nacionales.
- Calcular el promedio de niveles de IGF-1 en las personas tamizadas con la herramienta del ACROSCORE según su categorización en bajo (1 punto), moderado (2 a 4 puntos) o alto riesgo (mayor o igual a 5 puntos).
- Describir las características clínicas, bioquímicas y de estudios por imágenes de los sujetos con diagnóstico de acromegalia durante el periodo de investigación.

# Metodología

### Población

Se utilizó la información disponible en registros médicos de pacientes mayores de edad atendidos en la consulta externa de los Servicios de Endocrinología de los Hospitales Calderón Guardia (HCG), San Juan de Dios (HSJD) y México (HM) de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) a quienes se les realizó al menos una determinación de IGF1 para tamizaje de acromegalia, con información constatada en el expediente acerca de características clínicas asociadas a acromegalia.

# Criterios de inclusión de los participantes:

- Pacientes en control en Endocrinología que cuenten con determinación de IGF-1.
- Rango de edad: mayores de 18 años, sin límite superior de edad.
- Género: femenino y masculino
- Etnia: cualquiera
- Se debe constatar en el expediente al menos un hallazgo clínico contemplado en la herramienta ACROSCORE (DM2, bocio, hiperhidrosis, STC, pólipos colónicos, diastasis dental) (ver tabla 3).

#### Criterios de exclusión

- Menores de edad
- Personas con patología terminal
- Antecedente de insuficiencia renal crónica (aclaramiento endógeno de creatinina calulado menor a 40 mg/dl), insuficiencia hepática, hipotiroidismo no controlado o diabetes mellitus con hemoglobina glicosilada mayor a 9%
- Embarazo
- Uso de estrógenos orales
- Antecedente personal de acromegalia

- Puntaje de cero en el ACROSCORE por ausencia de características clínicas incluidas en esta herramienta de tamizaje, la cual incluye: DM2, bocio, hiperhidrosis, STC, pólipos colorrectales, diastasis dental
- Envío de estudio de IGF-1 por otra especialidad en pacientes que no lleven control en Endocrinología

**Tabla 3.** Valor de cada signo o síntoma contemplado en la escala ACROSCORE (Basado en Prencipe *et al*, 2015)

Variable	Puntaje
Diabetes mellitus tipo 2	1
Síndrome de túnel carpal	1
Hiperhidrosis	2
Bocio	3
Pólipos colorrectales	3
Diastasis dental	4

### Recolección de información

A fin de detectar todos los casos en investigación por acromegalia, se acudió a una lista del laboratorio de cada hospital con las determinaciones de IGF1 solicitadas por el Servicio de Endocrinología en el periodo del estudio. Con dicha información se consultó al Archivo de cada centro para realizar la revisión de cada expediente con el propósito de llenar la hoja de recolección.

Para cada uno de los pacientes se recopilaron los siguientes datos:

- Hospital
- Género, edad, etnia, nacionalidad
- Provincia de domicilio
- Peso, talla, índice de masa corporal
- Motivo de control en Endocrinología
- Ausencia o presencia de sospecha de acromegalia por el médico tratante

- Ausencia o presencia y tiempo de evolución de las características clínicas: diabetes mellitus, bocio, hiperhidrosis, diastasis dental, síndrome del túnel carpal, pólipos colorrectales.
- Riesgo según ACROSCORE: bajo, moderado, alto.
- En caso de diabetes, hemoglobina glicosilada.
- En caso de bocio o patología tiroidea, TSH reciente.
- Ausencia o presencia de: cambio en talla de zapatos, anillos, cambios faciales, cambios en la voz.
- Ausencia o presencia de: hipertensión arterial, intolerancia a carbohidratos, síndrome de apnea del sueño o sospecha de la misma, hirsutismo, cefalea, malignidad, galactorrea, parestesias, artrosis, artralgias.
- Determinación de IGF-1 y clasificación en bajo, normal o alto para la edad
- En caso de IGF1 alto para la edad, o alta sospecha clínica de acromegalia, realización de curva oral de glucosa, con hormona de crecimiento basal
- En caso de acromegalia confirmada, tamaño de adenoma en RMN

### Análisis estadístico

Cálculo de la muestra

Se investigó el listado total de pacientes tamizados mediante IGF1 exclusivamente por los Servicios de Endocrinología de los tres hospitales nacionales de la C.C.S.S. Se debieron excluir pacientes con el diagnóstico previo de acromegalia y además aquellos sujetos con las condiciones listadas en los criterios de exclusión debido a una potencial alteración en la confiabilidad del IGF1.

Tomando en consideración como punto primario una diferencia de 30% en el promedio de IGF1 para cada una de las tres categorías de puntaje de ACOSCORE, un error alfa del 5%, y un poder de 90%; se calculó la inclusión de 155 personas para completar la investigación.

## Análisis y pruebas estadísticas

Para analizar los datos de este estudio se recurrió a asignar a los participantes a tres grupos dependiendo de la categoría de ACROSCORE obtenida. Cuando se efectuaron comparaciones de proporciones dentro de estos tres grupos se utilizó la prueba de Chi-cuadrado, y en el caso de promedios de variables continuas, se comparó utilizando ANOVA de una vía.

Para los puntos secundarios se realizaron comparaciones de sujetos agrupados según su estado de sospecha o diagnóstico de acromegalia, se utilizó la prueba exacta de Fisher y t de Student para las variables categóricas y continuas, respectivamente.

Cuando se cotejaron dos variables continuas en búsqueda de alguna relación, se utilizó la prueba de correlación lineal de Pearson, con un coeficiente r que en caso de ser negativo implicaba una correlación inversa, y en caso de ser mayor a cero, una correlación positiva.

Se utilizó un valor de p menor a 0.05 para establecer una diferencia estadísticamente significativa para cada prueba, y en el caso de la relación de riesgo mediante razón de probabilidad (OR), se hablaba de una razón significativa, si el intervalo no sobrepasaba el valor de 1.0 en cualquiera de las dos direcciones.

# Resultados

## Caracterización sociodemográfica de la población

Luego de aplicar los criterios de exclusión al listado obtenido, se pudo analizar un total de 159 casos de pacientes en control en los Servicios de Endocrinología de los tres hospitales nacionales entre enero del 2016 y julio del 2017.

Un 47.8% de los pacientes fueron atendidos en el HM, 30.2% en el HSJD y 22% en el HCG. La edad promedio fue de 53.0 ± 15.2 años. Las mujeres conformaron un 75.5% de la muestra. La mayoría de los pacientes evaluados provinieron de la provincia de San José (figura 2). Un 91.8% eran el restante estaba conformado costarricenses, por colombianos, nicaragüenses y un español. La mayoría de los pacientes (97.5%) pertenecían a la raza hispana, y una minoría a raza negra y caucásica (1.3% cada uno). En cuanto a biometría, 20.0% de los pacientes se catalogaron como eutróficos, 34.0% en sobrepeso, 42.0% en obesidad y 4.0% en bajo peso. El IMC promedio fue de  $30.0 \pm 6.2 \text{ kg/m}^2$ , sin diferencias entre géneros.

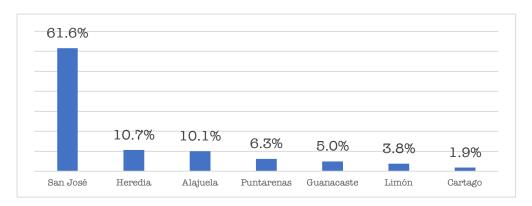
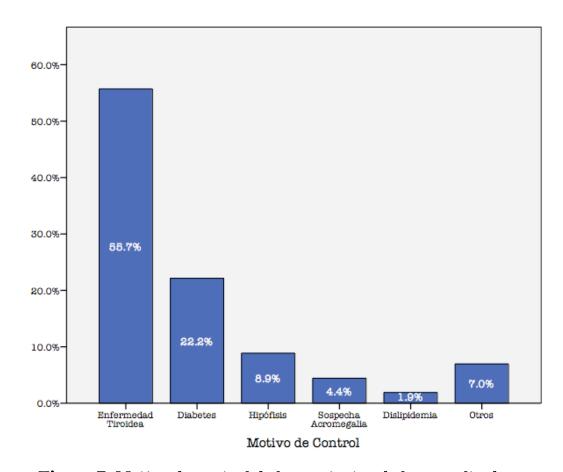


Figura 2. Procedencia de pacientes valorados con ACROSCORE.

El motivo de control en la consulta de Endocrinología fue predominantemente enfermedad tiroidea, representando el 55.7% de los sujetos; mientras que el

22.2% fue valorado por diabetes y sólo 4.4% de la muestra por sospecha de acromegalia (figura 3).



**Figura 3.** Motivo de control de los pacientes de la consulta de Endocrinología tamizados por acromegalia.

# Caracterización de los diferentes grupos de riesgo según la categoría de riesgo de ACROSCORE

La mayoría de los pacientes (61.6%) se ubicaron en la categoría de riesgo moderado para acromegalia (tabla 4). No hubo diferencias en la distribución por género ni edad entre las tres categorías. Sin embargo, los pacientes de riesgo alto y bajo presentaron IMC en obesidad con mayor frecuencia.

**Tabla 4.** Características epidemiológicas de los pacientes valorados con ACROSCORE.

Categoría ACROSCORE	Bajo	Moderado	Alto	Total	p
n	27	98	34	159	
%	17.0%	61.6%	21.4%		
Edad	53.3 ± 13.6	$53.5 \pm 16.3$	51.3 ± 13.8	53.0 ± 15.3	0.805
Mujeres	66.7%	75.5%	82.4%	75.5%	0.368
IMC	32.7 ± 6.7	28.8 ± 5.5	31.0 ± 6.8	30.0 ± 6.2	0.011

Diferencias entre los grupos calculadas con Chi-cuadrado y ANOVA de una vía.

En cuanto a las comorbilidades presentes según el grupo de riesgo de ACROSCORE, un 85.2% de los pacientes de bajo riesgo padecían de DM2 (p<0.001), mientras que presentaron con menor frecuencia enfermedad tiroidea con respecto a los otros dos grupos (p<0.001). En los pacientes de alto riesgo se documentó más comúnmente la presencia de hiperhidrosis, diastasis dental y artrosis (tabla 5). Ninguno de los pacientes con IGF1 alto y HC no suprimible se encontró en la categoría de riesgo bajo (tabla 5).

**Tabla 5.** Características clínicas según la categoría de riesgo de ACROSCORE.

Categoría ACROSCORE	Bajo	Moderado	Alto	Total	р
n	27	98	34	159	
Características clínicas					
DM	85.2%	24.5%	32.4%	36.5%	<0.001
нта	18.5%	18.4%	38.2%	22.9%	0.050
Enfermedad tiroidea	22.2%	60.8%	61.8%	<b>54.4</b> %	0.001
Bocio	0%	66.3%	58.8%	53.5%	<0.001
STC	16.7%	10.5%	23.5%	14.5%	0.168
Hiperhidrosis	0%	13.4%	52.9%	19.6%	<0.001
Diastasis dental	0%	17.3%	82.4%	28.3%	<0.001
Poliposis colorrectal	0%	1.0%	5.9%	1.9%	0.145
Artrosis	0%	5.1%	17.6%	6.9%	0.014
Neoplasia maligna	11.1%	12.2%	5.9%	10.8%	0.584
IGF1 alto y HC no	0%	6.2%	11.00/	6.3%	0.172
suprimible	0%	U. <b>డ</b> %	11,8%	6.3%	0.172

Diferencias entre los grupos calculadas con Chi-cuadrado.

Al excluir del análisis de las diferentes características clínicas según el riesgo de ACROSCORE a los pacientes en control por sospecha de acromegalia, se mantiene una mayor frecuencia en la presencia hiperhidrosis, diastasis dental (p <0.001) y artrosis (p = 0.019) en la categoría de alto riesgo (tabla 6). Además, se encontró en este subgrupo que los pacientes con IGF1 alto con HC no suprimible se distribuyeron en igual proporción en la categoría de moderado y alto riesgo (tabla 6).

**Tabla 6.** Características clínicas según la categoría de riesgo de ACROSCORE al excluir pacientes referidos por sospecha de acromegalia.

Categoría ACROSCORE	Bajo	Moderado	Alto	Total	p
n	27	94	31	152	
Características clínicas					
DM	85.2%	24.5%	35.5%	37.5%	<0.001
HTA	18.5%	18.4%	38.2%	22.9%	0.050
Enfermedad tiroidea	22.2%	63.4%	67.7%	57.0%	<0.001
Bocio	0%	69.1%	61.3%	55.3%	<0.001
STC	14.8%	11.7%	25.8%	15.1%	0.164
Hiperhidrosis	0%	10.8%	48.4%	16.6%	<0.001
Diastasis dental	0%	16.0%	80.6%	26.3%	<0.001
Poliposis colorrectal	0%	1.1%	6.5%	2.0%	0.125
Artrosis	0%	4.3%	16.1%	5.9%	0.019
Neoplasia maligna	11.1%	12.8%	6.5%	11.2%	0.626
IGF1 alto con HC no	004	7.00	7.00	0.0%	0.640
suprimible	0%	3.2%	3.2%	2.6%	0.642

Diferencias entre los grupos calculadas con Chi-cuadrado.

## Comportamiento del IGF1

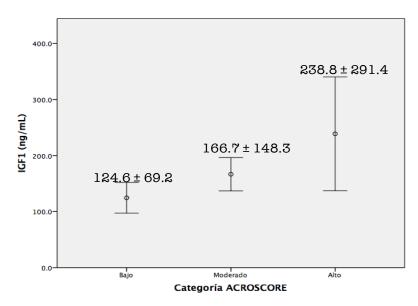
Se encontró un IGF1 alto en 16 de los pacientes (10.1%). De estos pacientes, a 2 se les determinó un segundo IGF1 normal para la edad, y en 7 de ellos se determinó una CTOG con adecuada supresión de la HC por debajo de 0.4 ng/ml y se descartó el diagnóstico de acromegalia, lo cual refleja que un 43.8% de valores de IGF-1 elevados que se comportaron como falsos positivos. Dichos

falsos positivos se encontraron en promedio  $1.30 \pm 0.24$  veces sobre el límite superior normal, mientras que los pacientes con acromegalia lo presentaron  $2.81 \pm 1.17$  veces sobre el límite superior normal (p = 0.005).

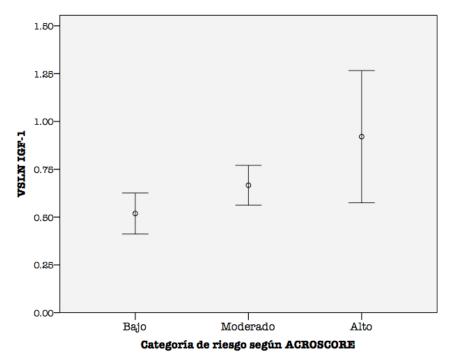
El 71.4% de los casos con falsos positivos presentaban disfunción tiroidea (bocio, hipotiroidismo o hipertiroidismo en tratamiento), y sólo un caso presentaba TSH apenas bajo el límite inferior normal. Por otro lado, sólo en 1 de 142 pacientes con IGF1 normal o bajo se presentó el diagnóstico de acromegalia (p <0.001). Dicha paciente presentó en otro momento fuera del tiempo de investigación otra medición de IGF1 levemente por encima al límite superior normal.

# Comportamiento del IGF1 según las categorías de riesgo y puntaje del ACROSCORE

Se observó una diferencia significativa tanto en los valores absolutos de IGF1(figura 4), como en los valores ajustados por edad expresados como "veces sobre el límite superior normal" (VSLN) (figura 5) según la categoría de riesgo del ACROSCORE, con mayores valores a mayor riesgo (figura 4).



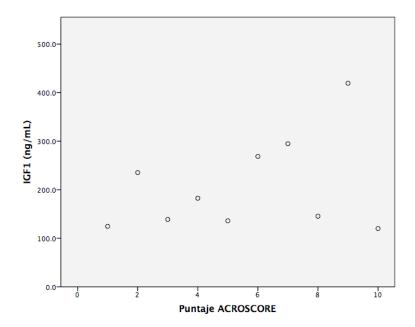
**Figura 4.** Valor de IGF-1 según la categoría de ACROSCORE. ANOVA de una vía. (**p = 0.040**)



**Figura 5.** Valor del IGF1 expresado como veces sobre límite superior normal (VSNL) de IGF-1 según la categoría de ACROSCORE.

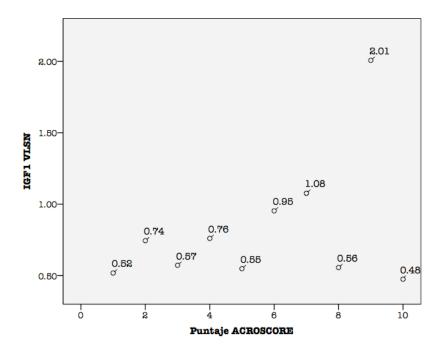
ANOVA de una vía. (p= **0.035**)

A la vez, al comparar el puntaje obtenido en el ACROSCORE y el resultado de IGF1en valores absolutos así como ajustado (figura 6) por edad expresado como VSLN (figura 7) según cada uno de los valores posibles en esta escala de riesgo, se obtuvo una correlación lineal positiva (r=0.202, p=0.011) para los sujetos incluidos en la muestra analizada. (Figura 6).



**Figura 6.** Correlación entre puntaje de ACROSCORE y nivel de IGF1 en sangre.

Correlación de Pearson. r=0.202 p=0.011



**Figura 7.** Correlación entre puntaje de ACROSCORE y nivel de IGF1 ajustado por edad expresado como veces sobre límite superior normal (VSLN).

Correlación de Pearson. r=0.240 p=0.002

En cuanto a la relación entre el puntaje de ACROSCORE y tiempo de evolución de las manifestaciones clínicas, se encontró una correlación lineal negativa con diastasis dental (r=-0.44, p=**0.031**).

# Comportamiento del IGF1 según las variables del ACROSCORE y otras manifestaciones clínicas

El IGF1 presentó valores significativamente menores en pacientes con DM2 y bocio. Por otra parte, dentro del ACROSCORE, la presencia de hiperhidrosis y diastasis dental se asoció a un IGF1 significativamente mayor (tabla 7), además de una mayor razón de probabilidades (OR) para el riesgo de acromegalia (tabla 8).

**Tabla 7.** Valor de IGF1 según la presencia de variables consideradas para el ACROSCORE y otros cambios característicos de acromegalia.

Manifestación	Presente	Ausente	p
Diabetes tipo 2 n IGF1 (ng/ml)	58 107.7 ± 45.6	101 213.6±217.7	<0.001
Sindrome del túnel carpal n IGF1 (ng/ml)	23 160.3 ± 118.8	136 177.4 ± 191.6	0.678
<b>Hiperhidrosis</b> n IGF1 (ng/ml)	31 299.3 ± 302.9	127 145.4 ± 123.4	<0.001
<b>Poliposis colónica</b> n IGF1 (ng/ml)	3 252.1 ± 253.1	156 173.5 ± 178.6	0.462
Bocio n IGF1 (ng/ml)	85 142.8 ± 97.4	74 211.9±242.3	0.017
<b>Diastasis dental</b> n IGF1 (ng/ml)	45 253.1 ± 296.8	114 144.1 ± 94.6	0.001
Cambios faciales n IGF1 (ng/ml)	9 667 ± 473.3	150 145.4 ± 88.4	<0.001
<b>Cambios acrales</b> n IGF1 (ng/ml)	30 326.3 ± 347.0	129 139.7 ± 85.4	<0.001

Diferencias entre los grupos calculadas con t de Student.

**Tabla 8.** Razón de probabilidades para acromegalia según los ítems contemplados en ACROSCORE

Gama at animbia	07	Intervalo	
Característica	OR	Confianza 95%	р
Diabetes tipo 2	0.90	0.85-0.96	0.010
Síndrome de túnel carpal	0.64	0.08-5.2	0.557
Hiperhidrosis	12.6	3.0-52.2	<0.001
Poliposis colorrectal	8.1	0.67-98.1	0.179
Bocio	0.35	0.09-1.39	0.109
Diastasis dental	4.2	1.1-15.6	0.032

Razón calculada con prueba de riesgo mediante Chi-cuadrado.

## Sospecha de acromegalia

Un 14.5% de los pacientes tamizados tenían sospecha clínica de acromegalia por el endocrinólogo tratante. Dicha sospecha estaba presente en un 80% de los pacientes confirmados con acromegalia, mientras que los pacientes en los que se descartó el diagnóstico se sospechó la enfermedad en un 9.5% (p < 0.001). Por lo tanto, se obtuvo que el VPP de la sospecha clínica fue 36.4%, y el VPN 98.5%.

La sospecha de acromegalia además se relacionó con cambios faciales, y también con un puntaje de ACROSCORE significativamente mayor (p < 0.001). Por otro lado, en individuos con DM2 o bocio fue menos frecuente la sospecha de acromegalia (p<0.001) (tabla 9).

Tabla 9. Características de los pacientes con sospecha clínica de acromegalia.

Sospecha clínica de acromegalia	Presente	Ausente	p
n	23	136	
<del>-</del>	(14.5%)	(85.5%)	
Puntaje ACROSCORE	$5.2 \pm 2.5$	$3.3 \pm 1.8$	<0.001
IGF-1 (ng/mL)	375.6 ± 382.5	141.0± 84.8	<0.001
Acromegalia presente	36.4%	1.5%	<0.001
Comorbilidades y manifestaciones clí	nicas		
HTA	19.4%	13.0%	0.238
DM	8.7%	41.2%	<0.001
STC	17.4%	14.0%	0.434
Poliposis colorrectal	4.3%	1.5%	0.376
Diastasis dental	65.2%	22.1%	<0.001
Bocio	34.8%	56.6%	0.043
Hiperhidrosis	65.2%	11.9%	<0.001
Cambios faciales	39.1%	0%	<0.001
Cambios acrales	43.3%	7.8%	<0.001

Diferencias entre los grupos calculadas con Chi-cuadrado.

Incluyendo los casos con falsos positivos, un 56.3% de todos los pacientes con IGF1 alto presentaron sospecha clínica de acromegalia. Mientras que al excluir a los pacientes que fueron referidos por sospecha de acromegalia, no se encontró una correlación entre la categoría de IGF1 (bajo, normal o alto) y la sospecha de acromegalia.

En cuanto a otras características excluidas del ACROSCORE pero importantes en el fenotipo de acromegalia, en el 100% de los pacientes con cambios faciales se tuvo la sospecha de la enfermedad; mientras que en ausencia de cambios faciales la sospecha estuvo presente sólo en un 9.4% de los pacientes (p<0.001).

# Caracterización de pacientes con acromegalia

## Comorbilidades

Los pacientes con acromegalia representaron un 6.3% de las personas valoradas. La edad promedio de los pacientes con acromegalia fue 53.2 ± 15.2 años. No hubo casos de DM2 en los pacientes acromegálicos, pero la mitad de los pacientes presentaron prediabetes (ver "Comorbilidades", tabla 10). Adicionalmente, en un 50.0% de la muestra, el médico tratante sospechó síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), sumado a sólo un individuo en el que se confirmó el diagnóstico de este trastorno respiratorio a la fecha de conclusión de esta investigación.

## Manifestaciones clínicas

Dentro de las manifestaciones clínicas de la acromegalia, la diastasis dental, hiperhidrosis, los cambios acrales, faciales y de voz presentaron diferencia significativa con respecto a los sujetos sin acromegalia (ver "Manifestaciones clínicas", tabla 10). Hubo una tendencia a una mayor proporción de individuos en la categoría de alto riesgo con respecto a los pacientes sin acromegalia, sin embargo, la mayor parte de los pacientes acromegálicos y no acromegálicos se clasificaron como de moderado riesgo. En promedio, los pacientes con la confirmación del diagnóstico presentaron una elevación de 2.5 veces del límite superior normal del IGF1 (p<0.001) (ver bioquímica, tabla 10).

## Bioquímica

No se encontró una correlación entre el puntaje de ACROSCORE y la HC basal en el estudio confirmatorio con la CTOG. Tampoco se identificó una correlación entre el tiempo de evolución de los síntomas de los pacientes y la HC basal.

Además, en 20% de los pacientes con acromegalia confirmada, ambos masculinos, se documentó hiperprolactinemia leve (rango 25.4 a 77.6 ng/ml)

Al momento de conclusión de la investigación, 40% de los pacientes tenían confirmado un macroadenoma por imágenes, y 30% microadenomas, con un caso de coexistencia de aracnoidocele selar y microadenoma (tabla 11).

Una paciente en control por sospecha de acromegalia no había concluido sus estudios confirmatorios, sin embargo, al momento de la finalización de esta investigación registraba 3 mediciones de IGF1 mayores al límite superior para su edad. La mujer tenía un antecedente de hiperprolactinemia y un valor de IGF1 1.1 veces sobre límite superior normal. En ella se encontró un riesgo moderado por ACROSCORE con 3 puntos por diabetes bien controlada e hiperhidrosis de 3 años de evolución. Además, reportaba cambios faciales sin cambios acrales.

## Casos detectados en ausencia de sospecha de acromegalia

A pesar de no tener una sospecha clínica por el endocrinólogo, 2 de los 10 casos de pacientes con acromegalia confirmada se tamizaron por presentar características clínicas contempladas en el ACROSCORE. Ambas pacientes presentaban edades entre 50 y 60 años, y se ubicaban en la categoría de riesgo moderado (ver casos 5 y 9 en la tabla 11). Estos dos casos conformaron un 1.3% de los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla 10.** Características de población con diagnóstico clínico de acromegalia

Diagnóstico de acromegalia	Presente	Ausente	р
n	10	148	
Edad (años)	53.2 ± 15.2	46.4 ± 16.6	0.162
Mujeres	40.0%	77.6%	0.016
IMC (kg/m2)	29.6 ± 4.0	30.0 ± 6.3	0.847
Comorbilidades			
DMS	0%	38.8%	0.016
Prediabetes	50.0%	6.8%	0.001
HTA	20.0%	22.4%	0.608
SAHOS	10.0%	0%	0.064
Sospecha SAHOS	50.0%	8.1%	0.001
Malignidad	20.0%	10.2%	0.296
Artrosis	20.0%	6.1%	0.147
Poliposis colorrectal	10.0%	1.4%	0.179
Manifestaciones clínicas			
Bocio	30.0%	55.4%	0.109
Síndrome del túnel carpal	10.0%	14.9%	0.557
Diastasis dental	60.0%	26.4%	0.032
Hiperhidrosis	70.0%	15.5%	<0.001
Cambio de talla en zapato	70.0%	10.1%	<0.001
Dificultad en uso de anillo	60.0%	10.1%	<0.001
<b>Cambios faciales</b>	60.0%	1.4%	<0.001
Cambios en la voz	20.0%	2.7%	0.047
Cefalea	70.0%	10.1%	<0.001
Galactorrea	0.0%	2.7%	0.768
Parestesias	30.0%	11.5%	0.117
Artralgias	50.0%	21.6%	0.055
Distribución según riesgo de ACRO	SCORE		
Puntaje	$5.0 \pm 2.6$	$3.5 \pm 2.0$	0.024
Riesgo			
Bajo	0%	20.3%	0.156
Moderado	60.0%	59.5%	0.156
Alto	40.0%	20.3%	
Bioquímica			
IGF-1 (ng/mL)	695.6 ± 412.9	139.6 ± 75.6	<0.001
VSLN IGF-1 (x)	2.58 ± 1.31	0.57 ± 0.25	<0.001
HC basal (ng/mL)	33.0 ± 59.6	2.2 ± 1.1	0.231

Diferencias entre los grupos calculadas con t de Student y Chi-cuadrado.

Tabla 11. Caracterización individual de los pacientes diagnosticados con acromegalia.

	Sexo	Edad	Motivo control	ACRO- SCORE	Desglose ACROSCORE	Otros hallazgos clínicos	Máximo IGF1 (ng/ml)	HC basal ng/ml	Silla turca en RMN	Evolución postquirúrgica
1	M	22	Sospecha acromegalia	6 puntos (alto riesgo)	Diastasis dental (1 año) Hiperhidrosis (1 año)	Cambios faciales, en anillos, zapatos, cefalea, artralgias	891	60.1	Adenoma de 30x23x27 mm, invasión del seno cavernoso derecho sin comprometer ACI, invasión de cisterna supraselar, compresión del quiasma, deforma tercer ventrículo, desplazamiento de cuerpos mamilares, invasión de cisterna interpeduncular	Pendiente
2	M	35	Sospecha acromegalia	7 puntos (alto riesgo)	Diastasis dental (5 años), hiperhidrosis (10 años)	Cambios faciales, en anillos, zapatos, voz, prediabetes, sospecha SAHOS, cefalea, artralgias	1515	>40	Adenoma de 54x41x29 mm con nivel líquido, compromiso seno esfenoidal y cavernoso derecho, compresión del quiasma, III ventrículo, envuelve en > 180 grados la ACI	Resección macroscópica completa. Postoperatorio 6 meses: IGF1 412 ng/ml, se aumenta OCT LAR a 40 mg/ms. HC aleatoria 2.3 µg/L. Panhipopituitarismo y diabetes insípida.
3	М	22	Sospecha acromegalia	2 puntos (riesgo moderado)	Hiperhidrosis (6 meses)	Cambios faciales, en anillos, zapatos, prediabetes, cefalea, parestesias, artrosis de columna	1033	192	Adenoma de 27x24x30 mm que desplaza estructuras de senos cavernosos sin infiltrarlos	POP 48 horas: HC 33.5 μg/L Pendiente IGF1 Con sustitución eje tiroideo y adrenal

4	F	71	Sospecha acromegalia	9 puntos (alto riesgo)	Bocio difuso Ib (85 años), Diastasis dental, hiperhidrosis (30 años)	Cambios faciales, en anillos, zapatos, HTA, prediabetes, sospecha SAHOS, cefalea, parestesias, artrosis, artralgias	888	6.75	Pendiente	Pendiente
5	F	50	Profilaxis de osteoporosis por altas dosis de esteroides (pénfigo vulgar) No sospecha de acromegalia	2 puntos (riesgo moderado)	Hiperhidrosis (6 meses)	Cambios en anillos y zapatos, sospecha SAHOS, antecedente meningioma (cirugía y RT)	421	0.097	Aracnoidocele selar	Pendiente
6	M	55	Diabetes insípida idiopática HTA	9 puntos (alto riesgo)	Pólipos colorrectales (1 año) Diastasis dental Hiperhidrosis (1-2 meses)	Prediabetes SAHOS Cefalea Parestesias	544	1.8	Microadenoma de 6x8mm	Pendiente
7	F	51	Hipotiroidismo primario	3 puntos (moderado riesgo)	Bocio Ib (15 años)	Prediabetes Facies características pero estables	255	0.99	Adenoma derecho de 4 mm, con remodelamiento del piso selar	Pendiente
8	М	61	Sospecha acromegalia	4 puntos (moderado riesgo)	Diastasis dental (2 años) Hiperhidrosis (2 años)	Cambios faciales Cambios en talla de zapatos Cefalea Artralgias	396	0.508	Aracnoidocele selar, probable microadenoma de 3x2.4 mm	Pendiente

9	F	59	Cáncer papilar de tiroides No sospecha de acromegalia	4 puntos (riesgo moderado)	STC unilateral (5 años) Bocio 1 a previo a cirugía	Acrocordomas (3) HTA Sospecha SAHOS Enucleación ojo derecho por melanoma	579	1.04	Pendiente	Pendiente
10	M	38	Sospecha acromegalia	4 puntos (riesgo moderado)	Diastasis dental (5 años)	Cambios faciales, en anillos, zapatos, voz, sospecha SAHOS por macroglosia 9 meses de evolución, cefalea, artralgias, ginecomastia unilateral	1229	27.2	Lesión hipofisiaria parasagital derecha 10x12x10 mm que no invade seno cavernoso ni quiasma	Pendiente

F: femenino, M: masculino, HC: hormona de crecimiento

# Discusión

## Demografía de la población

En cuanto a la predominancia del sexo femenino en la muestra del estudio, es esperable debido a que en endocrinología se maneja frecuentemente patologías que presentan predominancia por dicho grupo. Además se ha descrito un fenómeno de mayor acceso a los servicios de salud y por ende mayor diagnóstico de enfermedades crónicas en la población femenina costarricense (96).

La investigación se realizó en los tres hospitales nacionales por lo que la población en su mayoría es originaria de San José, la provincia con mayor cantidad de habitantes (figura 2). Además, la distribución reciente de endocrinólogos en zonas periféricas también disminuye la proporción de la población periférica y rural que es referida a los hospitales centrales.

En cuanto a la categorización de la muestra según su IMC, un 76.0% de los pacientes se presentó con sobrepeso u obesidad, lo cual es una manifestación de la realidad costarricense (tabla 4). En 2014 en el Análisis de Situación de Salud, el Ministerio de Salud reportó una prevalencia de sobrepeso y obesidad de 36.1% y 26%, respectivamente. En mujeres de 45 a 64 años se encontró que la prevalencia para estas dos categorías en conjunto era de 77.3% (97), lo cual es aún más congruente con nuestros datos, en vista de que la mayoría de los sujetos del estudio eran mujeres adultas.

## Sospecha de acromegalia

En el estudio para desarrollo de software ACRODAT para la identificación de pacientes con facies de acromegalia, se describió una adecuada clasificación de pacientes con acromegalia por parte de los internistas y expertos (endocrinólogos y neurocirujanos) en 42.1% y 63.2% de los casos,

respectivamente. Al tomar en cuenta el grupo control y los pacientes con acromegalia, el porcentaje de acierto general por los internistas fue de 64.9% y de los expertos 72.1% (98); por lo que impresiona que en nuestro medio la sospecha de acromegalia por parte de los especialistas es comparable a estos datos. El VPP bajo obtenido es esperable al tratarse de una patología abordada por un grupo de especialistas entrenados para sospechar una enfermedad infrecuente a un umbral relativamente bajo. El VPN alto es acorde a la misma condición.

En la literatura se describe que menos de un 15% de los pacientes con acromegalia buscan atención médica debido a cambios en su apariencia física o por crecimiento de sus extremidades (99). En un estudio acerca de posibles explicaciones sobre el retraso de diagnóstico de la acromegalia y las dificultades en los últimos años para reducir este tiempo, se evaluó la impresión subjetiva de los pacientes acerca de su imagen corporal. En cuanto a la autopercepción de los pacientes con acromegalia se encontró un concepto de imagen negativa pero no una diferencia con respecto a pacientes con adenomas no funcionantes. La autopercepción de imagen negativa en los pacientes con acromegalia no tuvo relación con deterioro cognitivo, control bioquímico, ni remisión de la enfermedad; únicamente con depresión. Llamativamente, las mujeres con acromegalia mostraron una mejor puntuación en seguridad y autoconfianza que los hombres. Dichos autores proponen que posiblemente esto se deba a que la instauración de los cambios al ser lenta permite que el paciente se ajuste a su apariencia, y esta sería la razón por la cual su percepción de imagen corporal no se ve tan deteriorada (100).

Este fenómeno podría explicar la ausencia de reporte subjetivo de cambios faciales en las dos mujeres con acromegalia confirmada. La paciente 4, adulta mayor, si bien tenía facies características inclusive identificadas por sus familiares, negaba sentirse disconforme. La paciente 9 se encontraba en

control por antecedente de bocio operado y un carcinoma papilar de tiroides con enfermedad bioquímica persistente, pero al momento del tamizaje no tuvo sospecha clínica de acromegalia por parte del especialista; sin embargo, al comparar con fotografías antiguas en citas subsecuentes, sí se notaron sutiles diferencias faciales.

En el presente estudio, se documentó la presencia de macroadenoma en 4 de los pacientes con cambios faciales y acrales, lo cual indica una enfermedad avanzada. En contraste, en los 4 pacientes con documentación de microadenoma y/o aracnoidocele selar, 3 no presentaron cambios faciales y 2 no presentaron cambios acrales, pero presentaron al menos una de las características consignadas en el ACROSCORE, lo cual traduce una probable adecuada inclusión de pacientes para el estudio de acromegalia, aunque no tengan cambios fenotípicos severos (tabla 11).

En el artículo que introduce la herramienta ACROSCORE, los autores mencionan que los cambios faciales y acrales son un hallazgo específico y significativo en el caso de los adenomas somatotropos; sin embargo, al tratarse de una característica adquirida en una etapa avanzada de la enfermedad, estas particularidades del cuadro clínico de acromegalia fueron excluidas del ACROSCORE debido a que es una escala que busca identificar casos de forma temprana para optimizar los resultados obtenidos por el tratamiento (57). Sin embargo, se requiere de una mayor muestra de pacientes para afirmar esta posición en nuestra población de pacientes con acromegalia.

### Escala ACROSCORE

En cuanto a la mayor distribución de los pacientes en el grupo de riesgo moderado (ver tabla 4), esto se debe a que características del ACROSCORE como bocio (alta prevalencia en la consulta de Endocrinología) atribuían al

paciente 3 puntos en la escala, lo cual excluye al paciente de la categoría de bajo riesgo de forma automática.

También era esperable que la categoría de bajo riesgo estuviera compuesta exclusivamente por pacientes con variables que sumaran un único punto al riesgo (DM2, STC), lo cual explica la mayor prevalencia de DM2 en el grupo de bajo riesgo (ver tabla 5). La predominancia de IMC elevado en este grupo de riesgo se justifica al ser DM2 una patología frecuentemente asociada a sobrepeso y obesidad.

En la categoría de alto riesgo, que al igual puede englobar individuos con DM2 y por ende mayor riesgo de aumento en el IMC, también presentó mayor porcentaje de mujeres de más de 50 años (ver tabla 4), que como se describió en párrafos anteriores, constituyen uno de los subgrupos de la población costarricense con más problemas de sobrepeso, lo cual explicaría el mayor IMC en pacientes de alto riesgo en el ACROSOCRE.

En el artículo ACROSCORE se ilustró mediante curvas de Característica Operativa del Receptor (ROC) que a mayor cantidad de características asociadas, menor probabilidad de mal diagnosticar acromegalia (57). El presente trabajo también logra reconocer la correlación entre el puntaje en la escala y su categoría de riesgo con los niveles sanguíneos de IGF1 (ver figuras 4 y 5), lo cual traduce cómo al aplicar la escala es más probable encontrar la enfermedad cuando existe una mayor cantidad de características y sumatoria de puntos. No hay a la fecha, un estudio que haya sido publicado que valide esta información, o que permita compararla con los resultados obtenidos en otras poblaciones.

## Diabetes

Se ha descrito que la DM mal controlada es una de las causas de IGF1 disminuido (101,49). En esta investigación se excluyó a los pacientes mal

controlados, esto determinado según su HbA1C. También se ha descrito la relación entre disminución de IGF1 con sobrepeso y obesidad (102). El IGF1 tiende a disminuir una vez que el IMC sobrepasa 32.5 kg/m2, efecto más llamativo en mujeres. En IMC mayor a 40, por cada DE del IMC se ha visto una reducción 0.13 y 0.06 DE en mujeres y hombres, respectivamente (102). Dicha asociación puede ser una explicación de los menores niveles de IGF1 en el grupo de bajo riesgo (figura 4) donde se ubicaban los sujetos con mayor prevalencia de diabetes y obesidad, sin embargo, no se obtuvo una correlación significativa entre IGF1 e IMC.

## Síndrome de túnel carpal

El STC es una patología muy prevalente en la población general, con un pico de incidencia descrito después de los 50 años (103), cercano a la edad promedio de los individuos de esta investigación. También se ha descrito más frecuentemente en mujeres (104). Por estas razones (alta prevalencia en adultos y mujeres) era esperable encontrar que la mayoría de pacientes con STC presentara IGF1 dentro de los límites normales.

## Enfermedad tiroidea y bocio

También se ha descrito que los niveles de IGF1 se pueden reducir en el contexto de pacientes con hipertiroidismo(101), que puede estar asociado o no a bocio. En Costa Rica, el bocio endémico secundario a deficiencia de yodo se redujo luego de la introducción de sal yodada en la década de los 70 (105), por lo que los pacientes con bocio atendidos en la consulta de Endocrinología generalmente son aquellos con antecedente de hipotiroidismo sustituido con levotiroxina, enfermedad de Graves, así como también individuos con antecedente de cáncer diferenciado de tiroides que se manejan con dosis de levotiroxina mayores a las sustitutivas. Si bien los niveles de hormonas tiroideas libres eran normales en estos escenarios, algunos pacientes presentaban TSH suprimida, lo cual podría incidir en el menor valor de IGF1 en pacientes con bocio (ver tabla 7).

## Hiperhidrosis

Si bien el dato de hiperhidrosis se recopiló por historia clínica, y puede ser una manifestación subjetiva lo cual podría limitar su confiabilidad, fue de las características clínicas más frecuentes en el grupo de alto riesgo en el ACROSCORE (tablas 5 y 6) y se asoció a un mayor valor de IGF1 (tabla 7), así como un OR significativamente mayor para el riesgo de acromegalia (tabla 8). Además, fue un hallazgo en una de las pacientes diagnosticadas con acromegalia en las cuales no se contaba con sospecha de la enfermedad (ver caso 5, tabla 11). Por lo tanto, parece ser beneficioso evaluar a los pacientes de la consulta externa de Endocrinología por este síntoma y tamizarlos por acromegalia, reconociendo que es una característica que cataloga al paciente automáticamente como de riesgo moderado. No se encontró en la literatura algún estudio que contemplara el rendimiento del tamizaje por acromegalia en pacientes con hiperhidrosis.

En un estudio acerca de la tasa de sudoración en acromegalia se confirmó una mayor sudoración en los pacientes con acromegalia en comparación con el grupo control, pero no se encontró correlación entre la tasa de sudoración, los niveles de IGF1 y el estado de actividad de la enfermedad. Inclusive, se documentó que luego de un período prolongado de hipersecreción sostenida de HC, se inducen cambios irreversibles en la función de la glándula sudorípara (106); por lo que se podría inferir que la hiperhidrosis es un dato clínico que contribuye a la sospecha de acromegalia, pero no es de mayor utilidad en el seguimiento de los casos documentados, ni tampoco guarda relación con la severidad de la hipersecreción hormonal. Por lo tanto, la correlación entre la presencia de hiperhidrosis y mayor IGF1 en la presente investigación parece atribuible a los casos de pacientes con diagnóstico confirmado de acromegalia.

## Diastasis dental

No se encontró ninguna investigación que correlacionara la diastasis dental con el nivel de actividad de la enfermedad ni tampoco con niveles de IGF1. Sin embargo, dentro de los cambios esperables a nivel de la cavidad oral en los pacientes con acromegalia, Hermann et al, describen una correlación entre la medida de la sobremordida con el tiempo de evolución de la enfermedad, pero no con la actividad de la enfermedad (107). También se ha documentado por medio de estudios en animales que los cambios a nivel de la mordida se detienen una vez controlado el exceso hormonal, sin reversibilidad (108). Esto permite afirmar que el tratamiento temprano de estos pacientes podría reducir el grado de alteración morfológica craneofacial. Sería por lo tanto interesante investigar si la medida de la sobremordida en los pacientes tamizados por acromegalia resultaría de mayor utilidad que la diastasis dental. Consecuentemente, en el presente estudio la diastasis dental y su asociación con valores mayores de IGF1 parece atribuible a las características de los pacientes diagnosticados con acromegalia.

En esta investigación, en los pacientes con alto riesgo según el ACROSCORE la diastasis dental fue una manifestación frecuente (tablas 5 y 6), y además correlacionó con un valor de IGF1 más alto (tabla 7), un OR de acromegalia significativamente mayor (tabla 8), así como una correlación lineal negativa entre el tiempo de evolución de la diastasis dental y el puntaje de ACROSCORE, lo cual indica que parece pertinente evaluar por acromegalia a los pacientes de la consulta de Endocrinología con diastasis dental, particularmente a aquellos que tienen poco tiempo de evolución de este signo.

## Poliposis colorrectal

Al momento de conclusión del estudio, sólo 1 paciente de 55 años con acromegalia presentaba poliposis colorrectal de un año de evolución confirmada por estudios endoscópicos e histológicos (ver paciente 6, tabla 11); sin embargo, es poco frecuente encontrar pacientes menores de 50 años

con el antecedente de estudios por patología colorrectal, ya que las guías de tamizaje de cáncer actualmente recomiendan iniciar estudios en personas con un riesgo promedio a los 50 años (109). Es posible que al utilizar esta herramienta en otro tipo de consulta como medicina general o especialidades que tratan comorbilidades asociadas a la acromegalia, se obtenga una diferente distribución de las categorías de riesgo en los pacientes acromegálicos; por ejemplo, una mayor representación de pacientes con pólipos colorrectales en una consulta de proctología o gastroenterología o mayor proporción de STC en ortopedia y cirugía plástica.

Luego del análisis de las 6 variables incluidas en el ACROSCORE en la consulta de Endocrinología, la hiperhidrosis y la diastasis dental (particularmente de poco tiempo de evolución), parecen tener mayor valor para la estimación del riesgo de acromegalia, tal como lo reflejan los OR respectivos (ver tabla 8).

# Otras características epidemiológicas y clínicas

La media de edad de los pacientes diagnosticados con acromegalia en diferentes estudios suele encontrarse entre los 40 y 50 años (3,110), por lo que en la presente muestra la edad de diagnóstico fue levemente mayor en comparación con la literatura internacional. Se requiere de un estudio de mayor escala para aclarar las características epidemiológicas de los pacientes acromegálicos en el territorio costarricense, pero los pocos casos diagnosticados en los 18 meses de la investigación podría sugerir que la edad de diagnóstico o de consulta por la enfermedad podría ser mayor que en otros centros especializados, lo cual traduciría un retraso mayor al esperado en el diagnóstico pese a la mejoría en los estudios de imágenes y mayor conocimiento acerca de la enfermedad entre la comunidad médica.

Los pacientes con acromegalia presentaron prediabetes en la mitad de los casos. En la literatura se describe una prevalencia de esta condición en 26.0 a 39.4% de los pacientes con acromegalia, y diabetes de 27.3 hasta 52.5%

(111,112,24). En el presente trabajo ninguno de los pacientes con acromegalia presentó el diagnóstico de diabetes al momento de valoración por acromegalia. Esto podría deberse al tamaño de la muestra y a la exclusión de pacientes con diabetes mal controlada para disminuir los sesgos de un falso negativo de IGF1, lo que pudo haber evitado el ingreso de pacientes diabéticos con acromegalia al estudio.

En el estudio que derivó en la formulación de la herramienta ACROSCORE, se asignó el puntaje a las características pertinentes para la determinación del riesgo según la prevalencia e incidencia en la población general (57). En el presente estudio, únicamente se notó un mayor OR de presentar acromegalia en pacientes con hiperhidrosis y con diastasis dental (ver tabla 8). La DM2 se comportó más bien como factor protector, sin embargo, esto se debe al sesgo generado por la exclusión de pacientes mal controlados de su DM y al tamaño de la muestra. El STC sólo estuvo presente en 1 paciente con acromegalia, sin embargo, dicha entidad podría estar subdiagnosticada, particularmente en los pacientes con artralgias y cambios en la talla de anillos.

En el presente grupo de pacientes diagnosticados con acromegalia, de confirmarse SAHOS en los 5 pacientes restantes, la frecuencia de dicha comorbilidad estaría acorde con los hallazgos de otros autores en cuanto a la frecuencia de este trastorno respiratorio. Por ahora, la limitante del diagnóstico de forma temprana de SAHOS en los pacientes con acromegalia en nuestro medio pareciera ser el acceso oportuno a una prueba de polisomnografía. En varios estudios se ha investigado la prevalencia de SAHOS en los pacientes acromegálicos. Van Haute et al, publicaron una prevalencia de 87.5% de apneas durante el sueño. La prevalencia del síndrome como tal fue de 52.4%, con un índice de apnea-hipopnea mayor en pacientes añosos, de mayor circunferencia abdominal e IMC (27). En otra publicación acerca de pacientes con acromegalia referidos para estudios por apnea del sueño, se confirmó el diagnóstico en 93%, sin evidencia de mayor

enfermedad bioquímica en comparación con pacientes sin SAHOS. Dichos individuos asociaron con mayor frecuencia HTA, y quienes tenían apneas de origen central (30%) sí asociaron una mayor secreción de HC (113). Por lo tanto, resulta prudente estudiar por SAHOS al diagnóstico de acromegalia al menos en los pacientes que presentan factores de riesgo para esta complicación.

# Hormona de crecimiento y prolactina

En el presente estudio, un 20% de los pacientes (ambos masculinos), presentó hiperprolactinemia leve. En la literatura se ha descrito cosecreción de esta hormona por los adenomas somatotropos hasta una tercera parte de los adenomas somatotropos, sin preferencia por ningún sexo (114,115); por lo que la frecuencia en este grupo pareciera acorde a otras publicaciones.

Es del conocimiento de los Servicios de Endocrinología el hallazgo de acromegalia en pacientes sin características anotadas en el ACROSCORE, por lo que no se pudo incluir a estos individuos en el análisis para este proyecto de investigación. El caso más reciente documentado durante el periodo de este estudio, es el de una mujer de 43 años en control en el HM por hiperprolactinemia de más de 14 años de evolución, con adecuada respuesta de la hiperprolactinemia a agonistas dopaminérgicos, pero no así del prolactinoma; por lo que se decidió valorar el resto de la función hipofisiaria, con lo que se documentó un IGF1 1.4 veces el límite superior normal, y una CTOG sin supresión de la HC. La mayor parte de los casos que asocian hipersecreción de HC y PRL se deben a adenomas de composición mixta, originados de células somatotropas y lactotropas. Existe un segundo tipo de histología que explica 8-10% de estos casos que consiste en una agregación de células mamosomatotropas que cosecretan ambas hormonas (116), sin embargo, estos dos tipos suelen presentarse inicialmente como casos de acromegalia. Un tercer tipo de histología, descrita únicamente en reportes de casos, consiste en adenomas de células primitivas acidofílicas con secreción dual de una sola célula, típicamente con manifestación inicial de hiperprolactinemia que luego desarrolla acromegalia (117). Debido a este fenómeno se recomienda tamizar a todos los casos de prolactinomas recién diagnosticados con IGF1 (118), pero aún no existen recomendaciones en cuanto al seguimiento de estos casos. Se estima que 4% de los prolactinomas pueden desarrollar acromegalia hasta 20 años después, por lo que debe considerarse realizar determinación de IGF1 de forma periódica (119).

## Falsos positivos de IGF-1

Finalmente, se encontró una incidencia de falsos positivos con IGF1 alto en 43.8% de los casos. Ninguno de estos sujetos presentaba embarazo, ni se encontraba en la adolescencia. Sin embargo se documentó que 71.4% tenía algún antecedente de patología tiroidea, pero sólo un caso manifestaba TSH discretamente suprimido, por lo que el hipertiroidismo no explicaría la elevación de IGF1 en la mayoría de los casos, como está descrito en la literatura (101).

Los pacientes con falsos positivos se encontraron en promedio  $1.30 \pm 0.24$  VSLN lo cual concuerda con la literatura, pues se ha descrito que en este escenario el IGF1 suele encontrarse 1.05 a 1.5 VSLN (120).

El comportamiento de los casos con bioquímica discordante es controversial. Hasta un 18% de los pacientes con acromegalia sin tratamiento podrían presentar una caída de HC por debajo de 0.4 ng/ml (121), y este porcentaje asciende a 35% en pacientes post tratamiento con enfermedad activa. No se ha encontrado relación con el tamaño tumoral (54). Se ha sugerido que el aumento de este tipo de casos en el tiempo se debe a la falta de ajuste en los intervalos de referencia de los ensayos de laboratorio (54), particularmente cuando se utiliza el corte de HC por debajo de 1 ng/ml. Hay autores que describen la evolución de pacientes con IGF1 alto y supresión de HC normal por muchos años, y no se observa el desarrollo del cuadro clínico de

acromegalia, ni de lesiones hipofisiarias, por lo que sugieren que en caso de no existir una sospecha clínica de la enfermedad, se podría tomar un valor de corte de HC en 1 ng/ml (122). En casos en que existan estas discrepancias y sospecha clínica de acromegalia se podría descartar la enfermedad con pruebas bioquímicas repetidas en el tiempo, imágenes por RMN y evolución a largo plazo (123).

# Utilidad del ACROSCORE en la consulta de Endocrinología

El ACROSCORE se formuló a partir de una comparación entre grupos de pacientes con adenomas hipofisiarios y la presencia o no de hipersecreción de HC, por lo que la validación que oriente a su utilidad en la consulta de Endocrinología aún se encuentra pendiente. En esta muestra se documentó una correlación entre los niveles de IGF1 expresados como VSLN y el puntaje de riesgo de acromegalia según el ACROSCORE, es decir, aquellos sujetos categorizados como de alto riesgo, presentaron en promedio un mayor valor de IGF1.

En ausencia de la aplicación de esta escala en la consulta de Endocrinología, 80% de los pacientes hubiesen sido diagnosticados. Por lo tanto, se podría discutir que en la consulta de Endocrinología el ACROSCORE puede apoyar la sospecha diagnóstica, pero no suplantar la experiencia del endocrinólogo. Sin embargo, el 20% de los casos encontrados fueron estudiados en ausencia de sospecha de acromegalia (ver casos 5 y 9 de tabla 11), lo cual representó un 1.3% de los pacientes incluidos en el estudio que hubiesen permanecido sin ser diagnosticados de no haber sido tamizados luego de evaluárseles con el ACROSCORE. Debido a esto, se concluye que el uso del ACROSCORE en la consulta de Endocrinología podría detectar al menos 1 caso de acromegalia no sospechado por cada 80 personas tamizadas.

## Tamizaje universal de acromegalia

En 1968, Wilson y Jungner publicaron los criterios de tamizaje universal en salud pública. Dichos criterios enumeran que la enfermedad por la cual se plantea tamizar debe ser una condición en la que se conozca la historia natural y el pronóstico, debe consistir en un problema de salud importante, tener una etapa de enfermedad temprana o latente detectable, contar con una prueba diagnóstica con rendimiento adecuado, tener tratamiento accesible que cuente con un protocolo de manejo establecido y además, la búsqueda de casos debe ser un proceso continuo (124).

En el presente trabajo se encontró una frecuencia de acromegalia de 6.3% en los pacientes valorados con ACROSCORE, y de 1.3% cuando se excluyeron aquellos casos referidos por sospecha de acromegalia. Por lo tanto, se establece que la acromegalia cumple los criterios requeridos para iniciar un tamizaje universal con el ACROSCORE en todos los pacientes de la consulta de Endocrinología, y en el caso de ser clasificados como riesgo moderado o alto, proceder con la medición plasmática de IGF1.

## Limitaciones y fortalezas del estudio

Debido a la naturaleza retrospectiva de la investigación, algunas de las limitaciones del estudio fueron la ausencia de ciertos datos demográficos, dificultad para la revisión de expedientes a fin de valorar la evolución de los pacientes y los estudios complementarios. También se encontró una amplia heterogeneidad en la forma de anotación de información clínica en los expedientes.

El hecho de incluir los tres hospitales nacionales permitió la caracterización de un subgrupo de pacientes atendidos en una consulta especializada de Endocrinología, y se comprobaron algunos de los problemas de salud pública como el sobrepeso y la obesidad.

Los resultados de esta investigación son aplicables en un subgrupo de población de la consulta externa muy específico. No se debe olvidar que el ACROSCORE fue formulado en el contexto de una comparación entre pacientes con adenomas hipofisiarios no funcionantes y adenomas somatotropos por lo que aún queda pendiente valorar el rendimiento de la herramienta en este contexto y a una mayor escala. En comparación con otros grupos a los que se les aplique la evaluación, el uso del ACROSCORE en la consulta de Endocrinología podría tener diferencias importantes en cuanto a los resultados encontrados en la categorización del riesgo de los pacientes con acromegalia. Un ajuste en el puntaje obtenido según la prevalencia de las variables incluidas en el ACROSCORE en los pacientes de Endocrinología podría mejorar el valor predictivo de la escala a fin de mejorar la aplicación del tamizaje mediante IGF1.

En la presente investigación se caracterizó a la mayoría de los pacientes diagnosticados con acromegalia en el período del estudio. Se corroboró la adecuada sospecha clínica del especialista, inclusive en ausencia de cambios faciales y acrales característicos de acromegalia.

Por ahora, es el primer estudio que describe el tamizaje mediante el ACROSCORE en una consulta especializada de Endocrinología. Esta herramienta permitió definir la frecuencia de casos de acromegalia no sospechada en esta consulta, lo cual llevó a la recomendación del ACROSCORE como herramienta de tamizaje universal.

# **Conclusiones**

En una consulta de endocrinología,

- 1. La mayor parte de los individuos evaluados con la escala ACROSCORE se catalogarán como de moderado riesgo de padecer acromegalia.
- 2. Pacientes con riesgo moderado y alto de ACROSCORE presentan mayor riesgo de acromegalia.
- 3. Al excluir a pacientes mal controlados, la DM2 se comporta como un factor protector para el riesgo de ser diagnosticado con acromegalia.
- 4. La hiperhidrosis y la diastasis dental poseen mayor valor en la estimación del riesgo de acromegalia que las otras características del ACROSCORE.
- 5. Un menor tiempo de evolución de diastasis dental correlaciona con mayor riesgo de presentar un IGF1 elevado.
- 6. La mayoría de los casos de acromegalia se relacionaron con un macroadenoma de hipófisis en los estudios por imágenes.
- 7. El promedio de edad de diagnóstico de acromegalia en Costa Rica podría ser a una edad discretamente mayor al de otros centros.
- 8. La interpretación del IGF1 y de la HC en la CTOG se debe hacer en el contexto clínico del paciente, tomando en cuenta los factores que podrían alterar sus valores.
- 9. El ACROSCORE es una herramienta que contribuye en la divulgación de conciencia en cuanto a la sospecha clínica de acromegalia, y debe ser validada en otros grupos para su uso difundido en el tamizaje de acromegalia.
- 10. Se encontró acromegalia no sospechada en un 1.3% de los casos tamizados con IGF1 luego de ser valorados con el ACROSCORE.

## Recomendaciones

- Es conveniente protocolizar el ingreso de información de pacientes con sospecha o confirmación de acromegalia a una base de datos de forma prospectiva.
- 2. Se debe continuar con los esfuerzos por difundir información acerca de los signos, síntomas y comorbilidades asociadas a la acromegalia entre los médicos generales y especialistas afines, así como fortalecer el sistema de referencia al Servicio de Endocrinología para el estudio de pacientes con sospecha clínica de esta enfermedad.
- 3. Es imperativo optimizar el tiempo de realización de estudios diagnósticos y complementarios de los pacientes con sospecha o diagnóstico de acromegalia.
- 4. En pacientes con resultados discordantes entre IGF1 y CTOG se recomienda el seguimiento bioquímico y, de considerarse prudente, mediante estudios por imágenes, particularmente en aquellos en que persiste la sospecha clínica.
- 5. Es prudente valorar el IGF1 de forma periódica en los pacientes con hiperprolactinemia and un riesgo no despreciable de desarollar hipersecreción de HC a largo plazo.
- 6. La hiperhidrosis y diastasis dental son manifestaciones clínicas que aportan mayor riesgo de acromegalia en los pacientes valorados con el ACROSCORE, por lo que se recomienda prestar mayor atención a dichas características físicas en los pacientes de la consulta externa.
- 7. En el contexto de la consulta de Endocrinología, se recomienda tamizar a todos los pacientes con el ACROSCORE, y proceder a la determinación de IGF1en los casos de riesgo moderado y alto.
- 8. Se debe validar el ACROSCORE en el contexto de pacientes con adenomas hipofisiarios.

## Bibliografía

- 1. Capatina C, Wass JAH. Acromegaly. J Endocrinol. 2015;226(2):T141-60.
- 2. Herder WW. Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886). Pituitary. 2009;12(3):236-44.
- 3. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA BV& HA. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. Medicine (Baltimore). 1994;73:233–240.
- 4. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: A community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72(3):377-82.
- 5. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(3):432-5.
- 6. Chen Ku CH. Guías para el diagnóstico y tratamiento de acromegalia, prolactinomas y enfermedad de Cushing. Acta méd costarric [Internet]. 2004;46(1):25–36. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S0001-60022004000500006&lng=en
- 7. Hernández-Durán S, Obando-Valverde A EMM. Biochemical Remission of Acromegalic Patients Who Underwent Endoscopic Surgery. 2015;(506):44-54.
- 8. Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gaztambide 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(4):439-46.
- 9. Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB.

- Clinical review: Diagnosis and management of pituitary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(5):3089-99.
- 10. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. Nat Rev Cancer. 2002;2(11):836-49.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP.
   Mortality in acromegaly: A metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(1):61-7.
- 12. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. Eur J Endocrinol. 2008;159(2):89-95.
- 13. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest. 2009;119(11):3189-202.
- 14. Cain JW, Miljic D, Popovic V, Korbonits M. Role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein in familial isolated pituitary adenoma. Expert Rev Endocrinol Metab. 2010;5(5):681-95.
- 15. Li Y, Zhou L-P, Ma P, Sui C-G, Meng F-D, Tian X, et al. Relationship of PTTG expression with tumor invasiveness and microvessel density of pituitary adenomas: a meta-analysis. Genet Test Mol Biomarkers [Internet]. 2014;18(4):279-85. Available from: http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/gtmb.2013.0447%5Cnp apers3://publication/doi/10.1089/gtmb.2013.0447
- 16. Boikos SA, Stratakis CA. Molecular genetics of the cAMP-dependent protein kinase pathway and of sporadic pituitary tumorigenesis. Hum Mol Genet. 2007;16(R1):80-7.
- 17. Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustrat F, Raverot V, Sassolas G. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: A review 30 years after GHRH discovery. Ann Endocrinol (Paris). 2012;73(6):497-502.
- 18. Sarkar S, Chacko AG, Chacko G. An analysis of granulation patterns, MIB-1 proliferation indices and p53 expression in 101 patients with acromegaly. Acta Neurochir (Wien). 2014;156(12):2221-30.
- 19. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK.

- Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 1994;41(1):95-102.
- 20. Fedrizzi D, Czepielewski MA. Cardiovascular disturbances in acromegaly. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52(9):1416-29.
- 21. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. Vol. 25, Endocrine Reviews. 2004. p. 102–52.
- 22. Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice F Lo, et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: An appraisal. Int J Cardiol [Internet]. 2013;167(5):1712-8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.109
- 23. Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, Rossi G, Gavioli S, Di Bello V, et al. Risk Factors for Development of Coronary Heart Disease in Patients with Acromegaly: A Five-Year Prospective Study. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2007;92(11):4271-7. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2007-1213
- 24. Dreval A V., Trigolosova I V., Misnikova I V., Kovalyova YA, Tishenina RS, Barsukov IA, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with acromegaly. Endocr Connect [Internet]. 2014;3(2):93-8. Available from: http://www.endocrineconnections.com/cgi/doi/10.1530/EC-14-0021
- 25. 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(11):875-84.
- 26. Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong D, Burke P, Ligueros-Saylan M, Mudaliar S. Hyperglycemia associated with pasireotide: Results from a mechanistic study in healthy volunteers. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(8):3446-53.

- 27. van Haute FRB, Taboada GF, Correa LL, Lima GAB, Fontes R, Riello AP, et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. Eur J Endocrinol [Internet]. 2008;158(4):459–65. Available from: http://www.eje-online.org/cgi/doi/10.1530/EJE-07-0753
- 28. Miller A, Doll H, David J, Wass J. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. Eur J Endocrinol. 2008;158(5):587-93.
- 29. Kropf LL, Madeira M, Neto LV, Roberto Gadelha M, De Farias MLF. Functional evaluation of the joints in acromegalic patients and associated factors. Clin Rheumatol. 2013;32(7):991-8.
- 30. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R, et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: A meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(2):384-94.
- 31. Kaji H, Sugimoto T, Nakaoka D, Okimura Y, Abe H, Chihara K. Bone metabolism and body composition in Japanese patients with active acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55(2):175-81.
- 32. Jalava T, Sarna S, Pylkkänen L, Mawer B, Kanis JA, Selby P, et al. Association Between Vertebral Fracture and Increased Mortality in Osteoporotic Patients. J Bone Miner Res. 2003;18(7):1254-60.
- 33. Cauley JA, Hochberg MC, Lui L-Y, Palermo L, Ensrud KE, Hillier TA, et al. Long-term risk of incident vertebral fractures. JAMA. 2007;298(23):2761-7.
- 34. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall M, Shen W, Cooper C, et al. Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women With Low BMD With or Without Prevelant Vertebral Fractures. J Bone Miner Res. 2000;15(7):1384-92.
- 35. Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J, et al. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in

- acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(9):3417-24.
- 36. Renehan AG, O'Connell J, O'Halloran D, Shanahan F, Potten CS, O'Dwyer ST, et al. Acromegaly and Colorectal Cancer: A Comprehensive Review of Epidemiology, Biological Mechanisms, and Clinical Implications. Horm Metab Res. 2003;35(11–12):712–25.
- 37. Renehan AG, O'Dwyer ST, Shalet SM. Screening colonoscopy for acromegaly in perspective. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55(6):731-3.
- 38. 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(1):21-8.
- 39. 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(2).
- 40. Webb SM, Casaneuva F, Wass JAH. Oncological complications of excess GH in acromegaly. Pituitary. 2002;5(1):21-5.
- 41. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical "cure." Eur J Endocrinol. 2005;152(3):379-87.
- 42. Webb SM, Badia X. Quality of Life in Acromegaly. Neuroendocrinology. 2016;103(1):106-11.
- 43. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. The quality of life in acromegaly. J Endocrinol Invest. 2003;26(8 Suppl):35-8.
- 44. Le Roith D, Scavo L, Butler a. What is the role of circulating IGF-I? Trends Endocrinol Metab. 2001;12(2):48-52.
- 45. Giustina A. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2000;85(2):526-9. Available from: http://jcem.endojournals.org/cgi/doi/10.1210/jc.85.2.526
- 46. Barkan AL, Kelch RP. Plasma Insulin-Like Growth Factor-I / Somatomedin-C in Hormone Hypersecretion \*. 1988;67(1):69-73.

- 47. Katznelson L, Jr EL. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J ... [Internet]. 2014;99(November 2014):jc.2014-2700.

  Available from: http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2014-2700
- 48. Pokrajac A, Wark G, Ellis AR, Wear J, Wieringa GE, Trainer PJ. Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67(1):65-70.
- 49. Freda PU. Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. Growth Horm IGF Res. 2003;13(4):171-84.
- 50. Dimaraki E V, Jaffe CA, Mott-friberg RDE, Chandler WF, Barkan AL, Medicine I, et al. Acromegaly with Apparently Normal GH Secretion: Implications for Diagnosis and Follow-Up. 2015;87(August):3537-42.
- 51. Dobrashian RD, O'Halloran DJ, Hunt A, Beardwell CG, Shalet SM. Relationships between insulin-like growth factor-1 levels and growth hormone concentrations during diurnal profiles and following oral glucose in acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 1993;38(6):589-93.
- 52. Losa M, Von Werder K. Pathophysiology and clinical aspects of the ectopic GH-releasing hormone syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 1997;47(2):123-35. Available from: http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.2311048.x
- 53. Igarashi-Migitaka J, Yamada S, Hara M, Sano T, Ozawa Y, Ohtani-Kaneko R, et al. Gene expression study of thyrotropin releasing hormone (TRH) receptor using RT-PCR: relationship to clinical and immunohistochemical phenotypes in a series of human pituitary adenomas. Endocr J. 2003;50(4):459-67.
- 54. Butz LB, Sullivan SE, Chandler WF, Barkan AL. "Micromegaly": an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. Pituitary. 2016;19(6):547-51.
- 55. Freda PU. Monitoring of acromegaly: What should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? Clin Endocrinol (Oxf).

- 2009;71(2):166-70.
- 56. Zoicas, F.; Kleindienst, A.; Mayr, B; Buchfelder, M.; Megele, R.; Schöfl C. Screening for Acromegaly in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: A Prospective Study (ACROCARP). Horm Metab Res. 2016;48(7):452-6.
- 57. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M, Melmed S, Prencipe N, Floriani I, et al. ACROSCORE: A new and simple tool for the diagnosis of acromegaly, a rare and underdiagnosed disease. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2016;pii: hcw00(11):380-5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26873451
- 58. Schneider HJ, Kosilek RP, G??nther M, Roemmler J, Stalla GK, Sievers C, et al. A novel approach to the detection of acromegaly: Accuracy of diagnosis by automatic face classification. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):2074-80.
- 59. Danilowicz K, Day PF, Manavela MP, Herrera CJ, Deheza ML, Isaac G, et al. Implementing a screening program for acromegaly in Latin America: necessity versus feasibility. Pituitary. 2016;19(4):370-4.
- 60. Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11):4973-8.
- 61. Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T, Miyamoto T. Comparison of Growth Hormone-producing and Non-Growth Hormone-producing Pituitary Adenomas: Imaging Characteristics and Pathologic Correlation. Radiology [Internet]. 2003;228(2):533-8. Available from: http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2282020695
- 62. Merza Z. Modern treatment of acromegaly. 2003;189-95.
- 63. Trainer, P. J., Drake, W., Katznelson, L. FP. Treatment of acromegalia with growth hormone receptor antagonist Pegvisomant. N Engl J Med. 2000;(342):1171-7.
- 64. Schöfl C, Franz H, Grussendorf M, Honegger J, Jaursch-Hancke C, Mayr B, et al. Long-term outcome in patients with acromegaly: Analysis of

- 1344 patients from the German Acromegaly Register. Eur J Endocrinol. 2013;168(1):39-47.
- 65. Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1998;83(11):3808-16. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9814451
- 66. Jane JA, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: Remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(9):2732-40.
- 67. Sun H, Brzana J, Yedinak C, Gultekin S, Delashaw J, Fleseriu M. Factors associated with biochemical remission after open transsphenoidal surgery for acromegaly. J Neurol Surgery, Part B Skull Base Conf 23rd Annu Meet North Am Skull Base Soc Miami, FL United States Conf Start [Internet]. 2013;74. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fu lltext&D=emed11&AN=71703972 http://sfx.scholarsportal.info/uhn?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1055%2Fs-0033-1336242&issn=2193-634X&isbn=&volume=74&issue=&spage=no+pagination&pages=no+paginati
- 68. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB WC. Transsphenoidal Microsurgery for Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas: Initial Outcome and Long-Term Results. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(10):3411-8.
- 69. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhawad M, Moir S, Khan F, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(3):1040-

50.

- 70. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. Vol. 119, Journal of Clinical Investigation. 2009. p. 3189–202.
- 71. Karavitaki N, Turner HE, Adams CBT, Cudlip S, Byrne J V., Fazal-Sanderson V, et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;68(6):970-5.
- 72. Katznelson L. Approach to the patient with persistent acromegaly after pituitary surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(9):4114-23.
- 73. Tabaee A, Anand VK, Barrón Y, Hiltzik DH, Brown SM, Kacker A, et al. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg [Internet]. 2009;111(3):545–54. Available from: http://thejns.org/doi/10.3171/2007.12.17635
- 74. Swearingen B, Fred G. Barker I, Katznelson L, Biller BMK, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-Term Mortality after Transsphenoidal Surgery and Adjunctive Therapy for Acromegalyl. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2011;83(10):3419-26. Available from: http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jcem.83.10.5222
- 75. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: A structured review and meta-analysis. Pituitary. 2012;15(1):71–83.
- 76. 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(3):791-9.
- 77. Freda PU, Katznelson L, Van Der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: A meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(8):4465-73.
- 78. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(8):2957-68.
- 79. Alexopoulou O, Abrams P, Verhelst J, Poppe K, Velkeniers B, Abs R, et

- al. Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR. Eur J Endocrinol. 2004;151(3):317-24.
- 80. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Metaanalysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. PLoS One. 2012;7(5).
- 81. Mazziotti G, Giustina A. Effects of lanreotide SR and Autogel on tumor mass in patients with acromegaly: A systematic review. Pituitary. 2010;13(1):60-7.
- 82. Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. Endocr Rev. 2011;32(2):247-71.
- 83. Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, et al. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67(2):282-9.
- 84. Larkin S, Reddy R, Karavitaki N, Cudlip S, Wass J, Ansorge O. Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naïve patients with somatotroph adenomas. Eur J Endocrinol. 2013;168(4):491-9.
- 85. Barkan A, Bronstein MD, Bruno OD, Cob A, Espinosa-de-los-Monteros AL, Gadelha MR, et al. Management of acromegaly in Latin America: Expert panel recommendations. Pituitary. 2010;13(2):168-75.
- 86. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. Pituitary. 2017;20(1):10-21.
- 87. Howlett TA, Willis D, Walker G, Wass JAH, Trainer PJ. Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: Responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. Clin Endocrinol (Oxf). 2013;79(5):689-99.
- 88. Neggers SJCMM, de Herder WW, Janssen JAMJL, Feelders RA, van der Lely AJ. Combined treatment for acromegaly with long-acting

- somatostatin analogs and pegvisomant: Long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients. Eur J Endocrinol. 2009;160(4):529–33.
- 89. Mazziotti 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(5):1500-8.
- 90. Higham CE, Chung TT, Lawrance J, Drake WM, Trainer PJ. Long-term experience of pegvisomant therapy as a treatment for acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71(1):86-91.
- 91. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. Lancet (London, England) [Internet]. 2001;358(9295):1754-9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11734231
- 92. Feelders RA, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Janssen JAMJL, Uitterlinden P, Hofland LJ, et al. Postoperative evaluation of patients with acromegaly: Clinical significance and timing of oral glucose tolerance testing and measurement of (free) insulin-like growth factor I, acid-labile subunit, and growth hormone-binding protein levels. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(12):6480-9.
- 93. Karavitaki N, Fernandez A, Fazal-Sanderson V, Wass JA. The value of the oral glucose tolerance test, random serum growth hormone and mean growth hormone levels in assessing the postoperative outcome of patients with acromegaly. Clin Endocrinol [Internet]. 2009;71(6):840–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19320648
- 94. Krieger MD, Couldwell WT, Weiss MH. Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery. J Neurosurg [Internet]. 2003;98(4):719-24. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691394
- 95. Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The Utility of Oral Glucose Tolerance Testing for Diagnosis and Assessment of Treatment

- Outcomes in 166 Patients with Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2009;94(2):523-7. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2008-1371
- 96. Morice, A; Achío M. Tendencias, costos y desafíos para la atención de las enfermedades crónicas en Costa Rica. Rev Cienc Adm Financ Segur Soc [Internet]. 2003;11(1):18–34. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1409-12591999000100006
- 97. Trejos ME. Análisis de Situación de Salud Costa Rica 2014. Minist Salud. 2014;1–193.
- 98. Kosilek RP, Frohner R, Würtz RP, Berr CM, Schopohl J, Reincke M, et al. Diagnostic use of facial image analysis software in endocrine and genetic disorders: Review, current results and future perspectives. Eur J Endocrinol. 2015;173(4):M39-44.
- 99. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. Pituitary. 2017;20(1):22-32.
- 100. Dimopoulou C, Leistner SM, Ising M, Schneider HJ, Schopohl J, Rutz S, et al. Body Image Perception in Acromegaly Is Not Associated with Objective Acromegalic Changes but Depends on Depressive Symptoms. Neuroendocrinology. 2017;105(2):115–22.
- 101. Kannan S, Kennedy L. Diagnosis of acromegaly: state of the art. Expert Opin Med Diagn [Internet]. 2013;7(5):443-53. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17530059.2013.82018
- 102. Schneider HJ, Saller B, Klotsche J, März W, Erwa W, Wittchen HU, et al. Opposite associations of age-dependent insulin-like growth factor-I standard deviation scores with nutritional state in normal weight and obese subjects. Eur J Endocrinol. 2006;154(5):699-706.
- 103. P Bland JD. Clinical surveillance of carpal tunnel syndrome in two areas of the United Kingdom. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74:1674-

9.

- 104. Middleton SD, Anakwe RE. Carpal tunnel syndrome. Bmj [Internet]. 2014;349(nov06 1):g6437-g6437. Available from: http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.g6437
- 105. Flores, Miguel; López, María; Santisteban, Inés; Céspedes C. EPIDEMIOLOGIA DEL BOCIO ENDEMICO EN COSTA RICA. Bol Sanit Panam. 1981;91(6):531-9.
- 106. Sneppen SB, Main KM, Juul A, Pedersen LM, Kristensen LO, Skakkebaek NE, et al. Sweat secretion rates in growth hormone disorders. Clin Endocrinol (Oxf). 2000;53(5):601-8.
- 107. Herrmann BL, Mortsch F, Berg C, Weischer T, Mohr C, Mann K. Acromegaly: A Cross-Sectional Analysis of the Oral and Maxillofacial Pathologies. Exp Clin Endocrinol Diabetes [Internet]. 2010;119(1):9-14. Available from: http://www.thiemeconnect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0030-1255020
- 108. Iikubo M, Kobayashi A, Kojima I, Ikeda H, Sakamoto M, Sasano T. Excessive lateral dental arch expansion in experimentally developed acromegaly-like rats. Arch Oral Biol. 2008;53(10):924-7.
- 109. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol. 2017;112(7):1016-30.
- 110. Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen L, Laurberg P, Pedersen L, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: A nationwide cohort study. Eur J Endocrinol. 2016;175(3):181-90.
- 111. Ernaga Lorea A, Eguílaz Esparza N, Ollero García-Agulló MD, García Mouriz M, Iriarte Beroiz A, Rodríguez Erdozain R. Alteraciones en el metabolismo glucémico antes y después del tratamiento en pacientes con acromegalia. Endocrinol Diabetes y Nutr [Internet]. 2017;64(7):363-8. Available from:

- http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2530016417301647
- 112. Alexopoulou O, Bex M, Kamenicky P, Mvoula AB, Chanson P, Maiter D. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly: A study in 148 patients. Pituitary. 2014;17(1):81-9.
- 113. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. Ann Intern Med. 1991;115(7):527-32.
- 114. Wang M, Mou C, Jiang M, Han L, Fan S, Huan C, et al. The characteristics of acromegalic patients with hyperprolactinemia and the differences in patients with merely GH-secreting adenomas: Clinical analysis of 279 cases. Eur J Endocrinol. 2012;166(5):797-802.
- 115. Melmed S. Acromegaly. N Engl J Med. 2006;355(24):2558-73.
- 116. Lopes MBS. Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology. Neurosurg Focus [Internet]. 2010;29(4):E2. Available from: http://thejns.org/doi/10.3171/2010.7.FOCUS10169
- 117. Horvath E, Kovacs K, Singer W, Smyth HS, Killinger DW, Erzin C, et al. Acidophil stem cell adenoma of the human pituitary: Clinicopathologic analysis of 15 cases. Cancer. 1981;47(4):761-71.
- 118. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2011;96(2):273–88. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21296991
- 119. Manuylova E, Calvi LM, Hastings C, Vates GE, Johnson MD, Cave WT, et al. Late presentation of acromegaly in medically controlled prolactinoma patients. Endocrinol Diabetes Metab Case Reports [Internet]. 2016;(October). Available from: http://edmcasereports.com/articles/endocrinology-diabetes-and-metabolism-case-reports/10.1530/EDM-16-0069
- 120. Rosario PW, Calsolari MR. Elevated IGF-1 with GH suppression after an oral glucose overload: incipient acromegaly or false-positive IGF-1?

- Arch Endocrinol Metab [Internet]. 2016;60(6):510-4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S2359-39972016000600510&lng=en&tlng=en
- 121. Ribeiro-Oliveira A, Faje AT, Barkan AL. Limited utility of oral glucose tolerance test in biochemically active acromegaly. Eur J Endocrinol. 2011;164(1):17–22.
- 122. Rosario PW, Calsolari MR. Long-term follow-up of patients with elevated IGF-1 and nadir GH >  $0.4\,\mu\text{g/L}$  but <  $1\,\mu\text{g/L}$ . Arch Endocrinol Metab [Internet]. 2017;(0). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S2359-39972017005006110&lng=en&tlng=en
- 123. Rosario PW, Calsolari MR. Safety and specificity of the growth hormone suppression test in patients with diabetes. Endocrine. 2014;48(1):329–33.
- 124. Jungner L, Jungner I, Engvall M, Döbeln U von. Gunnar Jungner and the Principles and Practice of Screening for Disease. Int J Neonatal Screen [Internet]. 2017;3(3):23. Available from: http://www.mdpi.com/2409-515X/3/3/23