

Tratamiento de la acromegalia con octreotida LAR

**Ernesto Sosa,
Ana Laura
Espinosa-
de-los-Monteros,
Baldomero González,
Guadalupe Vargas,
Fernando Mier,
Moisés Mercado**

RESUMEN

Introducción: si bien altamente eficaz, el tratamiento de la acromegalia con análogos de somatostatina tiene las desventajas de ser costoso, no curativo y que debe administrarse indefinidamente. Describimos la experiencia de nuestro centro en el tratamiento de la acromegalia con una dosis fija de 20 mg de octreotida LAR cada cuatro semanas.

Material y métodos: 97 pacientes, 71 con macroadenoma, tratados con 20 mg de octreotida LAR intramuscular cada cuatro semanas, en 23 de ellos como tratamiento primario. Se midió GH e IGF-1 a las cuatro semanas después de la tercera inyección y a partir de ese momento las evaluaciones ocurrieron a intervalos de tres a seis meses. En 27 pacientes no seleccionados se realizó una evaluación seis semanas después de la inyección del análogo de somatostatina. **Resultados:** se consiguió una concentración de GH < 2.5 ng/mL en 71, 75 y 83 % de los pacientes al tercer, sexto y duodécimo mes de seguimiento, respectivamente, mientras que 34, 38 y 32 % consiguieron normalizar el IGF-1. Ambas metas se lograron en 30, 33 y 32% al tercer, sexto y duodécimo mes, respectivamente. La tasa de éxito bioquímico fue la misma tanto para los pacientes con tratamiento médico primario como para los tratados de manera secundaria. Una concentración de GH > 10 ng/mL se asoció con mala respuesta al tratamiento.

Conclusiones: con la dosis fija de 20 mg de octreotida LAR cada 28 días es posible lograr una tasa de control bioquímico comparable a la de otras series publicadas.

SUMMARY

Background: treatment of acromegaly with somatostatin analogues, albeit highly effective, is not curative and its elevated cost represents a major disadvantage. Hereby we describe our Center's experience using a fixed, 20 mg q.4 weeks- dose of octreotide LAR.

Methods: 97 patients, 69 females, 71 with macroadenomas, treated with 20-mg im injections of octreotide LAR every 4 weeks, in 23 as primary therapy. No dose escalation was allowed. Patients were evaluated with GH and IGF-1 levels at 4 weeks after the third injection; thereafter, assessments occurred at 3 to 6 months intervals. In 27 unselected patients, evaluations were also performed 6 weeks after the SA injection.

Results: a GH concentration < 2.5 ng/mL was reached by 71%, 75% and 83% of patients at the 3rd, 6th and 12th months of follow up respectively, whereas over 30% achieved an IGF-1 index ≤ 1.0 at each of these time points, and both biochemical goals were achieved by 30%, 33% and 32% of patients at the same time points. Biochemical success was the same for those patients treated primarily and those treated secondarily and prior radiation made no difference. A baseline GH level > 10 ng/mL was associated with a poor response.

Conclusions: a biochemical control rate comparable with other published series it is feasible to reach with the treatment with a fixed dose of 20 mg.

Servicio de
Endocrinología
Unidad de Investigación
Médica en
Endocrinología
Experimental,
Hospital de
Especialidades,
Centro Médico Nacional
Siglo XXI

Instituto Mexicano
del Seguro Social,
Distrito Federal, México

Comunicación con:
Moisés Mercado.
Fax: (55) 5281 3029.
Correo electrónico:
mmercadoa@yahoo.com

Palabras clave

- ✓ acromegalia
- ✓ octreotida LAR
- ✓ hormona de crecimiento
- ✓ factor I de crecimiento semejante a la insulina

Key words

- ✓ acromegaly
- ✓ octreotide
- ✓ growth hormone
- ✓ insulin-like growth factor I

Recibido: 22 de octubre de 2007

Aceptado: 21 de abril de 2008

Introducción

El tratamiento de la acromegalia debe tener como objetivos mínimos la liberación de efectos compresivos del tumor sobre el quiasma óptico; mejorar los síntomas incapacitantes como la fatiga, artralgias y cefalea; el control de las alteraciones

metabólicas y comorbilidades como la diabetes y la hipertensión; y la disminución de la alta tasa de mortalidad que tienen estos pacientes, mediante la reducción de la concentración de hormona de crecimiento (GH) a niveles "seguros", generalmente entre 2 y 2.5 ng/mL.¹⁻³ La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección, particularmente

cuando la lesión está confinada a la silla turca. El tratamiento quirúrgico de la acromegalia es exitoso en 80 % de los pacientes con microadenomas, pero no alcanza 50 % de los pacientes con macroadenomas.⁴⁻⁷ Así, una proporción significativa de los pacientes con acromegalia necesitará alguna forma de tratamiento adyuvante para alcanzar los objetivos mínimos de control de la enfermedad.⁸ Los pacientes con tumores muy grandes o invasores, tienen muy pocas probabilidades de ser controlados con la cirugía, y para ellos el tratamiento farmacológico primario es una buena opción.⁸

La efectividad de los diferentes análogos de somatostatina, tanto en el tratamiento primario como secundario de la acromegalia, ha sido científicamente comprobada durante los últimos 15 años.⁹⁻¹¹ Sin embargo, su costo elevado constituye una gran desventaja, sobre todo en países como México que tienen muchas otras prioridades de salud. Tomando en cuenta esta situación, las estrategias dirigidas a lograr que este medicamento esté disponible para un mayor número de pacientes siempre serán bienvenidas. El presente estudio muestra la experiencia acumulada de noviembre de 2003 a septiembre de 2007 en la Clínica de Acromegalia del Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, con 20 mg de octreotida LAR en el tratamiento de la acromegalia, haciendo énfasis en la implementación de estrategias de reducción de costos.

Material y métodos

Pacientes y protocolo de estudio

Noventa y siete pacientes con acromegalia fueron incluidos en el estudio; la edad promedio fue de 47 años (rango 21 a 78), 69 fueron mujeres y 71 tenían macroadenomas. Setenta y cuatro pacientes recibieron octreotida como terapia secundaria después de una cirugía hipofisaria fallida; 23 de éstos también habían recibido tratamiento con radioterapia externa; 23 fueron tratados de forma primaria con el análogo de somatostatina. El diagnóstico de acromegalia se estableció con base en la presencia de síntomas clínicos característicos de la enfermedad, además

de la ausencia de supresión de GH < 1 ng/mL después de una carga oral de glucosa de 75 g, asociada a una concentración elevada de factor I de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) ajustada para la edad y el sexo. Todos los pacientes tuvieron evaluación de la silla turca con resonancia magnética; aunque una proporción significativa tuvo macroadenoma, ningún paciente presentó defectos de los campos visuales.

En cada paciente se realizó una prueba de tolerancia con octreotida subcutánea, la cual no fue utilizada para preseleccionar a los pacientes. Posteriormente, todos los pacientes fueron tratados con inyecciones intramusculares de 20 mg de octreotida de depósito (Sandostatina LAR®, Long Acting Repeatable) cada cuatro semanas, administrada por uno de los tres neuroendocrinólogos que laboran en la clínica. No se planteó un incremento de la dosis de manera sistemática, sin embargo, algunos pacientes con respuesta insuficiente recibieron dosis mayores (dos ampollas de 20 mg), pero fueron excluidos debido a que nuestro propósito fue evaluar la respuesta a una dosis fija y emplear la menor cantidad posible de medicamento. Las evaluaciones bioquímicas se realizaron después de la tercera aplicación e inmediatamente antes de la cuarta. A partir de entonces, la evaluación ocurrió a intervalos de tres a seis meses.

La evaluación inicial incluyó la medición sérica basal de IGF-1 así como un perfil de GH media (GHm) obtenida del promedio de seis muestras de GH a intervalos de 30 minutos. Posteriormente, el perfil de GHm fue omitido y sustituido por la medición de GH basal (GHb) con base en los datos obtenidos de 30 pacientes consecutivos en quienes la GHb fue casi idéntica a la GHm (GHb = 5.31 ± 12.6 versus GHm = 5.26 ± 12.9 , $p = 0.97$) y el coeficiente de correlación entre estos valores fue casi perfecto ($r = 0.996$, $p = 0.01$) (figura 1).

Ensayos hormonales

Los valores de GH y de IGF-1 se expresan en unidades de masa. Para convertir a unidades del sistema internacional es necesario multiplicar por 0.13 en el caso de IGF-1 y por 2 en GH. La GH fue medida por ensayo inmunométrico enzimático quimioluminiscente de dos sitios, de

fase sólida, en un analizador automatizado (Immulite; Diagnostic Products Corp, Los Angeles CA), con un límite de detección de 0.01 ng/mL y CV intra e interensayo de 6 %. El IGF-1 fue separado de sus proteínas transportadoras mediante un paso de extracción con ácido-alcohol y la concentración de hormona fue cuantificada en las muestras extraídas mediante un ensayo inmunoradiométrico de dos sitios (Diagnostic Systems Laboratory, Webster, TX), con CV intra e interensayo reportados de 2.6 y 4.4 %, respectivamente. Se establecieron datos propios de referencia para IGF-1 analizando muestras de suero de individuos sanos (20 sujetos por cada rango de edad y sexo) y de esta manera se calcularon los CV intra e interensayo reales en 9.6 %. Los valores normales ajustados para edad y sexo considerados como rangos de referencia fueron los siguientes: 20 a 25 años, 215 a 590 ng/mL en hombres y 110 a 521 ng/mL en mujeres; 26 a 30 años, 120 a 480 ng/mL en hombres y 129 a 502 ng/mL en mujeres; 31 a 40 años, 100 a 470 ng/mL en hombres y 130 a 354 ng/mL en mujeres; 41 a 50 años, 100 a 300 ng/mL en hombres y mujeres; 51 a 70 años, 78-260 ng/mL en hombres y mujeres. Se calculó un índice de IGF-1 dividiendo el resultado del paciente entre el límite superior normal para la edad y sexo. El control bioquímico adecuado se definió como una GHb ≤ 2.5 ng/mL más un índice de IGF-1 ≤ 1 .

Estudios de imagen

Se realizó resonancia magnética con un equipo Siemens Symphony de 1.5 T de fuerza de campo. El protocolo incluyó cortes delgados T1 en proyecciones sagital y coronal de la silla turca, obtenidos antes y después de la administración de gadolinio IV. El volumen tumoral se estimó en estos mismos cortes con base en la fórmula de la elipse,¹² considerando un cambio ≥ 20 % como significativo.

Análisis estadístico

Se usaron estadísticas descriptivas apropiadas con base en las características de las variables y la distribución de la muestra. Para la comparación entre GHb y GHm se utilizó *t* de Student

para muestras dependientes y se calculó un índice de correlación de Pearson. La comparación entre variables numéricas en diferentes tiempos del seguimiento se realizó mediante Anova de una vía. Se investigaron diferencias entre variables cualitativas con χ^2 y cuando aplicaba, se realizó análisis de riesgo. Entre las variables que presentaban una asociación significativa se efectuó el análisis con un modelo de regresión para identificar factores pronósticos independientes. Todos los valores numéricos se muestran en media $\pm$ desviación estándar. Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Resultados

Control hormonal

Al momento del análisis, 97 pacientes (23 en tratamiento primario y 74 en tratamiento secundario) habían sido tratados por tres meses y tenían una evaluación bioquímica completa a este mismo tiempo. Sesenta y dos sujetos (16 primarios y 46 secundarios) habían completado terapia con análogos de somatostatina por seis

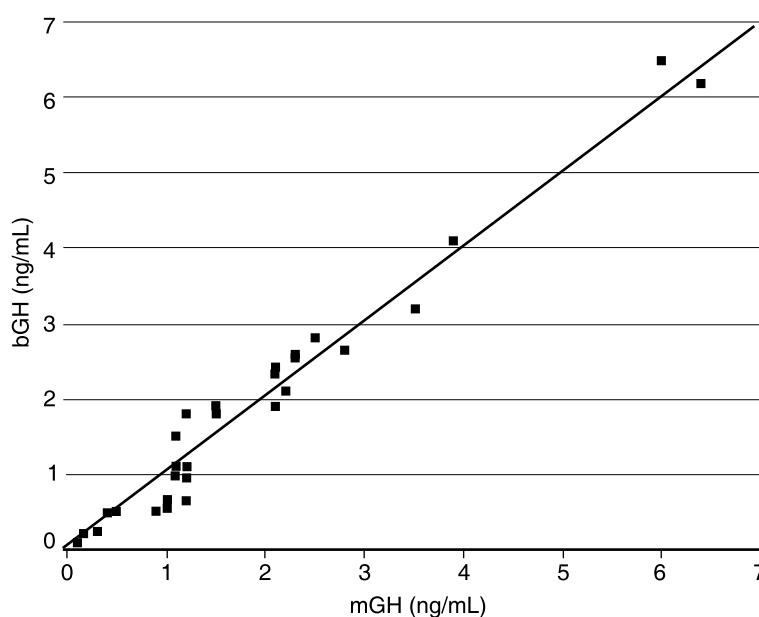


Figura 1. Correlación entre el perfil de GH media (mGH) y GH basal (bGH).
R = 0.996, p < 0.01

meses y 59 (nueve primarios y 50 secundarios) por nueve a 12 meses. En 38 de los 97 pacientes originales no se completó el análisis. Nueve fueron excluidos por incremento de la dosis, seis después del tercer mes y tres más después del sexto. Seis pacientes perdieron seguimiento, a siete pacientes que no respondían al tratamiento se les intervino quirúrgicamente. Dos pacientes fallecieron después del tercer mes de tratamiento, un varón por ruptura fatal de cuerda tendinosa y una mujer por carcinoma metastático de tumor primario desconocido. En 14 pacientes la evaluación no se había realizado porque no cumplían todavía con los tiempos del protocolo.

Las concentraciones de GH disminuyeron significativamente, de una valor promedio de 8.62 ± 10.59 ng/mL al inicio a 3.2 ± 5.8 ng/mL después de tres meses de terapia con octreotida LAR ($p < 0.0001$). A partir de ese momento, los niveles de GH continuaron disminuyendo a los seis y 12 meses de seguimiento (2.82 ± 4.9

ng/mL y 2.08 ± 2.85 ng/mL, respectivamente). Se encontraron disminuciones paralelas en las concentraciones de IGF-1 y el promedio del índice de IGF-1 cayó de 1.86 ± 0.5 al inicio a 1.27 ± 0.58 a los tres meses, 1.24 ± 0.587 a los seis meses y a 1.28 ± 0.8 después de nueve a 12 meses de tratamiento ($p < 0.0001$).

Se consiguió una concentración de GH ≤ 2.5 ng/mL en 71, 75 y 83 % de los pacientes a los meses tercero, sexto y después de nueve a 12 meses, respectivamente, mientras que 34, 38 y 32 % alcanzaron índice de IGF-1 ≤ 1.0 en cada uno de estos tres tiempos. Ambas metas bioquímicas se lograron en 30, 33 y 32 % de los pacientes después de tres, seis y 12 meses de uso regular de octreotida LAR. No hubo diferencia estadística en la proporción de pacientes que alcanzaron las metas bioquímicas en las diferentes evaluaciones.

La tasa de éxito con el tratamiento en los diferentes momentos de la evaluación fue la misma para aquellos que lo recibieron como opción primaria que para quienes lo recibieron como terapia adyuvante (cuadro I). De la misma manera, el antecedente de radioterapia no hizo diferencia en la tasa de éxito bioquímico con el tratamiento con análogos de somatostatina (cuadro II).

La magnitud de la elevación de GH al inicio del tratamiento sí tuvo un impacto significativo en el desenlace con el tratamiento con octreotida (cuadro III). Mientras que 82.6 % de los pacientes con una GH inicial por debajo de 10 ng/mL alcanzó un nivel "seguro" de GH después de tres meses de tratamiento, solo 31.8 % de aquellos con una GH inicial mayor de 10 ng/mL alcanzó este objetivo ($p = 0.011$) (cuadro II). De la misma manera, el IGF-1 se normalizó (índice de IGF-1 < 1) en 38.6 % de los sujetos con GH inicial < 10 ng/mL, pero solo en 18.18 % de aquellos con GH de inicio por arriba de este punto de corte ($p < 0.0001$) (cuadro II). Esta tendencia se mantuvo en las evaluaciones del sexto y el décimo segundo mes (cuadro II). Los pacientes con una GH < 10 ng/mL tuvieron mayor probabilidad de alcanzar las metas bioquímicas después de tres meses de tratamiento con octreotida LAR (OR para GH < 2.5 ng/mL 2.6; IC 95 % = 1.4 a 4.8); para conseguir un índice de IGF-1 ≤ 1 se encontró una tendencia similar, aunque no fue estadísticamente significativa (OR =

Cuadro I
Tasas de éxito bioquímico en pacientes con acromegalia tratados de manera primaria y secundaria con octreotida LAR

	GH < 2.5 ng/mL			IGF-1 normal		
	Primario	Secundario	<i>p</i>	Primario	Secundario	<i>p</i>
Tercer mes	65.2 % <i>n</i> = 23	72.9 % <i>n</i> = 74	0.2	26 % <i>n</i> = 23	36.5 % <i>n</i> = 74	0.3
Sexto mes	62.5 % <i>n</i> = 16	80.4 % <i>n</i> = 46	0.06	42.7 % <i>n</i> = 16	36.49 % <i>n</i> = 46	0.43
9-12 meses	77.7 % <i>n</i> = 9	84 % <i>n</i> = 50	0.46	44.4 % <i>n</i> = 9	30 % <i>n</i> = 50	0.24

Cuadro II
Proporción de pacientes con acromegalia que consiguen las metas de tratamiento con octreotida LAR, con o sin el antecedente de radioterapia

	Con radioterapia	<i>p</i>	Sin radioterapia
Tercer mes	(<i>n</i> = 23)	—	(<i>n</i> = 74)
GH < 2.5 ng/mL	65.2 %	0.2	72.9 %
Índice IGF-1 < 1	39.1 %	0.3	32.4 %
Ambos	34.7 %	0.8	29.7 %
9-12 meses	(<i>n</i> = 16)	—	(<i>n</i> = 43)
GH < 2.5 ng/mL	87.7 %	0.25	81.4 %
Índice IGF-1 < 1	31.8 %	0.84	32.5 %
Ambos	31.2 %	0.8	32.5 %

2.12, IC 95 % = 0.83 a 5.39); y el mismo escenario se presentó para la consecución de ambas metas (OR = 1.9; IC 95 % = 0.74-4.87).

Incremento del intervalo entre dosis

En un análisis paralelo que incluyó algunos de los sujetos participantes en el estudio principal, 27 pacientes no seleccionados se muestrearon para GH e IGF-1 a la cuarta y sexta semanas después de su tercera dosis consecutiva mensual de 20 mg de octreotida LAR. Los valores promedio de GH disminuyeron de 13.84 ± 8.12 antes del inicio del tratamiento a 4.01 ± 2.4 y 6.13 ± 4.2 ng/mL a la cuarta y sexta semana, respectivamente ($p = 0.25$). De igual manera, el índice de IGF-1 cayó de 1.8 ± 0.11 a 1.12 ± 0.10 a la cuarta semana y se mantuvo en ese rango a las seis semanas (1.21 ± 0.10 , $p = 0.06$). Se consiguió una GHm ≤ 2.5 ng/mL en 22 de los 27 pacientes (81.5 %) cuatro semanas después de la última inyección y 19 pacientes (70.4 %) mantuvieron el mismo nivel de GH para la sexta semana. La meta correspondiente al índice de IGF-1 ≤ 1 se consiguió en 37 % de estos sujetos cuatro semanas después de la inyección y para la sexta semana 33 % conservó esta meta. Diez pacientes (37 %) habían alcanzado ambas metas a la cuarta semana mientras que para la sexta semana, 33 % conservaba ambos objetivos cumplidos.

Reducción del tamaño tumoral

Con este propósito fueron analizadas 11 resonancias magnéticas de los 23 pacientes bajo tratamiento primario. En tres casos, todos con microadenoma al inicio, el tumor no fue visible después de un periodo de tratamiento de entre tres y 12 meses. En cuatro de los ocho sujetos restantes, se observó una reducción de entre 25 y 58 %, mientras que en los otros cuatro casos no hubo cambios significativos en el tamaño del adenoma (i.e. < 20 %). El cambio en el tamaño de los remanentes tumorales fue difícil de valorar en los pacientes tratados de manera secundaria, debido a la cirugía previa y a la radioterapia. De 33 estudios de resonancia magnética de los pacientes con tratamiento secundario evaluados antes del inicio y después de tres a 12 meses de

tratamiento con octreotida LAR, se encontró una reducción de entre 20 y 50 % en ocho pacientes, mientras que 21 casos mostraron una reducción del volumen tumoral mayor de 50 %. En conjunto, la mayoría de los sujetos (87.7 %) en el grupo de tratamiento secundario mostró una reducción importante (entre 20 y 100 %) en el tamaño tumoral.

Efectos sobre los datos clínicos y la tolerabilidad

La mayoría de los pacientes reportó una mejoría importante en la cefalea y las artralgias, mientras que la regresión de los cambios acrales fue considerablemente menos frecuente; 30 % de los pacientes fue hipertenso al inicio del tratamiento y no se identificó ningún efecto consistente del análogo de somatostatina sobre esta variable. De igual manera, 33 y 27.5 % de los pacientes tuvo diabetes e intolerancia a carbohidratos, respectivamente, proporciones que no cambiaron después de la terapia con octreotida LAR; tal vez lo más importante es resaltar que solo dos de los 38 pacientes con tolerancia normal a la glucosa al inicio del tratamiento desarrollaron diabetes mellitus más tarde. Los eventos adversos que se presentaron fueron leves y de corta duración, los más frecuentes fueron molestias abdomina-

Ernesto Sosa et al.
Octreotida LAR para
acromegalia

Cuadro III
Tasas de éxito bioquímico en pacientes con acromegalia y niveles de GH basal mayor o menor de 10 ng/mL, tratados con octreotida LAR

	GH basal < 10 ng/mL	GH basal > 10 ng/mL	<i>p</i>
Tercer mes	(<i>n</i> = 75)	(<i>n</i> = 22)	
GH < 2.5 ng/mL	82.6 %	31.8 %	0.011
IGF-1 normal	38.6 %	18.18 %	0.001
Ambos	34.6 %	18.18 %	0.001
Sexto mes	(<i>n</i> = 49)	(<i>n</i> = 13)	
GH < 2.5 ng/mL	87.7 %	30.7 %	0.006
IGF-1 normal	44.9 %	15.34 %	0.001
Ambos	40.8 %	7.7 %	0.001
9-12 meses	(<i>n</i> = 52)	(<i>n</i> = 7)	
GH < 2.5 ng/mL	87.7 %	42.8 %	0.005
IGF-1 normal	32.7 %	28.6 %	0.6
Ambos	32.6 %	28.6 %	0.59

les (20 %), diarrea (15 %), náusea (18 %) y alopecia transitoria (10 %). El ultrasonido de vesícula y vías biliares (realizado sistemáticamente cada seis meses) reportó la presencia de lodo biliar asintomático en 15 % de los pacientes. Un paciente tuvo colelitiasis sintomática que requirió tratamiento con colecistectomía laparoscópica.

Discusión

Los análogos de somatostatina son cada vez más usados tanto para el tratamiento primario como secundario de la acromegalia. Su efectividad ha sido extensamente documentada en los últimos 15 años y entre 40 y 60 % de los pacientes alcanza control bioquímico (GH $\leq$ 2.5 ng/mL, normalización del IGF-1, o ambos) con dosis de 20, 30 o hasta 40 mg cada mes,¹³⁻¹⁸ y entre 60 y 80 % de los sujetos tratados muestra evidencia de disminución del volumen tumoral.^{12,19-21}

Las desventajas del tratamiento con análogos de somatostatina incluyen la necesidad de continuar el tratamiento de forma indefinida y, de forma muy importante, su alto costo. El presente reporte confirma que la octreotida LAR es una opción efectiva de tratamiento incluso a una dosis fija de 20 mg mensuales. Este medicamento se encuentra disponible para los derechohabientes de nuestra institución, sin embargo, solo tenemos la presentación de 20 mg. En vista de su alto costo y con el propósito de hacerla accesible a un mayor número de pacientes, se decidió escalar la dosis a 40 mg (dos ampollas) solo en casos excepcionales, que no fueron incluidos en este análisis. Al final del seguimiento, alrededor de 80 % de los pacientes logró un nivel "seguro" de GH (2.5 ng/mL o menos) y en lo que respecta al IGF-1, más de 30 % logró la meta de normalización. Estos resultados son comparables a los de conocidas series publicadas, en las que, con el propósito de alcanzar las metas bioquímicas, la dosis de octreotida LAR se incrementó a 30 o 40 mg por mes en 30 %, ^{12,14} 40 %¹⁵ o 60 %^{17,18} de los pacientes.

¿Serán los pacientes mexicanos con acromegalia más sensibles a la terapia con análogos de somatostatina? Aproximadamente 40 % de los acromegálicos de origen caucásico tienen mutaciones *gsp α* en sus tumores hipofisarios y se

ha propuesto que la presencia de esta alteración molecular confiere una probabilidad mayor de responder a los análogos de somatostatina.^{22,23} No creemos que esta situación aclare la razón por la que nuestros pacientes respondieron a una dosis menor de octreotida, ya que la prevalencia de la mutación *gsp α* en la población de acromegálicos mexicanos es considerablemente menor que en los pacientes europeos.²⁴ La alta tasa de respuesta a octreotida LAR podría deberse a una mayor expresión de los subtipos de receptores de somatostatina 2 y 5, pero esto espera a ser probado.^{25,26} Una posible explicación de nuestra favorable tasa de respuesta puede ser que todos los pacientes fueron siempre inyectados y vigilados de cerca por los mismos neuroendocrinólogos que trabajan en la Clínica de Acromegalia. Esta acción ciertamente mejora la adherencia y asegura una técnica adecuada en la preparación e inyección del análogo.

En concordancia con reportes previos, no hubo diferencia entre la tasa de respuesta bioquímica observada en pacientes con tratamiento primario o secundario.^{14,15} Además, haber recibido radioterapia no hizo diferencia en términos de la respuesta bioquímica a la octreotida. En contraste, el nivel de GH pretratamiento estuvo significativamente asociado con la tasa de éxito bioquímico. Los pacientes con GH inicial < 10 ng/mL lograron una GH final "segura" con mucha mayor frecuencia que los sujetos con niveles > 10 ng/mL. A diferencia de otras series publicadas,¹⁴⁻¹⁸ nosotros no encontramos un incremento progresivo estadísticamente significativo en la tasa de respuesta bioquímica con el tratamiento a largo plazo, aunque a los 12 meses de seguimiento se observó tendencia hacia un mayor alcance de niveles "seguros" de GH. Aún más, en tales estudios¹⁴⁻¹⁸ existe una clara y gradual selección de pacientes con buena respuesta a lo largo del tiempo, así que para el final del seguimiento los sujetos con pobre respuesta a análogos de somatostatina ya habían sido eliminados.

El incrementar el intervalo de la administración del análogo de somatostatina fue otra forma de disminuir los costos. El estudio paralelo realizado en 27 pacientes mostró que en aproximadamente 70 % de los pacientes que respondieron al tratamiento, el intervalo entre las dosis puede incrementarse a seis semanas manteniendo los niveles de GH en un rango "seguro". Reportes

anteriores ya habían mostrado ampliamente el valor del incremento del intervalo para reducir costos.^{27,28} Nuestra estrategia actual es tratar de incrementar los intervalos entre las dosis en cada paciente.

La mayoría de nuestros pacientes experimentaron una mejoría significativa de los síntomas; fue particularmente notoria la reducción de la cefalea dentro de los primeros días del inicio del tratamiento. Esta mejora de los síntomas ocurrió incluso en los pacientes que tuvieron una respuesta bioquímica parcial. Por otra parte, los pacientes que no mostraron respuesta bioquímica alguna tampoco presentaron mejoría clínica. El efecto secundario más frecuente fue el malestar abdominal moderado, caracterizado por náusea, dolor y distensión, el cual no requirió la interrupción del tratamiento. Aunque algunos pacientes desarrollaron lodo biliar y microlitiasis, solo uno requirió colecistectomía. Los análogos de somatostatina pueden empeorar el control de la glucosa porque comprometen la secreción de insulina.²⁹ Sin embargo, en nuestros pacientes, el tratamiento con octreotida LAR no provocó empeoramiento del control glucémico en ningún sujeto diabético y solo dos pacientes con glucosa normal desarrollaron hiperglucemia durante el tiempo de seguimiento.

Desde nuestro punto de vista, mientras no existan datos obtenidos de estudios realizados a largo plazo que sugieran lo contrario, no escalar la dosis de análogos de somatostatina si se alcanza un control bioquímico parcial está justificado en los sitios en los que la disponibilidad del medicamento sea limitada, ya que esto permite a las instituciones tratar a un número mayor de pacientes con esta enfermedad. De la misma manera, estrategias tales como medir solo una GH basal en lugar de curvas de GH media de dos horas e incrementar el intervalo entre las dosis, podrían considerarse efectivas para reducir los costos del tratamiento de la acromegalia.

Referencias

1. Melmed S, Jackson I, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2646-2652.
2. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Guidelines for

- acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4054-4058.
3. Giustina A, Melmed S. Acromegaly consensus: the next steps. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1913-1914.
4. Serri O, Beauregard, Hardy J. Long-term biochemical status and disease-related morbidity in 53 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:658-661.
5. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:667-674.
6. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical cure. *Eur J Endocrinol* 2005;152:379-387.
7. 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* 2006;64:245-249.
8. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, et al. Consensus statement medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:737-740.
9. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3013-3018.
10. Sheppard MC. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol* 2003;58:387-399.
11. Vance ML, Laws ER. Role of medical therapy in the management of acromegaly. *Neurosurgery* 2005;56:877-885.
12. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, 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.
13. Newmann CB, Melmed S, Snyder PJ, 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.
14. 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.
15. Cozzi R, Atanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, et al. Four-year treatment with octreo-

Ernesto Sosa et al.
Octreotida LAR para
acromegalia

16. 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.
17. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to 9 years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1397-1403.
18. Jallad SR, Musolino NRC, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly with octreotide LAR: extensive experience in a Brazilian institution. *Clin Endocrinol* 2005;63:168-175.
19. Bevan JS. Clinical review: the antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1856-1863.
20. Melmed S, Sternber R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4405-4410.
21. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Broiganti F, Galdiero M, Tortora F, et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogues in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2112-2118.
22. Spada A, Arosio M, Bochicchio L, Bazzoni L, Valler M, Bassetti G, Faglia G. Clinical, biochemical and morphological correlates in patients bearing growth hormone-secreting pituitary tumors with and without constitutively active adenylyl cyclase. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1421-1426.
23. Barlier A, Gunz G, Zamora AJ, Morange-Ramos I, Figarella-Branger D, et al. Prognostic and therapeutic consequences of GSA mutations in somatotroph adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1604-1610.
24. Mendoza V, Sosa E, Espinosa-de-Los-Monteros AL, Salcedo M, Guinto G, Cheng S, Sandoval C, Mercado M. GSP alpha mutations in Mexican patients with acromegaly: potential impact on long term prognosis. *Growth Horm IGF Res* 2005;15: 28-32.
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, Grunz 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. Biermasz NR, Van den Oever NC, Frolich M, Arias AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Sandostatin LAR in acromegaly: a 6-week injection interval suppresses GH secretion as effectively as a 4-week interval. *Clin Endocrinol* 2003;5:288-295.
28. Turner HE, Thomson-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.
29. 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. 