

Recibido: 8 de febrero de 2006  
 Versión definitiva: 24 de abril de 2006  
 Aceptado: 27 de abril de 2006

# IGF-1 y hormona de crecimiento. **Marcadores para la aplicación de octreótida en acromegalia**

**Ignacio Alejandro  
 Martínez-Delgado,<sup>1</sup>  
 Graciela  
 Gómez-Martínez<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Dirección de Educación  
 e Investigación en Salud,  
 Unidad Médica de Alta  
 Especialidad,  
 Hospital de Cardiología 34  
<sup>2</sup>Servicio de  
 Endocrinología, Hospital  
 de Especialidades,  
 Unidad Médica de Alta  
 Especialidad 25

Instituto Mexicano del  
 Seguro Social  
 Monterrey, Nuevo León

Comunicación con:  
 Ignacio Alejandro  
 Martínez-Delgado.  
 Tel: (81) 8399 4300,  
 extensión 4605.  
 Correo electrónico:  
 ignacio.martinezd@  
 imss.gob.mx

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar mediante los niveles de la hormona de crecimiento y factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (IGF-1), la dosis y frecuencia de aplicación de octreótida de larga acción (LAR) en pacientes con acromegalia.

**Material y métodos:** serie de 12 pacientes (cinco hombres y siete mujeres) con acromegalia, edad promedio de 48.9 años (rango 35 a 67); se trató de ocho pacientes operados no curados y cuatro tratados *de novo*. El periodo de estudio osciló entre 12 y 18 meses. El tratamiento se inició con 20 mg de octreótida LAR intramuscular durante cuatro semanas. Previa a la cuarta inyección fueron medidos los niveles de IGF-1 y hormona de crecimiento, y la dosis del medicamento fue ajustada y permaneció así por tres inyecciones más; si los pacientes continuaron con niveles seguros de hormona de crecimiento e IGF-1, se individualizó la dosis y la frecuencia de aplicación de octreótida LAR hasta el número mínimo de inyecciones para mantener niveles seguros de la hormona de crecimiento.

**Resultados:** el intervalo de aplicación de octreótida LAR para mantener niveles seguros de la hormona de crecimiento (< 2.5 ng/mL), fue incrementado a más de cada cuatro semanas en nueve pacientes (75 %): en seis (50 %) cambió a ocho semanas y en tres (25 %) a 12 semanas; tres (25 %) siguieron con inyecciones cada cuatro semanas. Los niveles de hormona de crecimiento e IGF-1 fueron más bajos durante el tratamiento comparados con los niveles basales ( $p < 0.01$ ).

**Conclusión:** en acromegalia el ajuste de la dosis de octreótida LAR mantiene en control la hormona de crecimiento con una reducción en la frecuencia de aplicación hasta de 75 %.

## SUMMARY

**Objective:** to determine the dose and frequency of application of octreotide LAR to treat acromegaly by monitoring the levels of circulating growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF-1).

**Material and methods:** twelve patients (five men and seven women) with acromegaly, whose age was on average 48.9 years (range 35-67) participated. Eight had been surgically treated, yet non cured and 4 patients were treated *de novo*. The study lasted between 12-18 months. The initial octreotide dose was 20 mg/4 weeks intramuscular. Before administering the fourth dose, the levels of IGF-1 and GH were measured; then, the dose was adjusted and three more injections were applied. If the levels of GH and IGF-1 continued safe, the dose and frequency of application of octreotide LAR were individualized thus applying the minimum number of injections.

**Results:** the interval of octreotide LAR application to maintain the levels of GH and IGF-1 within safe range was prolonged to more than four weeks in nine patients (75 %); in six patients (50 %), the interval changed to eight weeks and to twelve weeks in three patients (25 %). Three patients (25 %) continued receiving injections in four-week intervals. The levels of GH and IGF-1 were lower during the treatment period when compared with the baseline measurements ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** the adjustment of the dose of octreotide LAR keeps the levels of GH within safe range and reduces in 75 % the frequency of injections to treat acromegaly.

## Palabras clave

- ✓ acromegalia
- ✓ octreótida
- ✓ hormona del crecimiento

## Key words

- ✓ acromegaly
- ✓ octreotide
- ✓ growth hormone

## Introducción

La acromegalia está asociada con morbilidad considerable e incremento dos a tres veces de la mortalidad, la cual puede ser reducida cuando el nivel de hormona de crecimiento (GH) es menor de 2.5 ng/mL y el del factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (IGF-1) es normal para la edad y el sexo.<sup>1</sup>

Se trata de una alteración insidiosa causada por un adenoma secretor de GH, que resulta en niveles circulantes altos de GH e IGF-1. Las opciones terapéuticas incluyen resección quirúrgica del adenoma transesfenoidal, terapia farmacológica con análogos de somatostatina, agonistas dopaminérgicos y antagonistas del receptor de GH y radioterapia;<sup>2</sup> infortunadamente ninguna es completamente exitosa para controlar la enfermedad y sus manifestaciones clínicas.

Los análogos de somatostatina de larga acción (octreótida LAR, lanreótido LA y autogel) han demostrado que son seguros, suprimen los niveles de GH a menos de 2 a 2.5 ng/mL y normalizan los niveles de IGF-1 hasta en 50 a 70 % de los casos.<sup>3</sup>

La dosis recomendada de octreótida LAR es de 20 mg cada 28 días, sin embargo, investigaciones recientes han señalado una duración prolongada de su eficacia.<sup>4,5</sup> Se ha observado que las concentraciones de GH continúan suprimidas después de la suspensión del lanreótido y octreótida LAR. En dos estudios, el intervalo de administración de LAR pudo ser incrementado a seis semanas sin descontrol de GH.<sup>6,7</sup>

El objetivo de nuestro estudio fue individualizar la dosis y frecuencia de aplicación de octreótida LAR en acromegalia hasta el número mínimo de inyecciones para mantener niveles seguros de GH, conforme los niveles de GH e IGF-1.

## Material y métodos

Fueron incluidos 12 pacientes con acromegalia en control al menos seis meses con 10, 20 o 30 mg de octreótida LAR cada cuatro semanas. Se incluyeron pacientes con GH media menor de 2.5 ng/mL (GH media se obtuvo

de promediar cinco mediciones de supresión de GH con carga oral de 75 g de glucosa, realizadas a intervalos de 30 minutos) y con nivel de IGF-1 normal para la edad y el sexo. Se trató de cinco hombres y siete mujeres, con edad promedio de 48.9 (rango 35 a 67 años): ocho pacientes habían sido sometidos a tratamiento quirúrgico (cuatro por microadenoma y cuatro por macroadenoma, todos sin curación, por lo que se inició tratamiento médico complementario) y cuatro recibían tratamiento médico *de novo*. El periodo de estudio osciló entre 12 y 18 meses.

## Tratamiento

Comenzó con 20 mg de octreótida LAR intramuscular cada cuatro semanas. Previa a la cuarta inyección, se cuantificó GH media y se realizaron ajustes al medicamento: 10 mg, si GH era menor de 1 ng/mL e IGF-1 normal para la edad y el sexo; 20 mg, si GH era mayor de 1 ng/mL pero menor de 2.5 ng/mL, e IGF-1 normal para la edad y el sexo; 30 mg, si GH era mayor de 2.5 ng/mL con IGF-1 alta.

Si los pacientes permanecían con niveles seguros de GH e IGF-1 normal se continuaba el esquema por tres inyecciones más para después individualizar la dosis y frecuencia de aplicación de octreótida LAR hasta el mínimo número de inyecciones para mantener niveles seguros de GH. Si la dosis era de 10 mg entonces cambiaba a 20 mg y el periodo para aplicar la inyección se prolongaba a cada ocho semanas. Si era de 20 mg, no había cambios en la dosis pero la inyección era aplicada cada seis semanas. Si la dosis era de 30 mg, se reducía a 20 mg con aplicación cada cuatro semanas.

Después de tres inyecciones más nuevamente fue cuantificada GH media: si continuaba con nivel menor de 2.5 ng/mL e IGF-1 normal, la extensión del intervalo de la dosis quedaba de ocho a 12 semanas. Si la dosis era de 20 mg el objetivo era prolongar el periodo de aplicación a seis semanas y si la dosis era de 30 mg, disminuirla a 20 mg.

Si la dosis de extensión era de 12 semanas, entonces GH media fue cuantificada cada seis meses o antes si el paciente desarrollaba síntomas de acromegalia activa. Si la dosis de ex-

tensión era de ocho semanas, entonces el muestreo ocurría cada seis meses. Si GH media era mayor de 2.5 ng/mL, entonces la dosis era acortada a cada seis semanas. Si después de continuar con 20 o 30 mg, el nivel de GH era menor de 2.5 ng/mL y la IGF-1 normal, se continuaba con la misma dosis cada cuatro semanas y se evaluaba respuesta cada seis meses.

### Evaluación bioquímica y estadística

El nivel de GH sérica fue medido por ensayo inmunorradiométrico (HGH-RIACT 100 kit), CV intraensayo, 4.5 a 4.8 %, gamma de medida, 0.03 a 65.6 UI/ML. El nivel de IGF-1, por ensayo inmunorradiométrico (IGF-1-RIACT kit), CV intraensayo 3.8 a 5.9 %, límite de detección valorado en 1 ng/mL. Los valores esperados de acuerdo con la edad fueron: 21 a 25 años, 228 a 376 ng/mL; 26 a 30 años, 184 a 271 ng/mL; 31 a 40 años, 161 a 226 ng/mL; 41 a 50 años, 147 a 210 ng/mL; más de 50 años, 120 a 197 ng/mL.

El análisis estadístico se efectuó con *t* de Student.

## Resultados

La dosis de intervalo fue incrementada a más de cada cuatro semanas en nueve de los 12 pacientes (75 %); seis (50 %) cambiaron a ocho semanas; tres (25 %) a 12 semanas; tres (25 %) permanecieron con inyecciones cada cuatro semanas porque continuaron con niveles seguros de GH (< 2.5 ng/mL).

Los niveles de GH e IGF-1 fueron más bajos con el tratamiento, en comparación con los niveles basales ( $p < 0.01$ ) (figuras 1 y 2).

## Discusión

La octreótida de larga acción está unida a microesferas de un polímero biodegradable, el cual permite su liberación bifásica y le confiere una vida media de 28 a 35 días. Después de

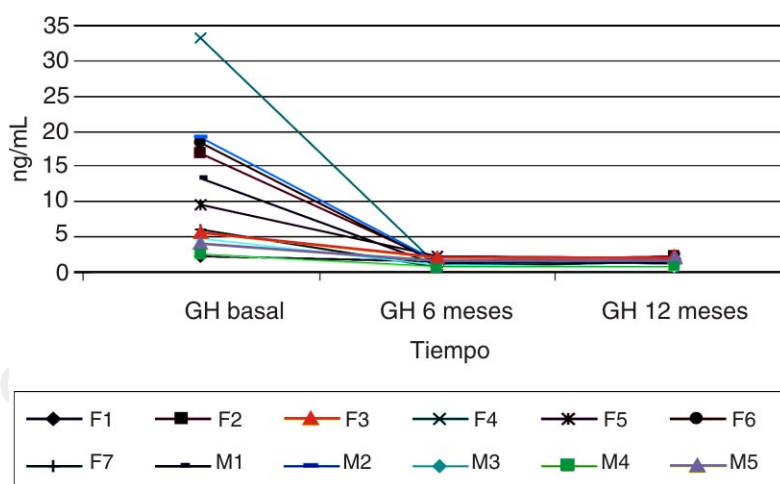
tres inyecciones con intervalos de cuatro semanas cada una, se alcanza un nivel estable de octreótida 1.6 veces más alto que con una sola inyección.<sup>8</sup>

Steward y colaboradores estudiaron la asociación entre los niveles de GH, IGF-1 y los síntomas de acromegalia durante la suspensión de octreótida de larga acción hasta por 16 semanas. No observaron diferencia entre cuatro y ocho semanas después de la inyección, pero entre las 12 y 16 semanas después notaron incremento significativo en la concentración de GH, lo cual sugería un efecto sostenido hasta las 12 semanas.<sup>9</sup>

En nuestro estudio, la dosis de intervalo fue incrementada en nueve pacientes: seis (50 %) cambiaron a ocho semanas y tres (25 %) a 12 semanas (lo cual confirma lo encontrado por Steward), logrando mejoría clínica con niveles seguros de GH (figura 1).

En el mismo estudio de Steward, las concentraciones de IGF-1 fueron significativamente elevadas sólo después de ocho semanas, pero los síntomas no cambiaron hasta las 16 semanas.<sup>9</sup> En nuestro análisis encontramos que los niveles de IGF-1 permanecieron normales, reflejando la producción de GH en 24 horas, corroborando los niveles seguros de GH.

**Ignacio Alejandro Martínez-Delgado et al.**  
**IGF-1 y hormona de crecimiento en acromegalia**



**Figura 1. Comparación de los niveles de la hormona de crecimiento (GH) con inyecciones cada cuatro semanas hasta seis meses y la dosis de frecuencia final de octreótida de larga acción (aplicación cada ocho semanas)**

Los niveles de GH e IGF-1 fueron más bajos en el tratamiento comparados con los basales ( $p < 0.01$ ) (figuras 1 y 2).

En un estudio de cohorte prospectivo, Turner mostró que la extensión sistémica en la dosis de LAR no sólo mantiene el control de acromegalia sino también reduce el número anual de inyecciones requeridas a la mitad o menos en más de 50 % de quienes respondieron a análogos de somatostatina; y que se requiere un enfoque individual de cada paciente, dado que no hay factores predictivos para la frecuencia de la dosis final.<sup>7</sup> En un paciente con inyecciones cada cuatro semanas, a las 48 semanas equivaldría a 12 inyecciones; con la individualización son cuatro aplicaciones y se mejora la aceptabilidad del paciente.

Existen investigaciones que sugieren precaución en aceptar IGF-1 como marcador de éxito de tratamiento,<sup>10</sup> dado que indica tardíamente los cambios agudos en la GH y por lo tanto sería menos útil en determinar el tiempo de la próxima inyección.<sup>11</sup> Todos nuestros pacientes continuaron con niveles normales de IGF-1, y no se realizaron ajustes con base en este marcador, sino de acuerdo con el nivel de GH.

El costo del esquema valorando la frecuencia de la dosis final, tomando como base el precio para octreótida LAR en el Instituto Mexicano del Seguro Social, fue casi la mitad de las

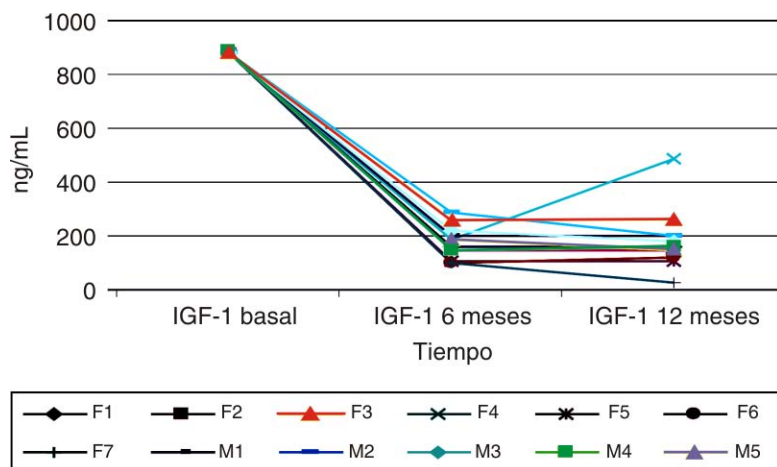
inyecciones cada cuatro semanas. Esto representa un ahorro potencial de 50 %, que, sin embargo, debe invertirse en el monitoreo de las mediciones repetidas de GH para establecer la frecuencia de la dosis final de inyecciones, lo cual en cambio sí implica reducción en el tiempo destinado por el personal de enfermería para la administración de inyecciones.<sup>5</sup>

## Conclusión

Octreótida LAR produce supresión prolongada de los niveles de GH elevados en algunos pacientes con acromegalia, permitiendo reducir la frecuencia de las inyecciones sin pérdida del control de la hormona (cada ocho semanas 50 % y cada 12 semanas sin desarrollo de síntomas en 25 %).

## Referencias

1. Rajasoorya C, Holdaway M, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1994;41:95-102.
2. Donangelo I, Melmed Shlomo. Treatment of acromegaly. *Endocrine* 2005;28:123-128.
3. Ayuk K, Sheppard MC. Growth hormone and its disorders. *Postgrad Med J* 2006;963:24-306
4. Jenkins PJ, Akker S, Chew SL, Besser GM, Monson JP, Grossman AB. Optimal dosage interval for depot somatostatin analogue therapy in acromegaly requires individual titration. *Clin Endocrinol* 2000;53:719-724.
5. Lorc Y, Dejager S, Chanson P. Time course of GH and IGF-1 levels following withdrawal of long-acting octreotide in acromegaly. *Pituitary* 2000;3:193-197.
6. Biermasz NR, Van den Oever NC, Frolich M, Pereira Arias AM, Smit JWA, 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.
7. Turner HE, Thornton-Jones VA, Wass JAH. Systematic dose-extension of octreotide LAR: the importance of individual tailoring of treatment in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2004;61:224-231.
8. Flogstad AK, Halse J, Bakke S, Lancranjan I, Marbach P, Bruns E et al. Sandostatin LAR in acromegalic patients: long-term treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:23-28.
9. Stewart PM, Stewart SE, Clark PM, Sheppard MC. Clinical and biochemical response following



**Figura 2. Comparación de los niveles de IGF-1 con inyecciones cada cuatro semanas hasta seis meses y la dosis de frecuencia final de octreótida de larga acción (aplicación cada ocho semanas)**

withdrawal of a long-acting, depot injection form of octreotide (sandostatin-LAR). Clin Endocrinol 1999;50:295-299.

10. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-1 concentrations, predict excess

mortality in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1613-1617.

11. James RA, Gilroy J. Dose and frequency titration of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly – an injection of expediency? Clin Endocrinol 2001;54:11-13. [rm](#)

**Ignacio Alejandro  
Martínez-Delgado et al.  
IGF-1 y hormona de  
crecimiento en  
acromegalia**

medigraphic.com