



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 20, No. 3 • Julio-Septiembre 2012 • pp 120-130

Revisión monográfica

Tratamiento farmacológico de la acromegalia

Moisés Mercado*

Resumen

La acromegalia es una enfermedad de muy baja prevalencia, causada en más del 98% de los casos por un adenoma hipofisario productor de GH. El tratamiento primario de elección es la cirugía trans-septo-esfenoidal. La tasa de remisión postquirúrgica en el caso de los microadenomas y macroadenomas intraselares es cercana al 85% cuando el procedimiento lo realiza un cirujano de hipófisis experto. En el caso de los macroadenomas la probabilidad de éxito quirúrgico no rebasa el 40% en el mejor de los casos. De manera que entre el 30 y 45 % de los pacientes con acromegalia requieren algún tipo de tratamiento adjunto. Por otra parte, cada vez es más evidente que muchos de los pacientes pueden ser manejados farmacológicamente de manera primaria, ya sea porque sus tumores, por su tamaño y/o localización, tengan pocas probabilidades de ser resecados exitosamente, porque existan concomitantemente contraindicaciones para la cirugía, o simplemente por preferencia del paciente o médico tratante. En esta revisión se discuten los aspectos más relevantes del tratamiento farmacológico de la acromegalia con análogos de la somatostatina, agonistas dopaminérgicos y antagonistas del receptor de GH.

Palabras clave: Acromegalia, GH, IGF-1, octreótido, lanreótido, cabergolina, pegvisomant.

Abstract

Acromegaly is a low-prevalence disease, caused in over 98% of the cases by a GH-secreting pituitary adenoma. The primary treatment of choice remains the transsphenoidal resection of the tumor. Postoperative remission rates as high as 85% can be found in patients harboring microadenomas or confined intrasellar macroadenomas, provided an expert pituitary neurosurgeon performs the procedure. In patients with macroadenomas, the likelihood of surgical success is around 40% in the best of cases. Thus, between 30 and 45% of patients with acromegaly will require an adjunctive form of therapy. Furthermore, it is increasingly evident that in many patients primary pharmacological treatment is indicated, either because of the size and/or location of their tumors makes surgical success very unlikely, or because of the presence of other medical conditions that would contraindicate surgery or simply because of patient and/or physician's preference. In this review we cover the most relevant aspects of the pharmacological treatment of acromegaly with somatostatin analogs, dopamine agonists and GH receptor antagonists.

Key words: Acromegaly, GH, IGF-1, octreotide, lanreotide, cabergoline, pegvisomant.

Introducción

Si bien el tratamiento de elección de la acromegalia sigue siendo la cirugía transesfenoidal (CTE), aun en las manos más experimentadas, el éxito del

procedimiento dista mucho de ser completo. Los microadenomas y los macroadenomas intraselares alcanzan tasas de curación de entre 70 y 80%; sin embargo, los macroadenomas extraselares, particularmente aquellos que invaden los senos

* Servicio de Endocrinología, Unidad de Investigación en Endocrinología Experimental, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

Recibido: 01-Mayo-2012 Aceptado: 20-Mayo-2012

cavernosos, tienen una probabilidad menor del 40% de ser extirpados en su totalidad mediante cirugía.¹⁻³ De manera que entre el 40 y 50% de los pacientes con esta enfermedad requerirán formas alternativas o secundarias de tratamiento, generalmente farmacoterapia con análogos de la somatostatina (AS), agonistas dopaminérgicos (AD) o antagonistas del receptor de GH y en última instancia, radioterapia.⁴

Independientemente de la elección terapéutica, los objetivos del tratamiento de la acromegalia son los mismos, éstos son: a) la reducción de la masa tumoral hipofisaria y de los efectos compresivos de ésta, particularmente sobre el quiasma óptico; b) la eliminación o mejoramiento de síntomas como la cefalea, las artralgias, la hiperhidrosis y el acrocrecimiento; c) el control adecuado de comorbilidades como la diabetes, la hipertensión arterial y la apnea del sueño, y d) la reducción de la tasa de mortalidad de los pacientes.⁴ Los últimos consensos basados en distintos metaanálisis y en estudios epidemiológicos completos, establecen que esta última meta se logra reduciendo los niveles de GH basal a menos de una radioterapia ng/mL y quizás también mediante la normalización de las concentraciones de IGF-1.^{5,6}

El primer intento modular de los efectos biológicos del exceso de GH sobre los tejidos data de los años 70, cuando se llegaron a usar estrógenos con este propósito.⁷ Se sabe que los estrógenos producen una especie de estado de resistencia a GH, ya que una mujer premenopáusica y eugonadal requiere concentraciones mayores de GH que un hombre de la misma edad, para generar la misma cantidad de IGF-1.⁸ Basados en este mismo hecho biológico, se han llegado a usar moduladores selectivos del receptor estrogénico como el raloxifeno, si bien sin un éxito sustancial.⁹ Aunque estos intentos generaron conceptos interesantes sobre la interacción de los sistemas somatotrópico y gonadal, nunca llegaron a establecerse como un tratamiento útil de la acromegalia.

La manipulación farmacológica de los sistemas hormonales en otros escenarios ha desplazado a los tratamientos invasivos a un segundo plano. Tal es el caso de los prolactinomas en los que el manejo médico con AD es hoy por hoy, el tratamiento primario de elección en la mayoría de los pacientes.¹⁰ Análogamente, el tratamiento farmacológico primario de la acromegalia ha ganado aceptación entre endocrinólogos y pacientes por igual. Como se discutirá más adelante en esta revisión, la decisión de tratar farmacológicamente

en forma primaria a un paciente con acromegalia depende no sólo de factores clínicos del paciente (presencia de comorbilidades que eleven el riesgo quirúrgico) y de los factores biológicos del adenoma (tamaño y localización del mismo), sino también de aspectos como la disponibilidad de un neurocirujano de hipófisis experimentado y de recursos económicos para hacer posible los tratamientos con medicamentos costosos, y por qué no, de la preferencia del enfermo.^{5,11}

Análogos de la somatostatina

La síntesis y secreción de GH por la adenohipófisis está regulada positivamente en el hipotálamo por la secreción pulsátil de la hormona liberadora de GH (GHRH) y la ghrelina (hormona orexigénica que también se sintetiza y se libera en el fondo gástrico y que actúa sobre un receptor diferente conocido como receptor del secretagogo de GH [GHS-R]).^{4,12,13} La regulación negativa la lleva a cabo la síntesis y secreción tónica de somatostatina o SRIH.^{4,13} La somatostatina se sintetiza como un pre-propéptido que mediante un procesamiento proteolítico da lugar a dos productos activos de 28 y 14 aminoácidos (SS-28 y SS-14, respectivamente).^{4,14} Estos péptidos inhiben la síntesis y secreción no solamente de GH, sino también de TSH, insulina y glucagón,¹⁵ además de tener efectos ubicuos dentro y fuera del sistema nervioso central, como lo son la inhibición de la colecistocinina (CCK) y la secretina.¹⁶ Existen cinco receptores somatostatinérgicos (SSTR-1 al 5) que interactúan con afinidad similar con SS-14 y SS-28.^{17,18} Los SSTR son moléculas proteicas heptahélicas (atravesan la membrana celular siete veces) cuyo extremo amino se encuentra en el exterior de la célula, mientras que el carboxilo yace en el interior del citoplasma y se asocia íntimamente con una proteína Gi.^{17,18} Estos receptores se expresan en forma tejido-específica y con frecuencia, homodimerizándose y heterodimerizándose entre ellos, situación clave para que se desencadene la traducción de su señal.^{19,20} Cuando la SRIH o alguno de sus análogos se unen a la porción extracelular del SSTR se producen cambios conformacionales en la molécula que hacen que la subunidad alfa de la proteína Gi se una a GTP y se disocie del complejo beta-gama; en este estado, se inhibe a la adenilatociclase y consecuentemente la generación de AMPc intracelular, lo que bloquea la señalización hacia al núcleo de moléculas como la proteincinasa A y CREB.¹⁷⁻²⁰ El resultado final

es la disminución de la transcripción de genes específicos como el de la GH, la TSH, la insulina, el glucagón, la CCK y la secretina; otras consecuencias como la detención del ciclo celular, la inhibición de la angiogénesis y la inducción de la apoptosis, tienen como resultado la disminución en la proliferación celular.

Una vez purificada la somatostatina, su uso farmacológico en condiciones como la acromegalia se ve frustrado por la extremadamente corta vida media del péptido, la inhibición concomitante de otras hormonas como la insulina, la TSH y el glucagón y la secreción de «rebote» de GH.²¹ Las modificaciones clínicas al péptido original culminaron con el desarrollo de análogos somatostatinérgicos con vidas medias mayores y con una selectividad tal de receptores, que les permite inhibir casi selectivamente a la GH.²¹ El primer AS que se usó para tratar la acromegalia fue el octreótido de aplicación subcutánea;²² poco después surge el lanreótido y otro análogo más, el vapreótido, que prácticamente nunca fue distribuido.^{23,24} Estos AS se unen fundamentalmente a SSTR-2 y con menor afinidad a SSTR-5; los demás SSTRs quedan fuera de la jugada (*Figura 1*).²⁵⁻²⁷ Los tumores hipofisarios productores de GH expresan fundamentalmente SSTR-2 y SSTR-5.²⁵⁻²⁷ La respuesta terapéutica a los AS depende en gran medida de la expresión de estos receptores (particularmente de SSTR-2), pero también de la especificidad del análogo, la homo- y heterodimerización de los SSTR, el tráfico intracelular y reciclaje de los complejos ligando-receptor y de la funcionalidad de otras vías de señalización.^{28,29} Por otra parte, existen tumores productores de GH que no expre-

san SSTR-2 o SSTR-5 pero sí SSTR-3, si bien son la excepción.³⁰ Es interesante que en estos últimos adenomas los AS no tienen efecto alguno en el control de la secreción de GH pero logran reducir el tamaño tumoral de manera eficaz.³⁰

El octreótido subcutáneo se usó con éxito desde mediados de los 80 a dosis de 300 a 1,500 µg cada 24 horas, divididos en tres dosis.^{31,32} Con esta preparación, síntomas y signos como la cefalea, las artralgias, la hiperhidrosis, el acrocrecimiento y las disestesias mejoraban sustancialmente; así mismo, mejoraban también las comorbilidades como la hipertensión arterial la diabetes mellitus y la apnea del sueño.^{31,32} Varios estudios documentaron que se alcanzaban metas de control bioquímico (reducción de GH a < 2 ng/mL y normalización de IGF-1) en cerca de la mitad de los pacientes tratados y en una proporción similar se lograban reducciones importantes en el tamaño tumoral.^{31,32} Un par de años después surge el lanreótido PR (*Ipsen Pharmaceuticals*), también de administración subcutánea con posologías de 30 a 60 mg cada 7, 10 o 14 días (y en ocasiones cada 28 días en el caso de la preparación de 60 mg);^{33,34} los resultados del lanreótido PR fueron muy parecidos a los del octreótido subcutáneo.³³⁻³⁵

Hacia finales de la década de los 90, Novartis desarrolló una forma farmacológica de octreótido de depósito al unir el análogo a microesferas de un polímero biosintético biodegradable, el cual permite la administración intramuscular mensual.³⁶ Este producto fue lanzado con el nombre de sandostatina LAR (del inglés, *long-acting repeatable*) en Europa, en 1997, y 1998 en Estados Unidos; éste se empezó a usar en México en 2003.

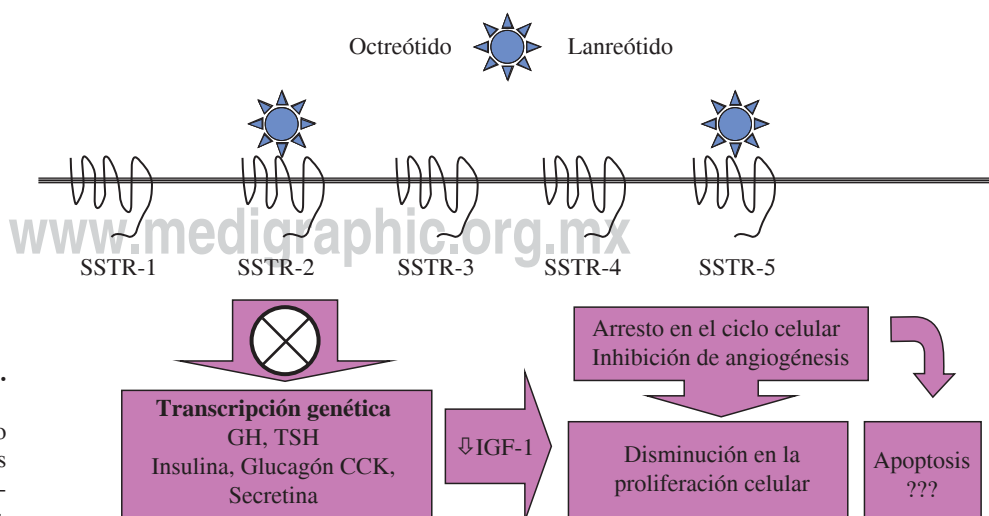


Figura 1.

Interacción de octreótido y lanreótido con SSTR-2 y 5 y los consecuentes efectos sobre la inhibición en la secreción hormonal y la proliferación celular.

El octreótido LAR tiene una eficacia y rango de seguridad comparables al octreótido subcutáneo, y quizás mayor, con la importante ventaja de que se administra sólo una vez cada cuatro semanas, lo cual aumenta importantemente la adherencia al tratamiento.²³ La dosis inicial es usualmente de 20 mg cada cuatro semanas, pero ésta se puede incrementar a 30 o 40 mg al cabo de cuatro meses si no se han cumplido las metas de tratamiento. También existe una formulación de 10 mg para aquellos pacientes que responden muy bien, si bien nosotros preferimos aumentar el intervalo de inyección en estos casos.³⁷ Varios estudios han demostrado que en un buen número de pacientes es posible incrementar el intervalo de administración a cada 6, 8, 10 y hasta 12 semanas, lo cual reduce importantemente los costos de tratamiento.³⁷⁻³⁹

El octreótido de depósito reduce los niveles basales de GH a menos de 2.5 ng/mL en 40-60% de los casos y normaliza la IGF-1 en 35 a 50%; ambas metas bioquímicas se alcanzan simultáneamente en 30 a 50% de los casos.⁴⁰⁻⁴² El octreótido LAR reduce el tamaño tumoral significativamente (esto es, reducciones mayores del 20%) en más del 70% de los pacientes (*Figura 2*).⁴⁰⁻⁴³ También existe una preparación de depósito del lanreótido conocida como somatulina autogel; se trata de una base acuosa a la que se agrega el AS y se inyecta subcutáneamente a dosis de 60, 90 y 120 mg cada cuatro semanas. La eficacia y seguridad del octreótido LAR y el lanreótido autogel son equivalentes, si bien hay pocos estudios que comparen en forma controlada y doble ciega el desenvolvimiento de ambos medicamentos.⁴⁴⁻⁴⁶

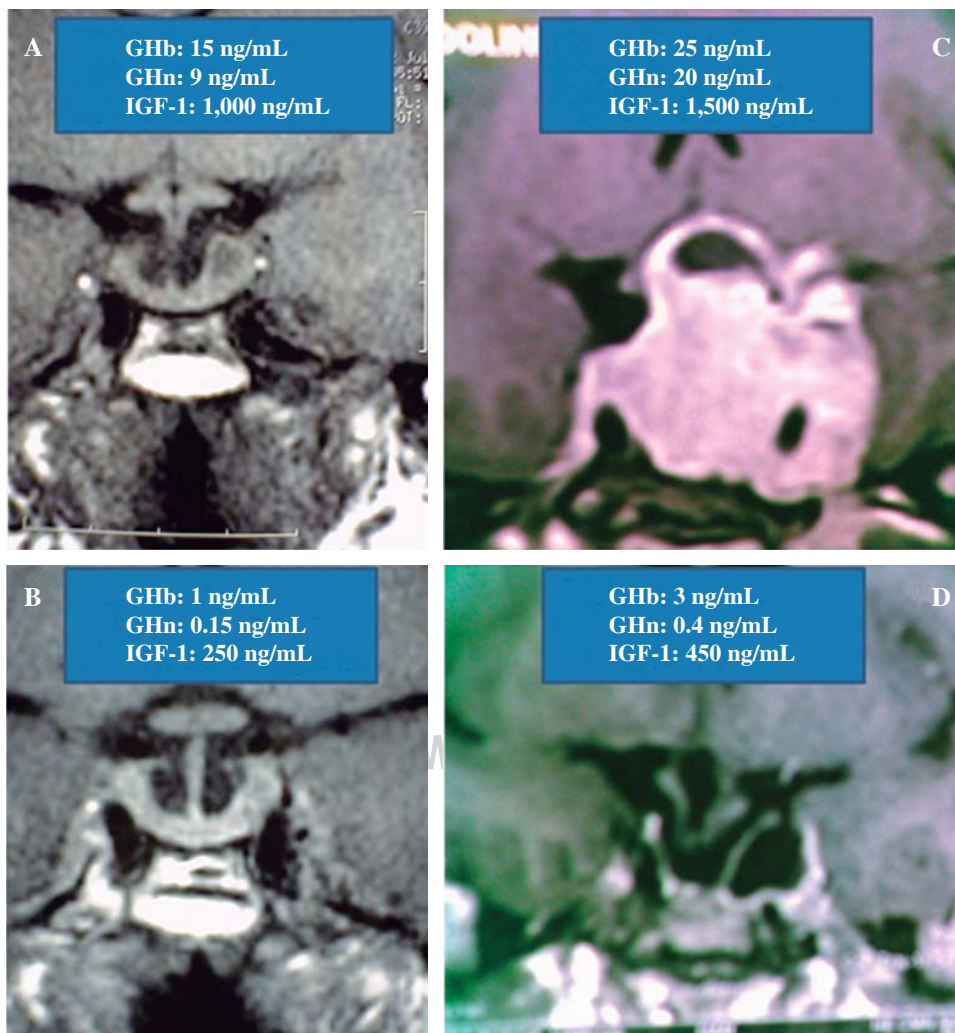


Figura 2.

Imágenes de resonancia magnética y resultados de GH e IGF-1 en dos pacientes acromegálicos. Cuadros A y B representan un paciente masculino de 45 años con un microadenoma en el ala derecha de la glándula, quien fue tratado de primera intención con octreótido LAR 20 mg cada cuatro semanas. Cuadros C y D representan un paciente masculino de 20 años de edad con un gran macroadenoma invasor con extensión supra y paraselar, quien tenía además importante hiperprolactinemia; fue tratado primariamente con octreótido LAR 40 mg cada mes más cabergolina 3.5 mg semanales.

Cuadro I. Resultados de diferentes series de tratamiento primario con análogos de la somatostatina de depósito.

Referencia	N (M/m)	Seguimiento (meses)	GH < 2.5 ng/mL + IGF-1 nL (%)	Reducción del volumen tumoral (%)
Colao. Clin Endo. 2006; 64: 342	34 (13/21)	6	69.7	74
Colao. JCEM. 2006; 91: 2112	99 (13/86)	12	42	75
Cozzi. JCEM. 2006; 91: 1397	67 (19/48)	12	56	82
Mercado. Clin Endo. 2007; 66: 859	68 (8/60)	12	25	72

Las tasas de éxito anteriormente mencionadas parecen ser las mismas para pacientes tratados primariamente que para aquellos que usan análogos de la somatostatina (AS) después de una CTE fallida.⁴⁷ Si bien varios estudios realizados en Europa reportan tasas de éxito bioquímico (GH < 2.5 ng/mL más normalización de IGF-1) para tratamiento primario entre el 40 y 60%,⁴⁸⁻⁵⁰ el único estudio controlado verdaderamente multicéntrico y multiétnico arroja cifras no tan optimistas de entre 25 y 30% (*Cuadro I*).⁵¹ En este sentido vale la pena aclarar que los estudios europeos iniciales contaban con un sesgo de selección importante, pues incluían solamente pacientes que previamente habían respondido a octreótido subcutáneo y analizaban los datos de acuerdo a la población de sujetos que terminaron el estudio y no a la población inicial; estos factores sobrestiman la eficacia del tratamiento. Ni la edad, ni el género, ni la radioterapia previa parecen influir la probabilidad de responder a AS.⁵² La presencia de mutaciones GSP-alfa o GNAS están asociadas a una mejor respuesta a AS,⁵³ quizás porque ocurren en tumores densamente granulados, que en general tienen un comportamiento biológico más benigno.⁵⁴ Por otra parte, mientras menos severa sea la hipersomatotropinemia (pacientes con GH basal menor de 10 ng/mL, responden mejor que aquellos con niveles mayores) mayor es la probabilidad de que el paciente responda favorablemente al AS.^{24,52}

Cuando después de cuatro meses de tratamiento con lanreótido u octreótido la respuesta bioquímica es nula, es la opinión de los autores, que continuar el AS a dosis mayores es fútil, si bien esto es una práctica común. Cuando la respuesta es parcial, esto es, no se alcanzan las metas absolutas pero tanto la IGF-1 como la GH disminuyen significativamente (en nuestro centro utilizamos una reducción de GH mayor del 50%

y de IGF-1 mayor del 30% para definir este escenario) se pueden considerar tres alternativas: 1) incrementar progresivamente la dosis hasta llegar a la máxima (40 mg cada cuatro semanas de octreótido LAR o 120 mg cada cuatro semanas de lanreótido autogel); 2) agregar un agonistas dopaminérgicos (AD), como se comenta más adelante, y 3) considerar la posibilidad de desmasificación quirúrgica. En cuanto a esto último, la mayor parte de la evidencia proviene de estudios retrospectivos que señalan que al menos 60% de estos pacientes que responden parcialmente a AS, lo hacen en forma completa después de la desmasificación del adenoma.⁵⁵ Existe un sólo estudio prospectivo que demuestra lo anterior, si bien con un número reducido de pacientes.⁵⁶ En nuestro centro practicamos la desmasificación quirúrgica siempre y cuando exista tumor visible y accesible y el paciente no tenga comorbilidades que contraindiquen el procedimiento. El uso de AS en preparación para la CTE ha sido polémico pues sólo existían algunos estudios retrospectivos que sustentarán esta estrategia. Sin embargo, un reciente estudio prospectivo y controlado en 62 pacientes, demostró que el pretratamiento con AS antes de la CTE mejora el desenlace bioquímico de la misma.⁵⁷ Por otra parte, el uso de AS antes de la CTE permite una mejoría del estado acromegálico, particularmente permite la disminución del tamaño de la lengua e hipofaringe, lo cual resulta en una más fácil intubación endotraqueal y quizás también en una disminución del riesgo anestésico cardiopulmonar.

El costo del tratamiento del paciente con acromegalia es muy elevado. Cuando se usan AS el gasto se incrementa importantemente pues cada dosis mensual de 20 mg de octreótido LAR o de 90 mg de lanreótido autogel cuesta en el mercado entre 1,500 y 1,800 USD. De manera que la selec-

ción de los pacientes que son candidatos a esta terapia debe ser muy cuidadosa. En el pasado se usaba la prueba aguda de octreótido subcutáneo para determinar qué pacientes tenían posibilidades de responder al tratamiento con el análogo de depósito. Esta prueba tiene un valor predictivo positivo mediocre y un valor predictivo negativo muy limitado, por lo que en la actualidad se utiliza más como una prueba de tolerancia.^{58,59}

En los últimos años se ha desarrollado un AS que es capaz de interactuar con los SSTR-1, 2, 3 y 5, por lo que inicialmente se le conoció como análogo «universal». Este nuevo AS es el SOM-230 o pasireótida, el cual tiene una vida media mayor que la del octreótido y características *in vitro* y farmacocinéticas favorables.^{60,61} Recientemente se publicó un estudio fase II, aleatorizado y cruzado en 60 pacientes con acromegalia en el que se comparó la eficacia y seguridad de tres dosis de pasireótida (200, 400 y 600 µg cada 12 horas por 28 días) con el de octreótido subcutáneo (100 µg tres veces al día por 28 días).⁶² Cuando los pacientes recibieron octreótido, 9% lograron una respuesta completa, definida por una GH $\leq$ 2.5 ng/mL y la normalización de IGF-1.⁶² Cuando recibieron pasireótida, 19% logró una respuesta bioquímica completa, 40% redujo sus niveles de GH a $\leq$ 2.5 ng/mL y 26% normalizó sus concentraciones de IGF-1.⁶² Aunque la respuesta bioquímica completa y la proporción de pacientes que normalizó su IGF-1 tendían a ser mayores con la dosis de pasireótida de 600 µg, no fue evidente una diferencia estadísticamente significativa entre las tres dosis.⁶² Debido a que el pasireótido compromete la secreción de insulina en mayor medida que el octreótido la posibilidad de descontrol glucémico en el acromegálico con diabetes debe vigilarse con cuidado. En la actualidad estamos en espera de los resultados de un gran estudio multicéntrico de fase III que compara la eficacia y seguridad de pasireótido LAR con octreótido LAR.

Sobre la posibilidad de suspender el tratamiento con análogos de la somatostatina en pacientes que han estado bien controlados durante varios años, recientemente nuestro grupo reportó que esto es posible en una proporción mínima de sujetos.⁶³ De cualquier forma, en los pacientes bien controlados, vale la pena incrementar el intervalo de inyección y en algunos casos hacer una suspensión de «prueba» siempre y cuando se les dé un seguimiento muy cercano y se reinicie el tratamiento al menor indicio de reactivación bioquímica de la enfermedad.

Agonistas dopaminérgicos

Éstos son aproximadamente 20% de los adenomas hipofisarios productores de GH co-secretan Prl.⁶⁴ Ultraestructuralmente estos tumores pueden estar compuestos por dos tipos de células (tumores mixtos del somatotropo y lactotropo) o por uno solo (mamosomatotropinomas).⁶⁴ En la actualidad sabemos que los adenomas del somatotropo comunes expresan frecuentemente el receptor dopaminérgico tipo 2 (D2R).^{29,64,65} Con base en lo anterior, los AD han sido utilizados en el tratamiento de la acromegalia desde hace más de dos décadas.⁶⁶ La experiencia con la bromocriptina fue desafortunada, ya que menos del 10% de los pacientes responden parcialmente y a dosis muy altas del agonista con los consecuentes efectos adversos.⁶⁶ El interés en los AD como tratamiento de la acromegalia resurgió con el advenimiento de la cabergolina, la cual es más potente y mucho mejor tolerada. En un reciente metaanálisis se evaluaron 10 estudios (150 pacientes), nueve de ellos prospectivos en los cuales utilizaron cabergolina como monoterapia a dosis que variaron entre 0.3 y 7 mg por semana.⁶⁷ En este metaanálisis, el 33% de los pacientes lograron normalizar niveles de IGF-1 y 47% redujeron GH a $\leq$ 2.5 ng/mL.⁶⁷ En el análisis multivariado la presencia de hiperprolactinemia no impactó los resultados en cuanto a la mejoría de la hipersomatotropinemia, si bien, en el más grande de los estudios analizados,⁶⁸ aquellos sujetos con elevaciones de Prl tuvieron mayores reducciones en GH e IGF-1.⁶⁷ Los efectos sobre el tamaño tumoral no pudieron ser evaluados confiablemente; sin embargo, en el estudio mencionado con anterioridad, 13 de 60 pacientes mostraron una disminución significativa en sus adenomas.⁶⁷

La cabergolina se ha usado también en forma adjunta a análogos de la somatostatina (AS) iniciados previamente. En el mismo metaanálisis mencionado en el párrafo anterior, se evaluaron cinco estudios (cuatro de ellos prospectivos, 77 pacientes) en los que se agregó cabergolina a dosis de entre 1 y 3.5 mg semanales al tratamiento con AS.⁶⁷ En su conjunto, la terapia combinada logra la normalización de IGF-1 y la reducción de GH a $\leq$ 2.5 ng/mL en 25-55 y 20-70% de los pacientes, respectivamente, sin que el nivel inicial de Prl haya afectado significativamente los resultados.⁶⁷

Los adenomas del somatotropo no sólo expresan D2R sino que también se ha documentado que éstos pueden heterodimerizarse con SSTR-2, 3 y 5, al menos *in vitro*.⁶⁹ Estos hallazgos han mo-

tivado el desarrollo de análogos «quiméricos» los cuales son a la vez, agonistas de D2R y de SSTR-2 y 5 y en menor grado SSTR-3.⁷⁰ Los estudios preclínicos de fase I parecen mostrar un efecto potenciador en la reducción de la secreción de GH.^{71,72} En la actualidad, se están realizando estudios de fase II para valorar la eficacia y seguridad de estas moléculas.

Antagonistas del receptor de GH

La GH ejerce sus efectos biológicos a través de la unión con su receptor específico (GHR) que se expresa en prácticamente todos los tejidos humanos.⁷³ Normalmente, una molécula de GH interactúa con dos moléculas de GHR, las cuales se encuentran predimerizadas en la membrana celular, lo cual implica que la GH tiene dos sitios específicos de unión.^{74,75} La unión de la GH a estas dos moléculas de GHR provoca cambios conformacionales que resultan en el reclutamiento y fosforilación de JAK2 y, posteriormente, de STAT5b con lo que la señal es transmitida al nú-

cleo^{76,77} (Figura 3). El pegvisomant (B2036/PEG) es una mutante de GH que en el sitio de unión 1 tiene 8 aminoácidos sustituidos, lo cual aumenta su afinidad por GHR, pero en el sitio de unión 2 posee un cambio de glicina por lisina que inhibe su interacción con el receptor y por lo tanto, impide la dimerización funcional y en consecuencia el efecto biológico, actuando como un antagonista competitivo de GH⁷⁴⁻⁷⁷ (Figura 3). La pegilación de esta molécula tiene el doble propósito de aumentar su vida media biológica y de evadir al sistema inmunológico.⁷⁶ El pegvisomant es específico para el GHR y no interactúa con otros miembros de la familia de receptores Prl/GH/citocinas.^{74,75} Este medicamento no impide la secreción de GH, la cual de hecho está aumentada, debido a que al generarse menos IGF-1 se pierde la retroalimentación negativa que este péptido ejerce tanto en el hipotálamo como en la hipófisis.⁷⁸ Los estudios iniciales mostraban que el pegvisomant a dosis que van de 10 a 20 mg cada 24 horas normalizaba los niveles de IGF-1 en más del 90% de los pacientes.^{79,80} La experiencia acumulada a la fecha

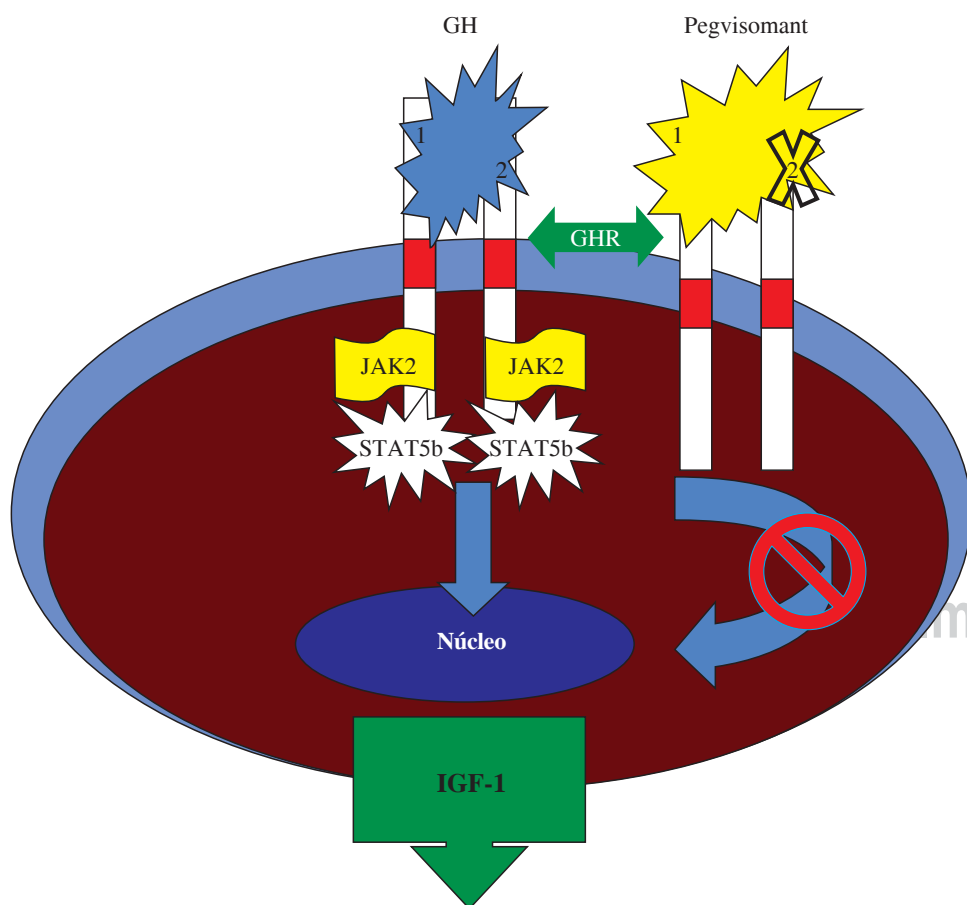


Figura 3.

Interacción de la GH con dos moléculas de receptor y el consecuente efecto biológico. Efecto del pegvisomant en impedir la dimerización funcional del receptor y la traducción de señal.

muestra, sin embargo, que este porcentaje es algo menor, de alrededor del 70%.^{81,82} Debido a su mecanismo de acción, el pegvisomant no tiene efecto alguno sobre el tamaño tumoral. De hecho se temía que al reducirse drásticamente los niveles de IGF-1, y por ello perderse la retroalimentación negativa al somatotropo, las células tumorales se expandieran. En la actualidad se sabe que el crecimiento tumoral ocurre en solamente el 2-3% de los pacientes;^{81,82} sin embargo, este medicamento no se recomienda en pacientes cuyos tumores se encuentran a menos de 3 mm del quiasma óptico. El pegvisomant es bien tolerado y sólo se ha reportado una elevación transitoria y reversible de las enzimas hepáticas.⁷⁹⁻⁸² Por otra parte hay casos bien documentados de hepatitis con aminotransferasas de más de 1,000 UI,⁸³ particularmente cuando el pegvisomant se usa en combinación con análogos de la somatostatina (AS).⁸⁴⁻⁸⁶ Una de las cualidades del pegvisomant con respecto a los AS es que no interfiere con la secreción de insulina, lo cual es definitivamente una ventaja en el paciente acromegálico con diabetes o intolerancia a los hidratos de carbono.⁸⁷

El pegvisomant es un medicamento extremadamente costoso, más aún que el octreótido y el lanreótido. Es por esto que se ha intentado administrarlo a intervalos de 2 a 3 veces por semana con resultados alentadores.⁸⁸ Así mismo, se ha utilizado en combinación con AS, bajo la consideración teórica de que se necesitará menos pegvisomant si existe una cantidad menor de GH con la cual competir.⁸⁴⁻⁸⁶ La estrategia de combinar AS con pegvisomant tiene también el potencial de prevenir el crecimiento tumoral pero, sobre todo, reduce los costos del tratamiento en forma considerable.

Conclusiones

En los últimos 20 años se han logrado avances espectaculares en el tratamiento de la acromegalia, lo cual se ha reflejado en una disminución importante de la tasa de mortalidad de la enfermedad.⁸⁹ La manipulación farmacológica del sistema somatotrópico ha permitido el control clínico y bioquímico de muchos pacientes que por la invasividad de sus tumores o por la presencia de comorbilidades, no son candidatos a cirugía. También se hace notar la utilidad del tratamiento farmacológico adjunto en pacientes que han recibido radioterapia, en tanto se logra el control de la hipersomatotropinemia, lo cual puede tardar hasta

más de cinco años.⁹⁰ Si bien la cirugía hipofisaria hecha por un neurocirujano experto ofrece una alta probabilidad de curación a largo plazo y libre de medicamentos, el tratamiento farmacológico primario es ya una realidad, particularmente en el caso de pacientes con tumores invasores cuyas posibilidades de curación quirúrgica son mínimas.

Es importante hacer notar que a la fecha, la mayor parte de los estudios controlados sobre la eficacia del tratamiento con AS han utilizado como criterios de éxito bioquímico la reducción de GH a menos de 2 o 2.5 ng/mL. En el último Consenso Internacional de Acromegalia,⁶ se acordó que estos puntos de corte son inadecuados pues reflejan los niveles «seguros» de GH medida por radioinmunoanálisis (RIA) policlonales. De manera que usando ensayos ultrasensibles de GH un nivel «seguro» de GH debe ser menor de 1 ng/mL.

Pensamos que la acromegalia debe ser considerada como una enfermedad crónica controlable mediante el uso equilibrado de cirugía, radioterapia y tratamiento farmacológico. Finalmente, la elección del tratamiento óptimo de la acromegalia debe individualizarse considerando también otros aspectos como el costo económico y las preferencias de cada paciente.^{6,11}

Bibliografía

1. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992; 21: 669-692.
2. Swearingen B, Barker FG, 2nd, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A et al. Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 3419-3426.
3. Espinosa-de-los-Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Ochoa R, Sandoval C, Guinto G et al. Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64: 245-249.
4. Melmed S. Acromegaly: pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009; 119: 3189-3200.
5. Melmed S, Colao A, Barkan A et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1509-1517.
6. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD et al. A consensus on criteria for cure in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 3141-3148.
7. Clemmons DR, Underwood LE, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Van Wyk JJ. Estradiol treatment of acromegaly. Reduction of immunoreactive somatomedin-C and improvement in metabolic status. *Am J Med*. 1980; 69: 571-575.
8. Leung KC, Johannsson G, Leung GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev*. 2004; 25: 693-721.
9. Dimaraki EV, Symons KV, Barkan AL. Raloxifene decreases serum IGF-I in male patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150: 481-487.

10. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006; 27: 485-534.
11. Barkan A, Bronstein M, Bruno OD, Cob A, Espinosa de los Monteros AL, Gadelha M, Garavito G, Guitelman M et al. Management of acromegaly in Latinamerica. *Pituitary.* 2010; 13: 168-175.
12. Mayo KE, Miller T, DeAlmeida V, Godfrey P, Zheng J, Cunha SR. Regulation of the pituitary somatotroph cell by GHRH and its receptor. *Recent Progr Horm Res.* 2000; 55: 237-266.
13. Tannenbaum GS, Epelbaum J, Bowers CY. Interrelationship between the novel peptide ghrelin and somatostatin/GHRH in the regulation of pulsatile GH secretion. *Endocrinology.* 2003; 144: 967-974.
14. Brazeu P, Vale W, Burgus R, Ling N, Botheher M, Rivier J. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary GH. *Science.* 1973; 179: 77-79.
15. Shimon I, Taylor JE, Dong JZ et al. Differential role of SSTR2 and SSTR5 for GH, TSH and PRL regulation. *J Clin Invest.* 1997; 99: 789-798.
16. Yamada T, Soll AH, Park J, Elashoff J. Autonomic regulation of somatostatin release: Studies with primary cultures of canine fundic mucosal cells. *Am J Physiol.* 1984; 247: G567-G573.
17. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocr Rev.* 1995; 16: 427-442.
18. Patel YC. Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *J Endocrinol Invest.* 1997; 20: 348-367.
19. Pfeiffer M, Koch T, Schroder H et al. Homo- and heterodimerization of somatostatin receptor subtypes. Inactivation of sst3 receptor function by heterodimerization with sst2a. *J Biol Chem.* 2001; 276: 14027-14036.
20. Pfeiffer M, Koch T, Schroder H et al. Heterodimerization of somatostatin and opioid receptors modulates phosphorylation, internalization and desensitization. *J Biol Chem.* 2002; 277: 19762-19772.
21. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med.* 1996; 334: 246-254.
22. Chiodini PG, Cozzi R, Dallabonzana D, Oppizzi G, Verde G, Petroncini M et al. Medical treatment of acromegaly with SMS 201-995, a somatostatin analog: a comparison with bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64: 447-453.
23. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3013-3018.
24. Sheppard MC. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003; 58: 387-399.
25. Shimon I, Yan X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest.* 1997; 100: 2386-2392.
26. Jaquet P, Saveanu A, Gunz G, Fina F, Zamora AJ, Grino M et al. Human somatostatin receptor subtypes in acromegaly: distinct patterns of messenger ribonucleic acid expression and hormone suppression identify different tumoral phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 781-792.
27. Ren SG, Kim S, Taylor J, Dong J, Moreau JP, Culler MD et al. Suppression of rat and human growth hormone and prolactin secretion by a novel somatostatin/dopaminergic chimeric ligand. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5414-5421.
28. Van der Hoek J, Lamberts SW, Hofland LJ. Precilical and clinical experiences with the role of somatostatin receptors in the treatment of pituitary adenomas. *European J Endocrinol.* 2007; 156: s45-s51.
29. Ferone G, de Herder WW, Pivonello R et al. Correlation of *in vitro* and *in vivo* somatotrophic adenoma responsiveness to somatostatin analogues and dopamine agonists with immunohistochemical evaluation of somatostatin and dopamine receptors and electron microscopy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1412-1417.
30. Casarini AP, Pinto EM, Jallad RS, Giorgi RR, Gianella-Neto D, Bronstein MD. Dissociation between tumor shrinkage and hormonal response during somatostatin analog treatment in an acromegalic patient: preferential expression of somatostatin receptor subtype 3. *J Endocrinol Invest.* 2006; 29: 826-830.
31. Ho KY, Weissberger AJ, Merbach P, Lazarus L. Therapeutic efficacy of the somatostatin analogue SMS 201-995 (octreotide) in acromegaly. Effects of dose and frequency in long-term safety. *Ann Intern Med.* 1990; 112: 173-181.
32. Newman CB, Melmed S, Snider TJ, Young WF, Boyajy LD, Levy R et al. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients-a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 2768-2775.
33. Heron I, Thomas F, Dero M et al. Pharmacokinetics and efficacy of a long-acting formulation of the new somatostatin analog BIM 23014 in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 721-727.
34. Marek J, Hana V, Krsek M et al. Long-term treatment of acromegaly with the slow-release somatostatin analog lanreotide. *Eur J Endocrinol.* 1994; 131: 20-26.
35. Attanasio R, Baldelli R, Pivonello R, Grotoli S, Bocca L, Gasco V et al. Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation: effectiveness in the chronic treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5258-5265.
36. Davies PH, Stewart SE, Lancranjan L, Sheppard MC, Stewart PM. Long-term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin-LAR) for the management of acromegaly. *Clin Endocrinol.* 1998; 48: 311-316.
37. Espinosa-de-los-Monteros AL, Mercado M, Sosa E. Comparison of four and six week injection interval during treatment of acromegaly with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol.* 2005; 252: s107.
38. Biermasz NR, van den Oever NC, Frolich M, Arias AM, Smit JW, Romijn JA et al. Sandostatin LAR in acromegaly: a 6-week injection interval suppresses GH secretion as effectively as a 4-week interval. *Clin Endocrinol.* 2003; 58: 288-295.
39. Turner HE, Thornton-Jones VA, Wass JA. Systematic dose-extension of octreotide LAR: the importance of individual tailoring of treatment in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2004; 61: 224-231.
40. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V et al. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 2779-2786.
41. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4554-4563.
42. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S et al. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3090-3098.
43. Bevan JS. The anti-tumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1856-1863.

44. Caron P, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 99-104.
45. Chanson P, Boerlin V, Ajzenberg C, Bachelot Y, Benito P, Bringer J et al. Comparison of octreotide acetate LAR and lanreotide SR in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2000; 53: 577-586.
46. Amato G, Mazzioti G, Rotondi M et al. Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2002; 56: 65-71.
47. Colao A, Cappabianca P, Caron P et al. Octreotide LAR versus surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label multicentre study. *Clin Endocrinol.* 2009; 70: 757-768.
48. Colao A, Pivonello R, Rosato F et al. First-line octreotide-LAR therapy induces tumor shrinkage and control hormone excess in patients with acromegaly: results from an open, prospective, multicentre trial. *Clin Endocrinol.* 2002; 64: 342-352.
49. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogues in acromegaly: a prospective in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2112-2118.
50. Cozzi R, Montini M, Attanasio R et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 1397-1403.
51. Mercado M, Borges F, Bouterfa H et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2007; 66: 859-868.
52. Sosa E, Espinosa-de-los-Monteros AK, González B, Vargas G, Mercado M. Tratamiento de la acromegalia con octreótido LAR. *Rev Med IMSS.* 2008; 46: 205-212.
53. Mendoza V, Sosa E, Espinosa-de-los-Monteros AL, Salcedo M, Guinto G, Cheng S. GSP α mutations in Mexican patients with acromegaly: potential impact on long-term prognosis. *GH & IGF Res.* 2005; 15: 28-32.
54. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6290-6295.
55. Colao A, Attanasio R, Pivonello R et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 85-92.
56. Jallad RS, Musolino NR, Kodaira S, Cescato VA, Bronstein MD. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to somatostatin analogue. *Clin Endocrinol.* 2007; 67: 310-315.
57. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2984-2990.
58. Colao A, Ferone D, Lastoria S, Marzullo P, Cerbone G, Di Sarno A et al. Prediction of efficacy of octreotide therapy in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 2356-2362.
59. Karavitaki N, Botusan I, Radian S, Coculescu M, Turner HE, Wass JA. The value of an acute octreotide suppression test in predicting long-term responses to depot somatostatin analogues in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2005; 62: 282-288.
60. Hofland LJ, van der Hoek J, van Koetsveld PM et al. The novel somatostatin analog SOM230 is a potent inhibitor of hormone release by growth hormone- and prolactin-secreting pituitary adenomas in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 1577-1585.
61. Ma P, Wang Y, van der Hoek J et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic comparison of a novel multiligand somatostatin analog, SOM 230, with octreotide in patients with acromegaly. *Clin Pharmacol Therap.* 2005; 78: 69-80.
62. Petersenn S, Schopohl A, Barkan A et al. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: A randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 2781-2789.
63. Ramírez C, Vargas G, González B, Grossman A, Rábago J, Sosa E et al. Discontinuation of octreotide LAR after long term, successful treatment of patients with acromegaly: Is it worth trying? *Eur J Endocrinol.* 2012; 166: 21-26.
64. Asa SL, Kovacs K. Pituitary pathology in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992; 21: 553-574.
65. Pivonello R, Matrone C, Filippella M et al. Dopamine expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 1674-1683.
66. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 518-523.
67. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1327-1338.
68. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolensee JL et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 374-378.
69. Rocheville M, Lange DC, Kumar U, Patel RC, Patel YC. Receptors for dopamine and somatostatin: formation of hetero-oligomers with enhanced functional activity. *Science.* 2000; 288: 154-157.
70. Jaquet P, Gunz G, Saveanu A et al. Efficacy of chimeric molecules directed towards multiple somatostatin and dopamine receptors on inhibition of GH and prolactin secretion from GH-secreting pituitary adenomas classified as partially responsive to somatostatin analog therapy. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153: 135-141.
71. Gruszka A, Son-Guang R, Dong J, Culler MD, Melmed S. Regulation of growth hormone and prolactin gene expression and secretion by chimeric somatostatin-dopamine molecules. *Endocrinology.* 2007; 148: 6107-6114.
72. Florio T, Barbieri F, Spaziante R et al. Efficacy of a dopamine-somatostatin chimeric molecule, BIM-23A760, in the control of cell growth from primary cultures of human, non-functioning pituitary adenomas: a multicentre study. *Endocr Rel Cancer.* 2008; 15: 583-599.
73. Mercado M, DaVila N, McLeod JF, Baumann G. Distribution of growth hormone receptor messenger ribonucleic acid containing and lacking exon 3 in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78: 731-735.
74. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev.* 2002; 23: 623-646.
75. Kopchick JJ. Discovery and development of a new class of drugs: GH antagonists. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26: 16-26.

76. Ross RJ, Leung KC, Maamra M, Bennett W, Doyle N, Waters MJ et al. Binding and functional studies with the growth hormone receptor antagonist, B2036-PEG (pegvisomant), reveal effects of pegylation and evidence that it binds to a receptor dimer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1716-1723.
77. Maamra M, Kopchick JJ, Strasburger CJ, Ross RJ. Pegvisomant, a growth hormone-specific antagonist, undergoes cellular internalization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4532-4537.
78. Veldhuis JD, Bidlingmaier M, Anderson SM, Wu Z, Strasburger CJ. Lowering total plasma insulin-like growth factor I concentrations by way of a novel, potent, and selective growth hormone (GH) receptor antagonist, pegvisomant (B2036-peg), augments the amplitude of GH secretory bursts and elevates basal/nonpulsatile GH release in healthy women and men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3304-3310.
79. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1171-1177.
80. 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.* 2001; 358: 1754-1759.
81. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, Forssmann K, Mann K, Saller B et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol.* 2006; 156: 75-82.
82. Trainer PJ. Acrostudy: the first 5 years. *Eur J Endocrinol.* 2009; 161: S19-S24.
83. Biering H, Saller B, Bauditz J et al. Elevated transaminases during medical treatment of acromegaly: a review of the German pegvisomant surveillance experience and a report of a patient with histologically proven chronic mild active hepatitis. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 213-220.
84. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet.* 2005; 365: 1644-1646.
85. Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA et al. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4598-4601.
86. Jorgensen JO, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen JW, Kristensen LO, Hagen C et al. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5627-5631.
87. Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK, Besser GM, Monson JP et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 521-527.
88. Jehle S, Reyes CM, Sundeen RE, Freda PU. Alternate-day administration of pegvisomant maintains normal serum insulin-like growth factor-I levels in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1588-1593.
89. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romjin JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 61-67.
90. González B, Vargas G, Espinosa-de-los Monteros AL, Sosa E, Mercado M. Efficacy and safety of radiotherapy in a acromegaly. *Arch Med Res.* 2011; 42: 48-52.

Correspondencia:

Moisés Mercado

Aristóteles Núm. 68,

Polanco, 11560, México, D.F.

Tel. y fax: 52813029,

E-mail: moises.mercado@endocrinologia.org.mx