

## Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas

# Consenso sobre definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la acromegalia en pacientes colombianos

Henry Tovar-Cortes  <sup>1,2</sup>, William Rojas-García <sup>3</sup>, Claudia Milena Gómez-Giraldo <sup>1,4</sup>,  
Alin Abreu-Lomba <sup>5</sup>, Alejandro Pinzón-Tovar <sup>6,7,8</sup>, Luis Vicente Syro-Moreno <sup>9,10</sup>,  
Rafael Castellanos-Bueno <sup>11</sup>, Alejandro Román-González A <sup>12</sup>,  
Alejandro Castellanos-Pinedo <sup>13</sup>, Alex Valenzuela-Rincón <sup>14</sup>

<sup>1</sup>Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Posgrado de Medicina Interna, Urgencias y Endocrinología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Hospital de San José, Bogotá, Colombia

<sup>4</sup>Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

<sup>5</sup>Departamento de Endocrinología, Clínica Imbanaco, Cali, Colombia

<sup>6</sup>Grupo de investigación MI-Dneuropsy, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

<sup>7</sup>Endho-Colombia, Neiva, Colombia

<sup>8</sup>Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

<sup>9</sup>Departamento de Neurocirugía, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

<sup>10</sup>Grupo Quirón Salud, Clínica Medellín, Medellín, Colombia


<sup>11</sup>Departamento de Endocrinología, Universidad Industrial de Santander, Santander, Colombia

<sup>12</sup>Hospital Universitario San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>13</sup>Medicina Interna-Endocrinología, Hospital San Jerónimo de Montería, Montería, Colombia

<sup>14</sup>Instituto de Cardiología, Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Tovar-Cortes H, Rojas-García W, Gómez-Giraldo CM, Abreu-Lomba A, Pinzón-Tovar A, Syro-Moreno LV. Consenso sobre definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la acromegalia en pacientes colombianos. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(4):e780. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.780>

 **Correspondencia:** Henry Tovar-Cortés, calle 10 # 18-75, Hospital San José (HJS), piso 1, Endocrinología, Bogotá, Colombia. Correo-e: [htovar@fucsasud.edu.co](mailto:htovar@fucsasud.edu.co)

Recibido: 20/Mayo/2022

Aceptado: 16/Octubre/2022

Publicado: 17/Noviembre/2022

## Resumen

**Contexto:** la acromegalia es una enfermedad rara en la población general y habitualmente tiene una evolución clínica insidiosa, lo cual genera un reto para diagnosticar al paciente a partir de la sospecha clínica y su posterior confirmación con ayudas diagnósticas. La mayoría de los pacientes con acromegalia tienen como origen de la enfermedad un tumor hipofisario secretor de hormona del crecimiento y, en consecuencia, el tratamiento debe estar dirigido a lograr el control bioquímico y la reducción de la masa tumoral. Finalmente, el seguimiento del paciente resulta clave para lograr el control de la enfermedad y detectar las comorbilidades asociadas.

**Objetivo:** definir criterios para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la acromegalia en pacientes colombianos.

**Metodología:** se realizó un consenso tipo Delphi modificado donde participaron 10 expertos en el manejo del paciente con acromegalia (endocrinólogos y neurocirujanos) y un grupo desarrollador. Los resultados fueron analizados y discutidos y a partir de este ejercicio se presentaron las recomendaciones en los diferentes apartados.

**Resultados:** se obtuvieron recomendaciones acerca del seguimiento al paciente colombiano con acromegalia y su abordaje desde el sistema de salud local, la sospecha clínica, el diagnóstico bioquímico e imagenológico, el tratamiento mediante intervención quirúrgica, el tratamiento farmacológico y la radioterapia.

**Conclusiones:** en Colombia es importante el fortalecimiento del conocimiento médico desde la atención primaria hasta el especialista en los correctos diagnóstico, manejo y seguimiento del paciente con acromegalia para lograr la detección temprana de la enfermedad y disminuir la progresión de las comorbilidades asociadas.

**Palabras clave:** acromegalia, diagnóstico clínico, adenoma hipofisario, pruebas de función hipofisaria, diagnóstico imagenológico, tratamiento, seguimiento, Colombia, consenso, enfermedades raras, hormona del crecimiento, neoplasias, neurocirujanos, pacientes, radioterapia.

## Destacados

- Este manuscrito presenta el primer consenso colombiano sobre acromegalia.
- La acromegalia es una enfermedad huérfana en Colombia.
- El diagnóstico se debe realizar con medición de somatomedina C, GH y supresión de la hormona del crecimiento luego de una carga oral de 75 gr de glucosa.
- El tratamiento principal es la resección quirúrgica del adenoma hipofisario por un neurocirujano experto.

# Consensus of definition of diagnostic criteria, therapeutics and follow-up of acromegaly in Colombian patients

## Abstract

**Background:** Acromegaly is a rare disease in the general population and usually has an insidious clinical evolution, which poses a challenge to diagnose the patient based on clinical suspicion and subsequent confirmation with diagnostic aids. The highest percentage of patients have acromegaly secondary to growth hormone-secreting pituitary tumors and, consequently, effective treatment should be aimed at achieving biochemical control and reducing tumor mass. Finally, patient follow-up is key to achieving control of the disease and detecting associated comorbidities.

**Purpose:** To define criteria for the diagnosis, treatment and follow-up of acromegaly in Colombian patients.

**Methodology:** A modified Delphi-type consensus was carried out, with the opinion of 10 experts in the management of patients with acromegaly (endocrinologists and neurosurgeons) and a developer group. From the analysis and discussion of the results, the recommendations were presented in the different sections.

## Highlights

- This paper presents the first Colombian acromegaly consensus.
- Acromegaly is a rare disease in Colombia.
- Diagnosis of acromegaly is made through the measurement of somatomedin-C, GH, and a 75 oral glucose tolerance test with unsuppressed GH.
- Surgical resection is the mainstay treatment and should be performed by a skilled neurosurgeon.

**Results:** Recommendations were obtained about the follow-up of the Colombian patient with acromegaly and about the approach to the patient from the local health system, clinical suspicion, biochemical and imaging diagnosis, treatment by surgical intervention, pharmacological treatment and radiotherapy.

**Conclusions:** In Colombia, it is important to strengthen medical knowledge in the correct diagnosis, management and follow-up of patients with acromegaly to make an early detection of the disease and reduce the progression of associated comorbidities.

**Keywords:** acromegaly, clinical diagnosis, pituitary adenoma, pituitary function tests, diagnostic imaging, therapeutics, follow up care, Colombia, consensus, rare disease, growth hormone, neoplasia, neurosurgery, patients, radiotherapy.

## Introducción

La acromegalia es una patología ocasionada hasta en el 98% de los casos por tumores hipofisarios y, en una pequeña proporción, por causas de origen extrahipofisario (1). El cuadro clínico cardinal de la enfermedad evoluciona lentamente, lo cual condiciona a que, solo cuando los cambios físicos derivados de esta son muy notables, el paciente acuda a la consulta con el experto o este sea derivado desde la atención primaria, al no tener un claro conocimiento de las manifestaciones de la enfermedad. Su diagnóstico tardío, la complejidad que puede representar su manejo y las barreras económicas y sociales son algunos de los retos de este padecimiento, por lo que desde el momento de su diagnóstico los pacientes deben ser referidos a un tercer nivel de atención.

El fenotipo característico del paciente es lo que determina la sospecha clínica de la enfermedad que lleva al diagnóstico acertado de esta, pero se requiere la confirmación a través de pruebas diagnósticas como los valores del factor de crecimiento, similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y de acuerdo con los valores normales ajustados para edad y sexo del paciente, los niveles basales de la hormona del crecimiento y la supresión de la hormona del crecimiento luego de una carga oral de 75 gr de glucosa (2).

El abordaje de tratamiento principal para la acromegalia consiste en la resección del adenoma hipofisario por un neurocirujano experto (3). Si la cirugía no logra la curación o el paciente no es operable, se puede usar el tratamiento médico. Este puede hacerse mediante terapia

farmacológica con análogos de la somatostatina, agonistas dopaminérgicos o los antagonistas de la hormona del crecimiento. Por otra parte, se puede realizar también por radioterapia, tanto en modalidad convencional como en radiocirugía, las cuales han mostrado resultados de efectividad en el control de la enfermedad (4).

En cuanto al seguimiento de la patología, esta constituye una etapa fundamental en el abordaje del paciente, con el fin de detectar oportunamente la aparición de complicaciones y establecer metas terapéuticas para el control de la enfermedad (5).

En los últimos años se ha generado nueva evidencia sobre esta enfermedad y ha aumentado la comprensión de su fisiopatología e historia natural, motivo por el cual surgió la necesidad de establecer un posicionamiento por parte de los expertos del país en el diagnóstico y el tratamiento de esta patología. Siguiendo este objetivo, se llevó a cabo un consenso con 10 expertos de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), en el cual se discutieron las recomendaciones apropiadas para la población colombiana, tomando en cuenta las características tanto demográficas como clínicas propias de esta población. Se propusieron las directrices y los algoritmos descritos a lo largo de este texto basados en los acuerdos de esta discusión.

El propósito de este consenso es definir criterios diagnósticos de tratamiento y de seguimiento de la acromegalia en pacientes colombianos, considerando las siguientes particularidades:

1. Definir las características demográficas y clínicas que llevan a la sospecha diagnóstica.
2. Determinar los exámenes bioquímicos e imagenológicos para realizar el diagnóstico.
3. Establecer las recomendaciones sobre el tratamiento disponible en Colombia, contemplando su eficacia y su seguridad:
  - a. Quirúrgica
  - b. Farmacológica
  - c. Radioterapéutica
4. Determinar las metas terapéuticas clínicas y de laboratorio.
5. Brindar las recomendaciones para el seguimiento de los pacientes con acromegalia.

## Materiales y métodos

La ACE elaboró un consenso empleando la metodología Delphi modificada (6), en el cual se plantean afirmaciones que un grupo de 10 expertos del país, con amplia experiencia en el manejo de la acromegalia (9 endocrinólogos y 1 neurocirujano, elegidos por muestreo no probabilístico a conveniencia), evaluaron de forma anónima. A cada afirmación se le aplicó una escala tipo Likert (valores de 1 a 9) (7) y se definió si existía un consenso con respecto a los criterios para la sospecha clínica, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del paciente con acromegalia en el contexto nacional de Colombia.

Se definió como consenso que se aprueba la afirmación cuando el porcentaje de respuesta grupal obtenido es  $\geq 70\%$ , se rechaza la afirmación cuando el valor de este fue de  $\leq 30\%$  y se tomó como disenso cuando fue entre 31 y 69%. Las preguntas que tuvieron disenso pasaron a una ronda de iteración con nuevas preguntas y misma metodología para llegar a los resultados finales.

Se realizó una búsqueda sistemática en tres bases de datos: Pubmed, Lilacs y Epistemonikos (tabla 1), donde se incluyeron para la revisión publicaciones en inglés o en español en el periodo del 2016 al 2021 y fueron descartados artículos publicados en idiomas diferentes a estos, no

disponibles o incompletos y artículos que no abordaban temas concernientes a los objetivos del consenso. Además, se revisaron artículos aportados por el panel de expertos participantes del consenso.

Posteriormente, se llevó a cabo el análisis de la evidencia científica mediante la herramienta del Oxford Centre for Evidence Based Medicine: Levels of Evidence.

Se formularon las preguntas a responder por el grupo de expertos de forma anónima a través de la plataforma de Google Docs y se realizaron dos sesiones de preguntas, donde los expertos expresaron comentarios acerca de sus experiencias y opiniones. Por último, se llevaron a cabo sesiones virtuales donde, de forma conjunta y de acuerdo con los resultados, se definieron las recomendaciones finales.

## Resultados

Los 10 participantes del consenso completaron la totalidad de preguntas realizadas en la primera ronda de encuestas. Durante la segunda ronda de preguntas participaron 9 de los 10 expertos y luego de cada ronda se realizó una retroalimentación controlada de los resultados, preservando el anonimato de las respuestas. En la primera ronda se presentaron una serie de afirmaciones a analizar, luego se informaron los resultados a los participantes del consenso y se requirió de una segunda ronda de iteración para la discusión en los puntos en que se obtuvo disenso. Finalmente, se plantearon las recomendaciones de acuerdo con las respuestas obtenidas y se presentaron en una reunión grupal final.

## Recomendaciones

Las recomendaciones plasmadas a continuación se realizaron basadas en la opinión de los expertos en el área de Endocrinología y Neurocirugía a través de un consenso desarrollado mediante metodología Delphi que incluyó la evidencia científica disponible a octubre de 2021 respecto a la sospecha clínica (tabla 2), el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del paciente mayor de 18 años con acromegalia.

Tabla 1. Algoritmos de búsqueda en bases de datos

Base de datos	Algoritmos de búsqueda	Resultados
Pubmed	(((((Acromegaly[MeSH Terms]) OR (Hypersecretion Syndrome, Somatotropin[MeSH Terms])) OR (Inappropriate Growth Hormone Secretion Syndrome[MeSH Terms])) OR (Inappropriate GH Secretion Syndrome[MeSH Terms])) AND ((Clinical Diagnosis) OR (Clinical Laboratory Techniques) OR (Diagnostic imaging) OR (Diagnostic Techniques and Procedures) OR (Pituitary Function Tests) OR (Diagnosis) OR (Diagnosis, Differential) OR (Early Diagnosis))) AND (((((((Therapeutics[MeSH Terms]) OR (Medication Therapy Management[MeSH Terms])) OR (Surgical Procedures, Operative[MeSH Terms])) OR (Drug Therapy[MeSH Terms])) OR (Practice Guideline[MeSH Terms])) OR (Adverse Drug Reaction Reporting Systems[MeSH Terms])) OR (Treatment Protocols[MeSH Terms])) OR (Pharmacotherapy[MeSH Terms])) OR (Emergency Treatments[MeSH Terms])) OR (Ablation Techniques[MeSH Terms])) AND (((Outcome and Process Assessment, Health Care[MeSH Terms]) OR (After Treatment[MeSH Terms])) OR (Recontact[MeSH Terms])) OR (Follow Up Care[MeSH Terms]))	131
Lilacs	((acromegaly) OR (gigantism)) AND ((diagnosis) OR (medication therapy management) OR (practice guideline) OR (outcome AND process assessment, health care)) AND ( db:("LILACS")) AND (year_cluster:[2016 TO 2021]) AND ( db:("LILACS") AND la:("en" OR "es")) AND (year_cluster:[2016 TO 2021])	30
Epistemonikos	(title:(Acromegaly) OR abstract:(Acromegaly))	45

Fuente: elaboración propia.

## Relacionadas con el sistema de salud local

1. Existe un acuerdo entre los expertos en que el paciente colombiano con acromegalia tiene limitaciones en tiempos para las consultas con el médico especialista, los estudios complementarios y la adquisición de medicamentos debido a diferentes trámites administrativos. El panel de expertos tuvo disenso respecto a la posibilidad de acceso del paciente a los fármacos más frecuentemente prescritos para el tratamiento de la enfermedad, como son los análogos de somatostatina, la cabergolina y el pegvisomant, al igual

que para el acceso a la terapia ablativa y los paraclínicos de seguimiento. Esta situación se asocia probablemente a factores como la ciudad, el sitio de ejercicio del médico, el volumen de pacientes y el tipo de afiliación al sistema de salud nacional que tiene el paciente; sin embargo, no es generalizable que todos los pacientes con acromegalia en Colombia tengan este tipo de limitantes.

## Ante la sospecha clínica de la acromegalia

2. Respecto a las características demográficas del paciente colombiano con

- acromegalia: para sospechar de la enfermedad se debe tener en cuenta que su incidencia es ligeramente mayor en mujeres que se encuentran en la quinta década de la vida y con un tiempo de evolución aproximado de entre 5 a 10 años.
- Los síntomas cardinales que motivan al paciente con sospecha de acromegalia a consultar con un experto incluyen los cambios en su apariencia física, dados por el crecimiento acral, el prognatismo y el aumento del grosor de los tejidos blandos de manos y pies.
  - Las manifestaciones sistémicas, producto del exceso de la hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), podrían incluir la hiperhidrosis y la acantosis nigricans.
  - Existe acuerdo en que, en el paciente colombiano con acromegalia, las manifestaciones endocrinas de la enfermedad podrían incluir la resistencia a la insulina o el padecimiento de diabetes mellitus, hipotiroidismo, bocio, hipogonadismo, hiperprolactinemia y alteraciones en el ciclo menstrual.
  - Según la opinión de los expertos, el compromiso cardiovascular de la enfermedad podría incluir hipertensión arterial, arritmias cardíacas y cardiomiopatía acromegálica.
  - Existe acuerdo en que, en el paciente con acromegalia, las manifestaciones de alteración osteoarticular de la enfermedad podrían incluir artropatía, osteoartritis, síndrome de túnel carpiano, osteoporosis y fracturas.
  - Las manifestaciones de alteración respiratoria en el paciente con acromegalia podrían abarcar el síndrome de apnea/hipopnea del sueño (Sahos), macroglosia y obstrucción de las vías aéreas superiores.
  - Según el consenso, las manifestaciones de alteración neuropsiquiátrica en el paciente con acromegalia podrían incluir cambios de la conducta y el comportamiento: depresión, cefalea, alteraciones del campo visual y parestesias y fácil fatigabilidad.

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas de sospecha de acromegalia

Manifestaciones por sistemas orgánicos
<b>Sistémicas</b>
Crecimiento acral*
Prognatismo*
Aumento de grosor de los tejidos blandos en manos y pies*
Hiperhidrosis
Acantosis nigricans
<b>Endocrinas</b>
Resistencia a la insulina/diabetes mellitus
Hipotiroidismo/bocio
Hipogonadismo
Hiperprolactinemia
Alteración del ciclo menstrual

<p><b>Cardiovasculares</b></p> <p>Hipertensión arterial</p> <p>Arritmias cardíacas</p> <p>Cardiomiopatía acromegálica</p> <p><b>Osteoarticulares</b></p> <p>Osteoartritis</p> <p>Osteoporosis y fracturas</p> <p>Síndrome de túnel carpiano</p>
<p><b>Respiratorias</b></p> <p>Síndrome de apnea/hipopnea del sueño</p> <p>Macroglosia</p> <p>Obstrucción de la vía aérea superior</p>
<p><b>Neuropsiquiátricas</b></p> <p>Cambios de conducta y comportamiento</p> <p>Depresión</p> <p>Cefaleas</p> <p>Alteraciones del campo visual</p> <p>Parestesias</p> <p>Fatigabilidad fácil</p> <p>*Síntomas cardinales de sospecha clínica</p>

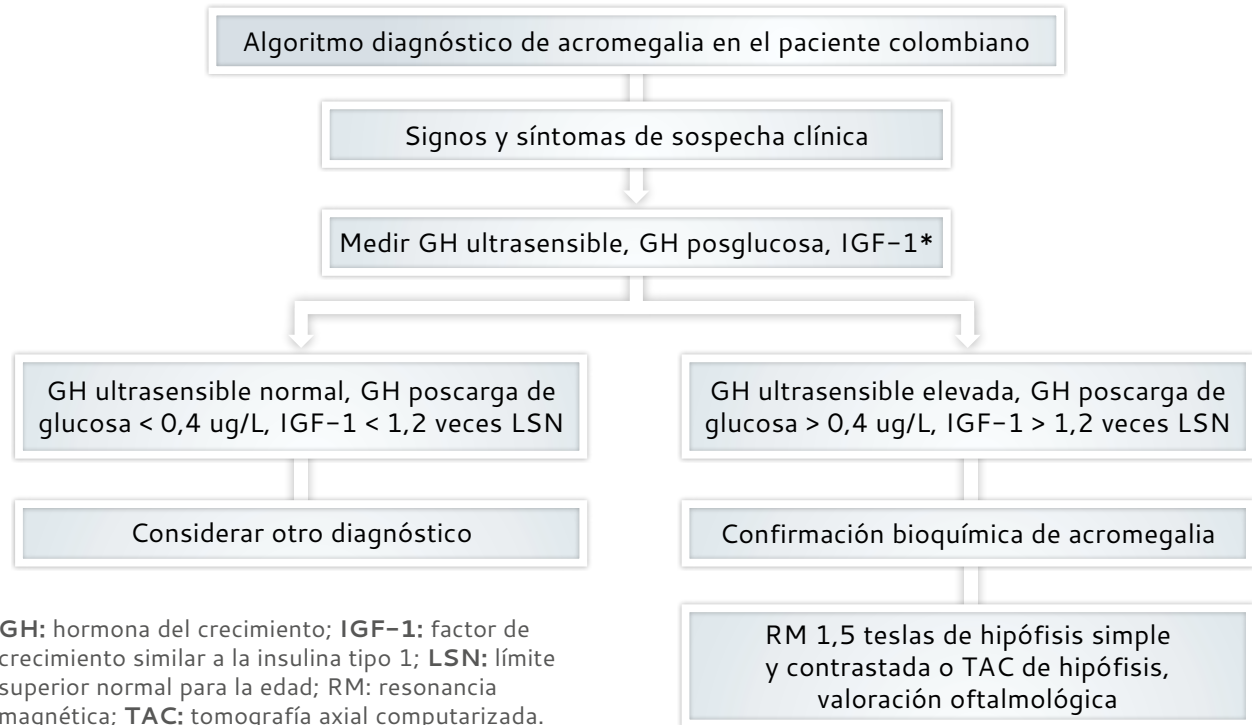
**Fuente:** elaboración propia.

### Para el diagnóstico bioquímico e imagenológico de la acromegalia

10. Los expertos recomiendan que para el diagnóstico de la enfermedad en el paciente colombiano con sospecha clínica de acromegalia se deben tener en cuenta:
  - Niveles plasmáticos de factor de crecimiento similares a la insulina tipo 1 (IGF-1).
  - Niveles plasmáticos basales de la hormona del crecimiento (GH) ultrasensible.
  - Niveles plasmáticos de GH, posterior a una carga oral de 75 gramos de glucosa.
11. De acuerdo con el criterio entre los expertos, a continuación se presentan los hallazgos en el perfil bioquímico que sugieren el diagnóstico de la enfermedad en un paciente con sospecha clínica de acromegalia:
  - GH basal ultrasensible elevada.
  - GH poscarga de glucosa nadir > 0,4 ug/L.
  - IGF-1 > 1,2 veces el límite superior normal para la edad.
12. Se recomienda que en los pacientes con confirmación bioquímica de acromegalia se realice una resonancia magnética (RM) de al menos 1,5 teslas simple y contrastada

de hipófisis. En pacientes en quienes esté contraindicada la resonancia magnética, se deberá realizar una tomografía axial computarizada (TAC) de hipófisis.

13. Se sugiere, por parte de los expertos, tener en cuenta la valoración oftalmológica en los pacientes colombianos con sospecha clínica de acromegalia.



**Figura 1.** Algoritmo de diagnóstico de acromegalia en el paciente colombiano

Fuente: elaboración propia.

### Para el tratamiento mediante terapia quirúrgica

14. Según consenso, la cirugía hipofisaria transesfenoidal realizada por un neurocirujano experto en el manejo de tumores hipofisarios es el tratamiento primario de elección en pacientes colombianos con acromegalia secundaria a tumores hipofisarios productores de GH.
15. Es aconsejable que en los pacientes con acromegalia secundaria a tumores hipofisarios se incluyan marcadores de inmunohistoquímica como complemento del estudio anatomopatológico.

### Para el tratamiento farmacológico y radioterapéutico

16. Los expertos aconsejan el tratamiento farmacológico con análogos de la somatostatina de primera generación en los pacientes colombianos con acromegalia en las siguientes condiciones:
  - Persistencia de la enfermedad luego del tratamiento primario mediante cirugía hipofisaria.
  - Aquellos que no son candidatos a intervención quirúrgica.
  - Pacientes que no desean la cirugía.



- Para mejorar el control de las comorbilidades metabólicas en forma preoperatoria en un periodo de tres a seis meses ante retrasos en el manejo quirúrgico o al no contar con disponibilidad de un neurocirujano experto en cirugía hipofisaria.
17. Entre los efectos adversos que podría presentar un paciente tratado con análogos de somatostatina, los expertos consideran vigilar:
    - Síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, flatulencias): estos suelen reducirse después de la primera administración del fármaco.
    - Hiperglucemia (más frecuente con pasireotida).
    - Colelitiasis.
  18. Los expertos recomiendan el tratamiento farmacológico con cabergolina como segunda línea de manejo, prescribiéndola en combinación con análogos de la somatostatina.
  19. A continuación, se presentan los efectos adversos que podría presentar un paciente tratado con cabergolina y que por tanto deben vigilarse:
    - Hipotensión.
    - Cambios comportamentales y de conducta.
    - Se presentó disenso respecto a las valvulopatías cardiacas ya que, aunque es un evento clínico documentado en casos clínicos, es de muy baja frecuencia de presentación (< 1%).
  20. Se propone el tratamiento farmacológico con pegvisomant como segunda línea de manejo, prescribiéndolo en combinación con análogos de la somatostatina. No se recomienda el uso de pegvisomant como monoterapia.
  21. Frente a los efectos adversos que podría presentar un paciente tratado con pegvisomant, los expertos consideran que se deben vigilar los siguientes:
    - Reacciones en el sitio de la aplicación.
    - Elevación de transaminasas de forma transitoria.
  22. En relación con el uso de la radioterapia, es importante considerarla como una opción de tercera línea de tratamiento en los siguientes casos:
    - Cuando hay evidencia de tumor residual o recurrente, después de haber sido intervenido quirúrgicamente para resección tumoral.
    - Cuando existe persistencia de la enfermedad a pesar del tratamiento médico.
  23. Se concuerda entre los expertos que la radiocirugía mediante gamma knife, cyberknife y acelerador lineal tiene como ventajas frente a la radioterapia convencional:
    - Menor frecuencia de efectos secundarios.
    - Menor tiempo de latencia para el control bioquímico de la enfermedad.

### Para el seguimiento del paciente

24. El grupo de expertos considera que el paciente colombiano con acromegalia debe tener seguimiento con los médicos especialistas en Endocrinología y en Neurocirugía en los primeros tres meses posteriores a la intervención quirúrgica primaria.
25. Se está de acuerdo con que es indispensable realizar un seguimiento del paciente colombiano con acromegalia tratado mediante intervención quirúrgica primaria evaluando los siguientes factores:
  - IGF-1.
  - Niveles plasmáticos de GH basal ultrasensible.
  - Niveles de GH poscarga de glucosa nadir.
  - Resonancia magnética hipofisaria.
  - Examen oftalmológico.

26. Existe acuerdo en que para considerar al paciente controlado de la enfermedad se deben evidenciar los factores presentados a continuación:
- IGF-1 < 1,2 veces el límite superior normal para la edad.
  - GH basal ultrasensible < 1 ug/L.
  - GH poscarga de glucosa nadir < 0,4 ug/L.
  - Resonancia magnética hipofisaria con reducción del tamaño tumoral.
27. Según los expertos, es imprescindible que en el paciente en quien no se logra control de la enfermedad mediante la intervención quirúrgica primaria se inicie manejo farmacológico con análogos del receptor de somatostatina (octreotida, lanreotida).
28. Respecto al manejo de la terapia farmacológica, se advierte que si hay evidencia de respuesta parcial al tratamiento con análogos del receptor de somatostatina, se debe realizar el ajuste del tratamiento farmacológico de la siguiente manera:
- Ajuste gradual de la dosis de octreotida o lanreotida sin sobrepasar la dosis máxima.
  - Si hay respuesta parcial, empleando la dosis máxima efectiva de octreotida o lanreotida, se recomienda considerar las medidas presentadas a continuación:
    - Adicionar cabergolina al tratamiento en casos indicados.
    - Cambiar el tratamiento a pasireotida en casos indicados.
    - Agregar pegvisomant al tratamiento en casos indicados.
29. Los expertos del consenso recomiendan realizar seguimiento para el paciente colombiano con acromegalia en los apartados considerados en la tabla 3.

**Tabla 3.** Seguimiento mediante pruebas diagnósticas en el paciente colombiano con acromegalia

<b>Pruebas recomendadas</b>
<b>Tamizaje de cáncer</b>
Cáncer de colon
Cáncer de tiroides
<b>Estudios de laboratorio e imagenológicos</b>
EKG
Monitoreo continuo de la presión arterial (24 horas) para confirmar el diagnóstico de hipertensión arterial
Ecocardiografía
Polisomnografía
HbA1c
Densitometría ósea según los criterios de la OMS
Ecografía de tiroides
Colonoscopia
Notas aclaratorias: EKG: electrocardiograma; HbA1c: hemoglobina glicada.

**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

La acromegalia es una patología que por su baja frecuencia de aparición en la población general se diagnostica habitualmente cuando ya se han presentado diversas alteraciones en los diferentes sistemas orgánicos, característicamente afectados por la patología (1). En los pacientes colombianos, esta situación puede relacionarse con limitaciones en tiempos para acceder desde el sistema de salud local a servicios como las consultas médicas con los especialistas en Endocrinología y Neurocirugía; las pruebas diagnósticas y las medidas terapéuticas requeridas según cada caso; sin embargo, esta situación no es generalizable a todos los pacientes y también dependerá de factores como la región de donde procede o la afiliación que tiene al sistema de salud.

La evidencia científica sobre esta patología en apartados como la historia natural de la enfermedad, el diagnóstico, las alternativas terapéuticas y la respuesta a estos tratamientos se está actualizando constantemente. El diagnóstico oportuno de la enfermedad requiere de un alto índice de sospecha clínica de esta patología y los pacientes requieren ser derivados a un centro de al menos tercer nivel de complejidad de atención en donde puedan ser evaluados por un equipo de expertos multidisciplinario con experiencia en la enfermedad y donde existan las herramientas paraclínicas para determinar con la mayor precisión el diagnóstico (2), ya que las demoras empeoran el pronóstico del paciente. De acuerdo con esto, las recomendaciones acerca de las manifestaciones clínicas que llevan a la sospecha de la enfermedad y los hallazgos en los paraclínicos se realizan de acuerdo con lo evidenciado en los pacientes observados por otros autores en el contexto local y regional (1, 2, 8).

Como lo ha expuesto este consenso, ante la sospecha clínica de la enfermedad es necesario realizar pruebas bioquímicas para establecer el diagnóstico probable de la enfermedad, por ejemplo, la determinación del IGF-1 es un estudio de escrutinio adecuado para el estudio de acromegalia debido a que sus niveles varían poco durante el día.

Si bien hay estudios donde se ha mencionado que la medición basal de la hormona del crecimiento no es de utilidad para el diagnóstico

de acromegalia debido a su pulsatilidad (9), este consenso considera importante y recomienda la determinación de la GH basal al diagnóstico, debido a que la evidencia actual indica que tiene valor para el pronóstico de la patología. La determinación poscarga de glucosa de la GH es el estudio dinámico diagnóstico más específico para la enfermedad y el consenso recomienda corroborar el diagnóstico de acromegalia midiéndolo en pacientes con un IGF-1 elevado.

En cuanto al tratamiento: el consenso es claro en cuanto a que la cirugía hipofisaria es la primera medida terapéutica para tener en cuenta, tal como lo indica la evidencia científica (10), sin embargo, se debe tener en cuenta que la remisión de la enfermedad posterior a la intervención puede variar en cada paciente.

Sobre el tratamiento farmacológico se debe destacar que el consenso recomienda considerarlo como terapia en enfermedad persistente después del tratamiento quirúrgico y como primera línea de tratamiento en pacientes que no son candidatos a cirugía, además de aquellos pacientes que no desean tratamiento quirúrgico; su uso ha demostrado ser efectivo en el control de la enfermedad (11).

Como se ha discutido por este grupo de expertos, las alternativas terapéuticas para el manejo de la acromegalia deben considerar como primera alternativa a los análogos de la somatostatina, los cuales han demostrado ser efectivos y seguros en el tratamiento a largo término, como también se ha recomendado en otro consenso de expertos (12). El uso de fármacos como la cabergolina podría constituir una alternativa en casos específicos de la enfermedad, como por ejemplo, pacientes con adenomas que también sean secretores de prolactina; no obstante, este consenso, a la luz de la evidencia científica que, a partir de un metaanálisis del 2011 (13) donde este agonista dopaminérgico ha resultado ser más eficaz en el control de la enfermedad cuando se ha combinado con análogos de somatostatina, recomienda su uso en combinación con este. Finalmente en este apartado, respecto al uso de pegvisomant, este fármaco ha demostrado ser efectivo reduciendo los niveles de IGF-1 en pacientes con acromegalia

refractaria a las terapias estándar (14). Como se expuso: este consenso recomienda su uso como segunda línea en casos específicos y combinado con un análogo de somatostatina. Vale resaltar que aún no existe una amplia experiencia de uso de este fármaco a nivel nacional.

Los objetivos de tratamiento en el manejo de la acromegalia están dirigidos a la disminución de la morbilidad asociada a la progresión de la enfermedad y, además, a mejorar la calidad de vida del paciente (13). Este tratamiento debe ser efectivo, por lo que debe lograr el control bioquímico y la reducción de la masa tumoral; también debe ser un tratamiento seguro para limitar la posibilidad de presentar eventos adversos y, por último, no se debe olvidar que deberá ser un manejo costo-efectivo y adaptado a las posibilidades sociales y económicas del paciente.

En Colombia, actualmente se encuentran disponibles todas las alternativas de tratamiento que han demostrado ser efectivas para el manejo del paciente con acromegalia. En las diferentes regiones del país existen profesionales y centros con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes, sin embargo, la correcta identificación del diagnóstico y la individualización del paciente para decidir la mejor opción de tratamiento para cada caso indicado parte desde la atención primaria con la detección de un paciente con una alta sospecha de la enfermedad que, posteriormente, sea confirmada por un experto y que evite retrasos en el diagnóstico, lo cual puede derivar, como se mencionó previamente, a que se identifique el paciente con acromegalia cuando ya existen complicaciones sistémicas de la enfermedad y se limiten las posibilidades tanto de control como de cura de la enfermedad.

El seguimiento realizado al paciente también resulta de gran importancia en el desarrollo de una evolución clínica favorable de la enfermedad, la cual debe enfocarse en lograr las metas terapéuticas definidas como control de la enfermedad (2, 13), realizar los ajustes del tratamiento que sean requeridos para mantener al paciente en estas metas y, además, diagnosticar de forma oportuna las comorbilidades sistémicas que podrían aparecer durante el curso clínico de la acromegalia.

El diagnóstico tardío de la acromegalia y los resultados no alentadores en su tratamiento plantean la necesidad de adoptar una conducta más activa, destinada a realizar una sospecha clínica temprana para así detectar la enfermedad en la fase de microadenoma y, por consiguiente, ofrecer un tratamiento más oportuno.

En última instancia, resulta vital que en Colombia se diseñe e implemente el registro nacional de acromegalia para tener un mejor conocimiento y data de los pacientes de todas las regiones del país que padecen acromegalia. Así, se puede conocer con mayor precisión y exactitud sus características demográficas y clínicas, además de identificar factores pronósticos y también observar la evolución en el tiempo de las diferentes comorbilidades presentadas por este tipo de pacientes (14, 15). Esto permitirá tener una mejor caracterización de la población en Colombia que tiene este diagnóstico y facilitará que se haga un mayor número de investigaciones en torno a esta enfermedad, lo que ayudará al desarrollo de estrategias para fortalecer los conocimientos acerca del diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la acromegalia, promoviendo así campañas de educación continuada a los médicos de atención primaria, médicos especialistas y, en general, a los profesionales de la salud que realicen cualquier clase de intervención hacia este grupo de pacientes para capacitarlos en los conocimientos básicos de esta patología.

## Conclusión

La acromegalia es una patología cuya historia natural es insidiosa y requiere un adecuado conocimiento por parte de los médicos (desde la atención primaria hasta el especialista) sobre el correcto abordaje de este grupo de pacientes, lo que involucra un correcto diagnóstico a partir de la sospecha clínica y una individualización de cada caso para elegir la mejor opción terapéutica disponible, realizando un seguimiento adecuado para establecer metas de tratamiento que permitan el control de la enfermedad, así como ejecutar las evaluaciones clínica y paraclínica que faciliten la detección de las comorbilidades que puedan aparecer a lo largo del tiempo de evolución de la enfermedad.

En la actualidad, se viene presentando una actualización acerca de la historia natural de la acromegalia, sus manifestaciones clínicas y la respuesta a las diferentes alternativas de tratamiento disponibles y a las complicaciones derivadas de la enfermedad. Es trascendental continuar desarrollando estudios específicos en nuestro país para mejorar la comprensión del comportamiento y las características de la enfermedad en nuestra población. El diagnóstico de la acromegalia de forma oportuna requiere de un alto índice de sospecha y los pacientes deben ser referidos de forma temprana a un tercer nivel de atención, donde el tratamiento debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinario con experiencia en la enfermedad. Aunque este manejo debe adaptarse a las posibilidades sociales y económicas de cada región, se deben brindar a los pacientes las modalidades terapéuticas disponibles, según sus indicaciones específicas, de forma oportuna.

Es necesario continuar fortaleciendo el conocimiento en torno a esta enfermedad en el panorama nacional, ya que el primer contacto del paciente con el sistema de salud se hace a través de la atención primaria y es la razón por la cual este primer consenso colombiano de acromegalia busca orientar tanto a médicos generales como a diferentes especialistas para lograr una intervención adecuada hacia el paciente con acromegalia, logrando así mejorar la calidad de vida de esta población de pacientes.

### Declaración de fuentes de financiación

El desarrollo del consenso fue financiado por la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. El diseño del estudio, la recopilación, el análisis de los datos y la realización del manuscrito fue elaborado con la cooperación recibida por Nelson Guerra Rodríguez, médico farmacólogo clínico y epidemiólogo.

### Conflictos de interés

Los participantes de este consenso recibieron honorarios de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

## Referencias

- [1] Tovar H, Rojas W. Experiencia en acromegalia en el Hospital de San José Reporte de serie de casos 1990-2007. *Acta Medica Colomb.* 35(2):48-52. <https://doi.org/10.36104/amc.2010.1568>
- [2] Abreu-Rosario C, Cadena-Obando D, Vergara-López A, Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Portocarrero-Ortiz L, Gómez Romero P, *et al.* Tercer Consenso Nacional de Acromegalia: recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2021 ag. 11;8(91):5991. <https://doi.org/10.24875/RME.M21000007>
- [3] Muhammad A, van der Lely AJ, Neggers SJ. Review of current and emerging treatment options in acromegaly. *Neth J Med.* 2015 oct.;73(8):362-7.
- [4] Flaseriu M, Biller BM, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, *et al.* A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021 febr.;24(1):1-13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>
- [5] Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acromegalia. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
- [6] Humphrey-Murto S, Varpio L, Wood TJ, Gonsalves C, Ufholz LA, Mascioli K, *et al.* The Use of the Delphi and Other Consensus Group Methods in Medical Education Research: A Review. *Acad Med.* 2017 oct.;92(10):1491-8. <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000001812>
- [7] Jamieson S. Likert scales: how to (ab) use them. *Med Educ.* 2004 dic.;38(12):1217-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2929.2004.02012.x>
- [8] Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, *et al.* Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary.* 2016 ag.;19(4):448-57. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2>

- [9] Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem.* 2011;57(4):555-9. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.150631>
- [10] Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3411-8. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.10.5111>
- [11] Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, *et al.* Acromegaly Consensus Group. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(4):243-8. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.21>
- [12] Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JA, *et al.* A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 sept.;14(9):552-61. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5>
- [13] Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327-35. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443>
- [14] Basavilbaso NX, Ballarino MC, Bruera D, Bruno OD, Chervin AB, Danilowicz K, *et al.* Pegvisomant in acromegaly: a multicenter real-life study in Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 ag. 14;63(4):320-7. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000160>
- [15] Bolanowski M, Zgliczyński W, Sowiński J, Bałdys-Waligórska A, Bednarek-Tupikowska G, Witek P, *et al.* Therapeutic effect of presurgical treatment with longacting octreotide (Sandostatin® LAR®) in patients with acromegaly. *Endokrynol Pol.* 2020;71(4):285-91. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0050>
- [16] Agrawal N, Ioachimescu AG. Prognostic factors of biochemical remission after transsphenoidal surgery for acromegaly: a structured review. *Pituitary.* 2020 oct.;23(5):582-94. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01063-x>
- [17] Aydin S, Ozoner B, Sahin S, Alizada O, Comunoglu N, Oz B, *et al.* A follow-up study on outcomes of endoscopic transsphenoidal approach for acromegaly. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 nov.;198:106201. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106201>
- [18] Castellanos-Bueno R, Abreu-Lomba A, Buitrago-Gómez N, Patiño-Arboleda M, Pantoja-Guerrero D, Valenzuela-Rincón A, *et al.* Clinical and epidemiological characteristics, morbidity and treatment based on the registry of acromegalic patients in Colombia: RAPACO. *Growth Horm IGF Res.* 2021 oct.;60-1:101425. <https://doi.org/10.1016/j.jghir.2021.101425>
- [19] Galvis-Franco W, Franco H, Abreu-Lomba A, Velez-Alvarez C. Manifestaciones dermatológicas y enfermedades concomitantes en pacientes con acromegalia o gigantismo. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2019;27(2):98-107. <https://doi.org/10.29176/2590843X.982>
- [20] Ceballos-Delgado Y, Carvajal R, Buitrago-Gómez N, Delgado A, Rivera A, Osorio V, *et al.* Efectividad de la terapia con análogos de somatostatina sobre el control de pacientes con acromegalia en un centro de alta complejidad, Cali-Colombia. *RevACE.* 2021 nov. 2;8(1). <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.661>
- [21] Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 my. 1;96(5):1327-35. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2443>
- [22] Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017 febr.;20(1):4-9. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x>

- [23] Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, *et al.* Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 nov.;99(11):3933–51. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- [24] Toward Optimized Practice (TOP) Endocrine Working Group. Laboratory endocrine testing: acromegaly clinical practice guideline. 2008. <https://actt.albertadoctors.org/CPGs/Lists/CPGDocumentList/acromegaly-guideline.pdf>
- [25] American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly–2011 Update. *Endocrine Practice.* 2011 jul.;17:1–44. <https://doi.org/10.4158/EP17.S4.1>
- [26] Colao A, Bronstein MD, Brue T, De Marinis L, Fleseriu M, Guitelman M, *et al.* Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the Phase III PAOLA study. *Eur J Endocrinol.* 2020 jun.;182(6):583. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0762>
- [27] Mercado M, Abreu C, Vergara-López A, González-Virla B, Espinosa-de-los-Monteros AL, Sosa-Eroza E, *et al.* Surgical and Pharmacological Outcomes in Acromegaly: Real-Life Data From the Mexican Acromegaly Registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 dic. 1;105(12):e4567–76. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa664>
- [28] Oldfield EH, Jane JA, Thorner MO, Pledger CL, Sheehan JP, Vance ML. Correlation between GH and IGF-1 during treatment for acromegaly. *JNS.* 2016 nov.;126(6):1959–66. <https://doi.org/10.3171/2016.8.JNS161123>
- [29] Sims-Williams HP, Rajapaksa K, Sinha S, Radatz M, Walton L, Yianni J, *et al.* Radiosurgery as primary management for acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2019 en.;90(1):114–21. <https://doi.org/10.1111/cen.13870>
- [30] Antunes X, Ventura N, Camilo GB, Wildemberg LE, Guasti A, Pereira PJ, *et al.* Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly. *Endocrine.* 2018 jun.;60(3):415–22. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1590-8>
- [31] Donegan DM, Iñiguez-Ariza N, Sharma A, Nippoldt T, Young W, Van Gompel J, *et al.* Necessity of Multimodal Treatment of Acromegaly and Outcomes. *Endocr Pract.* 2018 jul.;24(7):668–76. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0040>
- [32] Basavilbaso NX, Ballarino MC, Bruera D, Bruno OD, Chervin AB, Danilowicz K, *et al.* Pegvisomant in acromegaly: a multicenter real-life study in Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 ag. 14;63(4):320–7. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000160>
- [33] Apaydin T, Ozkaya HM, Keskin FE, Haliloglu OA, Karababa K, Erdem S, *et al.* Daily life reflections of acromegaly guidelines. *J Endocrinol Invest.* 2017 mzo.;40(3):323–30. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0567-9>
- [34] Boguszewski CL, Huayllas MK, Vilar L, Naves LA, Ribeiro-Oliveira A, Soares BS, *et al.* Brazilian multicenter study on pegvisomant treatment in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 jul. 11;63(4). <https://doi.org/10.20945/2359-39970000000159>
- [35] Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-López A, Vidrio-Velázquez M, Uribe-Díaz AM, García-Domínguez A, Reza-Albarrán AA, *et al.* The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and Biochemical Characteristics at Diagnosis and Therapeutic Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 nov. 1;101(11):3997–4004. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1937>
- [36] Nishioka H, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, Takeshita A, Takeuchi Y, Yamada S. Pitfalls in early biochemical evaluation after transsphenoidal surgery in patients with acromegaly. *Endocr J.* 2017;64(11):1073–8. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0261>

- [37] Ding D, Mehta GU, Patibandla MR, Lee CC, Liscak R, Kano H, *et al.* Stereotactic Radiosurgery for Acromegaly: An International Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurosurg.* 2019 mzo.;84(3):717-25. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy178>
- [38] Colao A, Zgliczyński W, Komorowski J, Kos-Kudła B, Tabarin A, Kerlan V, *et al.* Efficacy and safety of high-dose long-acting repeatable octreotide as monotherapy or in combination with pegvisomant or cabergoline in patients with acromegaly not adequately controlled by conventional regimens: results of an open-label, multicentre study. *Endokrynol Pol.* 2019;70(4):305-12. <https://doi.org/10.5603/EPa2019.0023>
- [39] Muhammad A, Coopmans EC, Delhanty PJ, Dallenga AH, Haitsma IK, Janssen JA, *et al.* Efficacy and safety of switching to pasireotide in acromegaly patients controlled with pegvisomant and somatostatin analogues: PAPE extension study. *Eur J Endocrinol.* 2018 nov.;179(5):269-77. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0353>
- [40] Mallea-Gil S, Danilowicz K, Bruera D, Battistone M, Campero A, Chervin AB, *et al.* Guía de recomendaciones para el diagnóstico clínico, bioquímico y por imágenes de la acromegalia. Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) - 2017. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2018;55(2):100-8.
- [41] Leonart LP, Ferreira VL, Tonin FS, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value Health.* 2018 jul.;21(7):874-80. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.014>
- [42] Maione L, García C, Bouchachi A, Kallel N, Maison P, Salenave S, *et al.* No Evidence of a Detrimental Effect of Cabergoline Therapy on Cardiac Valves in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 sept. 1;97(9):E1714-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1833>