

Tratamiento de acromegalia con octreotida LAR en 42 casos

RESUMEN

Objetivo: evaluar la eficacia bioquímica de octreotida LAR en pacientes con acromegalia no operados y operados

Métodos: estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo de 42 pacientes con acromegalia activa (recién diagnosticados y operados no curados) en control con octreotida LAR entre 2004 y 2005; 14 hombres (30 %) y 28 mujeres (70 %), media de edad 44 años, con ajustes de dosis de 10, 20 y 30 mg, seguidos por 24 semanas. La eficacia bioquímica se definió como éxito total, éxito parcial y falla. La fuente de información fueron los expedientes clínicos.

Resultados: Octreotida LAR fue administrada en 24 operados no curados y en 18 pacientes *de novo*. A 24 semanas de tratamiento: en los no operados, la GH media (GHm) disminuyó 56 % y la IGF-1, 30 %; en los operados no curados: 49 y 53 %. En microadenomas: GHm disminuyó 57.6 % e IGF-1, 60 %; en macroadenomas, 50 y 37 %. En microadenomas se logró éxito (total y parcial) en 65 % y en los macroadenomas, 28 %.

Conclusiones: los pacientes con microadenomas y con menor grado de hipersomatotropinemia tienen mejor respuesta al tratamiento en términos bioquímicos y de reducción del volumen tumoral.

SUMMARY

Objective: to evaluate the efficacy of octreotide (OCT) LAR in patients with acromegaly.

Methods: observational, retrospective, transversal and descriptive study was done. Forty two patients with acromegaly (recently diagnosed and who have undergone surgery but not cured) followed up for 24 weeks were studied. There were 14 males (30 %) and 28 females (70 %) with an average age of 44 (range: 18-67 years). Dose adjustments of 10, 20 and 30 mg were made.

Results: OCT LAR was administered in 24 patients who had been operated without cure and in 18 newly diagnosed patients. At 24 weeks of treatment in those patients not operated, GHm decreased 56 % and IGF-1 decreased 30 %. In patients who were operated but not cured, GHm decreased 49 % and IGF-1 decreased 53 %. For microadenomas, GHm decreased 57.6 % and IGF-1 60 %. For macroadenomas, decrease was 50 % and 37 %, respectively. The efficacy of OCT LAR on microadenomas, success was achieved (total and partial) in 65 % of patients and in 28 % of patients with macroadenomas.

Conclusions: Patients with microadenomas and with lesser hypsomatotropinemia have a better response to treatment.

¹Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades 25
²Dirección de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Cardiología 34

Centro Médico Nacional Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León

Comunicación con: Graciela Gómez-Martínez.
Correo electrónico: graciela_gomez_mtz@hotmail.com
Tel.: (81) 8371 4100, extensión 41730

Introducción

La acromegalia es una enfermedad insidiosa de lento desarrollo, causada en la mayoría de los casos por un tumor hipofisario productor de hormona de crecimiento. Análisis de mortalidad indican que aproximadamente 60 % de los pacientes muere de enfermedad cardiovascular, 25 % de enfermedades respiratorias y 15 % de cáncer. Publicaciones recientes sugieren que la supresión de la hormona de cre-

cimiento menor a 2.5 ng/ml iguala las tasas de mortalidad a las observadas en población general.¹ Para controlar la hipersecreción hormonal y el tamaño tumoral, los enfoques actuales de tratamiento incluyen cirugía, considerada de primera elección, seguida de terapia farmacológica con análogos de somatostatina, agonistas dopaminérgicos y antagonistas del receptor de hormona de crecimiento,² con o sin radiación convencional pituitaria para control de síntomas a largo plazo. El *Leksell gamma knife* (LGK)

Palabras clave

acromegalia
somatostatina
hormona del crecimiento
IGF tipo 1

Key words

acromegaly
somatostatin
growth hormone
IGF type 1

es otra opción de tratamiento, tanto para pacientes operados no curados y como terapia primaria en pacientes no candidatos a neurocirugía con riesgo anestésico alto, con buenos resultados.^{3,4}

En manos de un neurocirujano experimentado, la cirugía transesfenoidal es la opción mas económica y la única que ofrece la posibilidad de curación sin necesidad de medicamentos, ya que logra la curación bioquímica en cerca de 80 % de los micro-adenomas y de los macroadenomas pequeños confinados a la silla turca, pero en menos de 50 % de los macroadenomas extraselares, particularmente cuando hay invasión de senos cavernosos.⁵

En el Hospital de Especialidades 25 del Centro Médico Nacional Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, existe una tasa de 7 % de curación general: 14.8 % en micro-adenomas y 0 % en macroadenomas, considerando los criterios actuales de curación.⁶

La eficacia de los análogos de somatostatina en el tratamiento primario (no operados) y secundario (operados no curados) de la acromegalia ha sido consistentemente demostrada en ambos escenarios; el porcentaje de pacientes que logran disminuir la hormona de crecimiento basal a < 2.5 ng/ml varía entre 40 y 70 %, mientras que la normalización de IGF-1 se alcanza en aproximadamente 50 %, ambos criterios (hormona de crecimiento < 2.5 ng/ml y normalización de IGF-1) se logran entre 30 y 60 % de los casos tratados.⁷⁻⁹

El presente estudio es observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. El objetivo es evaluar la eficacia de octreotida LAR con énfasis en la respuesta bioquímica.

Métodos

Se estudiaron 42 pacientes con acromegalia activa atendidos en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades 25 (recién diagnosticados y operados no curados) en control con octreotida LAR entre 2004 y 2005; 14 hombres (30 %) y 28 mujeres (70 %), media de edad de 44 años, rango 18-67, con ajustes de dosis de 10, 20 y 30 mg, por un tiempo de seguimiento de 24 semanas.

La fuente de información fueron los expedientes clínicos de los pacientes.

El diagnóstico de acromegalia fue hecho por síntomas clínicos típicos y pérdida de la supresión del nadir de hormona de crecimiento a menos de 1 ng/ml después de la administración oral de 75 g de glucosa, niveles de IGF-1 arriba de límite normal para edad y sexo.

La eficacia se definió como éxito total cuando las concentraciones de hormona de crecimiento media (GHm, obtenida mediante supresión de hormona de crecimiento con carga oral de glucosa de 75 mg, se toma el promedio de cinco mediciones a intervalos de 30 minutos, expresada en ng/ml) fueron < 2.5 ng/ml y los niveles de IGF-1 se normalizaron para edad y sexo. Éxito parcial, cuando las concentraciones de GHm oscilaron entre 2.5 y 5 ng/ml y los niveles de IGF-1 fueron reducidos en más de 50 % comparados con los basales. Falla cuando ninguna de las dos condiciones previas fue lograda.

De los 42 pacientes, la octreotida LAR fue administrada en 24 operados sin criterios de curación, y en 18 pacientes *de novo*. La terapia de reemplazo con esteroides gonadales, levotiroxina, prednisona y desmopresina fue sustituida cuando fue necesario. Ningún paciente cursaba con defectos en campos visuales o algún otro síntoma relacionado con efecto de masa en no operados.

Las características de los pacientes con acromegalia se muestran en el cuadro I.

Tratamiento con análogos de somatostatina de larga acción

Después de la prueba de tolerancia con octreotida subcutánea, todos los pacientes comenzaron tratamiento con 20 mg de octreotida LAR intramuscular cada cuatro semanas. Previa a la cuarta inyección, la GHm fue medida y se realizaron ajustes: 10 mg si la hormona de crecimiento fue < 1 ng/ml y el IGF-1 normal para edad y sexo; 20 mg si la hormona de crecimiento fue > 1 pero < 2.5 ng/ml e IGF-1 normal para edad y sexo; o 30 mg si la hormona de crecimiento fue > 2.5 ng/ml con IGF-1 alta. Permanecieron con esta dosis por tres inyecciones más, es decir, seis meses de tratamiento. Se tomaron en cuenta la

Cuadro I
Características de los pacientes con acromegalia

Características	No operados	Operados
Edad (años)	40.7	46.4
Mujeres	12	16
Varones	6	8
Microadenomas	8	12
Macroadenomas	10	12
Total de pacientes	18	24

GHm y el IGF-1 inicial, y GHm e IGF-1 a los seis meses postratamiento para realizar el análisis.

Al final del seguimiento, la dosis de octreotida LAR fue de 10 mg para seis pacientes, 20 mg para cuatro y 30 mg para los restantes. Las características, niveles de GHm e IGF-1 y dosis en pacientes no operados y operados se muestran en los cuadros II y III.

Evaluación bioquímica y estadística

Los niveles de hormona de crecimiento sérica fueron medidos por un ensayo inmunoradiométrico (HGH-RIACT 100 kit; CV intraensayo, 4.5-4.8 %; gamma de medida, 0.03-65.6 μ UI/ml). Los niveles de IGF-1 fueron medidos por ensayo inmunoradiométrico (IGF-1-RIACT kit; CV intraensayo, 3.8-5.9 %). El límite de detección fue valorado en ng/ml; los valores esperados de acuerdo con la edad son los siguientes: 21-25 años, 228-376 ng/ml; 26-30 años, 184-271 ng/ml; 31-40 años, 161-226 ng/ml; 41-50 años, 147- 210 ng/ml; > 50 años, 120-197 ng/ml. El análisis estadístico para hormona de crecimiento e IGF-1 se realizó con *t* de Student, con el programa estadístico en internet de fisterra.com

Resonancia magnética de hipófisis y volumen tumoral

Al inicio del estudio se realizó resonancia magnética de hipófisis en planos sagitales y coronales contrastada con gadolinio a todos los pacientes de reciente diagnóstico o con tomografía axial computarizada de silla turca en los ya operados (figura 1), con lo cual se estratificaron según la clasificación de Hardy Vezina,⁶ pero no se analizaron a las 24 semanas dado que las imágenes no fueron realizadas con el mismo gabinete radiológico y la interpretación fue de diferentes médicos o se obtuvo hasta semanas o meses posteriores al análisis.

Los adenomas se clasificaron como sigue:

- *Grado 0*, microadenoma intraselar completo (nueve pacientes).
- *Grado 1*, microadenoma intraselar con distorsión de la silla local (11 pacientes).
- *Grado 2*, macroadenoma con expansión local de la silla (19 pacientes).
- *Grado 3*, macroadenoma con destrucción local del piso de la silla e invasión del seno cavernoso o esfenoidal (un paciente).

Gómez-Martínez G et al.

Tratamiento de acromegalia con octreotida

Cuadro II

Características de los pacientes no operados, niveles de GH e IGF-1 al inicio y a las 24 semanas de tratamiento con octreotida LAR

Paciente	Sexo	Edad años	Tamaño adenoma	GHm inicial (ng/ml)	GHm final (ng/ml)	IGF-1 inicial (ng/ml)	IGF- 1 final (ng/ml)	Dosis oct (mg)
1	F	35	Macro	24.04	16	880	737	30
2	F	49	Macro	10.2	7.8	880	474	30
3	M	27	Macro	48	6.22	880	880	30
4	F	27	Macro	18.31	19	880	426	30
5	F	31	Micro	64.8	25.58	880	880	30
6	F	53	Macro	17.1	4.2	880	275	30
7	F	67	Micro	16.9	1.13	892	147	20
8	M	46	Micro	19.25	1.25	1300	287	20
9	F	55	Micro	34.7	1.58	880	197	30
10	F	49	Micro	70.7	10.11	880	250	30
11	F	31	Macro	68	53.63	880	880	30
12	M	21	Macro	81.4	57.9	880	900	30
13	F	18	Macro	74	21.9	880	880	30
14	M	56	Micro	4.65	3.42	555	253	30
15	M	42	Micro	2.57	0.66	880	157	10
16	M	32	Macro	71	50	880	880	30
17	F	57	Micro	6	0.68	710	101	10
18	F	37	Macro	67	24.1	880	444	30

oct = octreotida

- *Grado 4*, macroadenoma con destrucción selar total e invasión local (dos pacientes).

Resultados

Efectos a las 24 semanas en los niveles de hormona de crecimiento e IGF-1

Considerando todos los pacientes, fue observada a través del tratamiento una disminución sustancial de hormona de crecimiento media de 25.9 a 11.95 ng/ml (46 %), y paralelamente una disminución de IGF-1 de 782 a 415.94 ng/ml (53 %)

En los pacientes no operados, los niveles de GHm disminuyeron de 38.62 a 16.96 ng/ml (56 %) y de IGF-1 de 841 a 591 ng/ml (30 %), y en los operados de 16.20 a 8.19 ng/ml (49 %) y de 738 a 348 ng/ml (53 %) (cuadro IV).

Respecto al tamaño tumoral, después de 24 semanas de tratamiento en pacientes con microadenomas, los niveles de GHm disminuyeron de 20.19 a 8.55 ng/ml (57.6 %) y de IGF-1 de 749.8 a 297 ng/ml (60 %), y en los macroadenomas de 31.02 a 15.37 ng/ml (50 %) y de 811 a 509 (37 %) (cuadro V).

Eficacia de tratamiento con octreotida LAR a 24 semanas

- *Éxito total*, 12 pacientes (28%), GHm inicial de 13.77 ng/ml y a 24 semanas de 1.25 ng/ml; IGF-1 de 858.75 a 174 ng/ml.
- *Éxito parcial*, siete pacientes (16.6 %), GHm inicial de 8.97 a 3.59 ng/ml e IGF-1 de 699.92 a 273 ng/ml.
- *Falla*, 22 pacientes (52 %), GHm de 38.78 ng/ml a 20.73 ng/ml e IGF-1 de 789.68 a 591.48 ng/ml.

Cuadro III

Características de los pacientes operados, niveles de GH e IGF-1, al inicio y a las 24 semanas de tratamiento con octreótida LAR

Paciente	Sexo	Edad años	Tamaño adenoma	GHm inicial ng/ml	GHm final ng/ml	IGF-1 inicial ng/ml	IGF- 1 final ng/ml	Dosis oct (mg)
1	F	49	Micro	2.38	1.5	880	158	10
2	M	65	Micro	27.64	18.38	737	322	30
3	M	46	Micro	4.38	5.34	498	162	30
4	M	54	Micro	13.34	0.89	1300	220	10
5	F	45	Micro	4.06	3.09	598	236	30
6	M	41	Micro	54.4	15.2	880	658	30
7	F	41	Macro	18.07	16.66	880	880	30
8	M	42	Macro	5.91	7.41	880	880	30
9	M	51	Micro	20.73	4.0	880	241	30
10	F	29	Macro	9.5	2.3	880	108	30
11	F	33	Macro	68.19	15.76	880	880	30
12	F	51	Micro	10.2	2.9	130	89.61	30
13	F	52	Macro	6.48	5.7	880	156	30
14	F	42	Micro	4.03	1.04	880	154	10
15	M	38	Micro	4.07	1.5	707	222	10
16	F	57	Macro	3.7	5.47	325	102	30
17	F	47	Macro	3.13	4.1	436	157	30
18	F	42	Macro	18.4	1.27	755	122	10
19	F	46	Macro	2.95	2.63	880	620	30
20	F	60	Macro	25.3	8.85	880	812	30
21	F	50	Macro	33.32	1.02	880	186	20
22	F	38	Macro	8.6	6.35	505	391	30
23	F	44	Micro	32.17	66.3	880	880	30
24	M	42	Micro	6.89	6.55	384	248	30

oct = octreotida

La correlación de eficacia y tamaño tumoral son mostradas en las figuras 2 y 3.

Efecto de tratamiento con octreotida LAR en síntomas clínicos

La mayoría de los pacientes informó mejoría significativa de los síntomas como cefalea, sudoración, parestesias, engrosamiento en manos y pies, artralgias y fatiga.

El tratamiento con octreotida LAR fue bien tolerado, el dolor en el sitio de la inyección y las molestias gastrointestinales fueron las molestias principales. Ningún paciente suspendió el tratamiento por efectos adversos

Discusión

En la mayoría de las guías, el enfoque neuroquirúrgico se considera el tratamiento de primera línea en pacientes con acromegalia, debido a que es capaz de curarla; los resultados varían según el volumen del adenoma, los niveles iniciales de hormona de crecimiento y la experiencia del cirujano.¹⁰

En nuestro centro⁶ tenemos una tasa de curación de 7 % de acuerdo con los criterios actuales, por lo cual es necesario considerar tratamiento de segunda línea, como los análogos de somatostatina, octreotida LAR adicionada con agonistas dopaminérgicos (cabergolina) en casos específicos (tumores mixtos).

Colao y colaboradores informan que octreotida LAR fue usada como agente de primera línea de tratamiento normalizando a las 24 semanas la secreción de hormona de crecimiento e IGF-1; 100 % en microadenomas y 50 % en macroadenomas.¹¹ En nuestra serie, en pacientes portadores de microadenomas se logró éxito (total y parcial) en 65 %, y en macroadenomas en 28 %.

Con octreotida LAR como terapia médica, los niveles de hormona de crecimiento e IGF-1 disminuyeron después de 24 semanas de tratamiento en pacientes no operados; los niveles de GHm disminuyeron 44 % y de IGF-1 30 % y en los operados 56 y 53 %, respectivamente.

Comparando pacientes en tratamiento con octreotida LAR no operados y operados, los niveles de GHm disminuyeron en mayor proporción en pacientes operados, siendo similar la respuesta en los niveles de IGF-1, que disminuyeron en mayor proporción en pacientes operados y aunque tuvieron una *p* significativa no lograron llegar a niveles seguros de hormona de crecimiento (< 2.5 ng/ml) ni normalización de IGF-1.

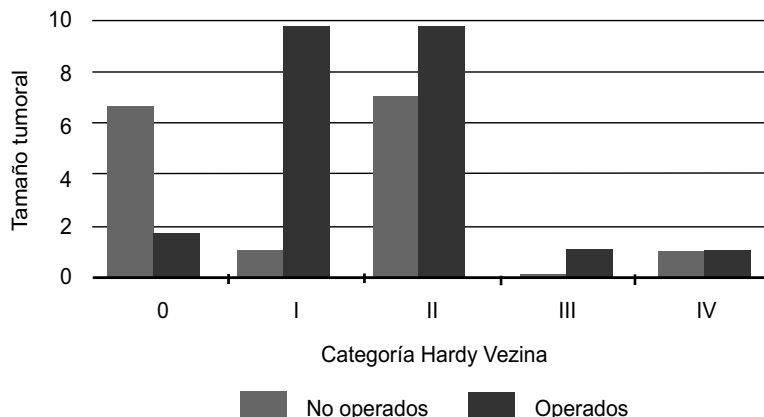


Figura 1. Clasificación de los adenomas hipofisarios Hardy Vezina: grado 0, nueve; grado 1, 11; grado 2, 19; grado 3, uno; grado 4, dos

Cuadro IV

Efectos de tratamiento a las 24 semanas con octreotida LAR en los niveles de GH e IGF-1, en pacientes no operados y operados

Marcadores bioquímicos	Basal	Tres meses	Seis meses	Reducción (%)	<i>p</i>
GHm (ng/ml)					
No operados	38.82	22.93	16.96	56	< 0.05
Operados	16.2	7.72	8.19	49	< 0.05
IGF-1 (ng/ml)					
No operados	841	595	501	30	< 0.05
Operados	738	378	348	53	< 0.05

Cuadro V

Efectos de tratamiento a las 24 semanas con octreotida LAR en los niveles de GH e IGF-1, de acuerdo con tamaño tumoral

Marcadores bioquímicos	Basal	Tres meses	Seis meses	Reducción (%)	<i>p</i>
IGHm (ng/ml)					
Microadenomas	20.58	7.36	8.60	57.6	< 0.05
Macroadenomas	31.03	20.5	14.9	50.0	< 0.05
IGF-1 (ng/ml)					
Microadenomas	749	335	297	60.0	< 0.05
Macroadenomas	811	595	509	37.0	< 0.05

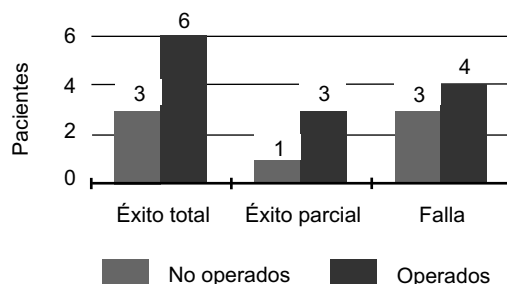


Figura 2. Eficacia de tratamiento a las 24 semanas con octreotida LAR, en pacientes no operados y operados con microadenomas

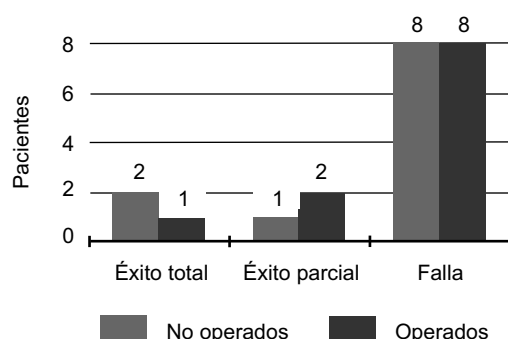


Figura 3. Eficacia de tratamiento a las 24 semanas con octreotida LAR, en pacientes no operados y operados con macroadenomas

De acuerdo con Maiza,¹⁰ en una cohorte de pacientes tratados con análogos de somatostatina como terapia de primera línea, el control de la hormona de crecimiento se obtuvo en 70 % de los pacientes, con normalización de IGF-1 en 67 % y ambos en 58 %, notando una rápida y significativa reducción en el primer año de tratamiento, lo que indica la necesidad de tener un seguimiento más largo de nuestros pacientes antes de considerar una falla total en el tratamiento.

De acuerdo con Jallad,¹² la resección quirúrgica tumoral influye en la respuesta a octreotida LAR en pacientes acromegálicos previamente resistentes a los análogos de somatostatina, sugiriendo que la reducción de la masa tumoral puede mejorar los resultados del tratamiento con octreotida LAR. Nosotros observamos a menor masa tumoral una mejor respuesta a tratamiento médico después de 24 semanas con octreotida LAR en microadenomas.

La disminución hasta de 50 % en la masa tumoral después de terapia primaria con análogos de somatostatina ha sido recientemente confirmada

por un análisis crítico de la literatura basado en 424 pacientes incluidos en 14 estudios.¹³ La disminución del tamaño tumoral con los análogos de somatostatina se ha relacionado con una variedad de mecanismos diferentes tales como falla en el ciclo celular, inducción de apoptosis, inhibición de la producción de factor de crecimiento y angiogénesis. En el estudio de Colao y colaboradores⁹ y Bevan y colaboradores,^{14,15} hubo reducción significativa del tumor en pacientes con acromegalia sin normalizar los niveles de hormona de crecimiento, y aunque no es motivo de análisis en nuestra serie, cabe comentar que hubo desaparición de dos microadenomas.

En conclusión, como en la mayoría de los estudios encontramos que pacientes con microadenomas y con menor grado de hipersomatotropinemia tienen mejor respuesta al tratamiento en términos de respuesta bioquímica y reducción del volumen tumoral. En pacientes respondedores los efectos fueron detectables a las 12 semanas de comenzar el tratamiento y fueron mantenidos a través del estudio.

Referencias

- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocrine Rev* 2004;25:102-152.
- Donangelo I, Melmed S. Treatment of acromegaly. *Endocrine* 2005;28:123-128.
- Vance ML, Laws ER Jr. Role of medical therapy in the management of acromegaly. *Neurosurgery* 2005;56:877-885.
- Jezková J, Marek J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly. Long-term experience. *Clin Endocrinol* 2006;64:588-595.
- Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia. *Rev Endocrinol Nutr* 2007;15:S7-S16.
- Martínez-Delgado I, Gómez-Martínez G. Acromegalia. Informe de 84 casos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46(3):311-314.
- 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 nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 1397-1403.
- Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, et al; SMS995B2401 Study Group. A prospective, multicentre study to inves-

- tigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR en the primary therapy of patients with acromegaly. Clin Endocrinol 2007;66:859-868.
9. 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.
 10. Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, et al. Long term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. Clin Endocrinol 2007;67:282-289.
 11. Colao A, Pivonello R, Rosato F, Tita P, De Menis E, Barreca A, et al. First-line octreotide-LAR therapy induces tumour shrinkage and controls hormone excess in patients with acromegaly: results from an open, prospective, multicentre trial. Clin Endocrinol 2006;64:342-351.
 12. Jallad R, Musolino N, Kodaira S, Cescati V, Bronstein M. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? Clin Endocrinol 2007;67: 310-315.
 13. Melmed S, Sternberg R, Cook D, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4405-4410.
 14. 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 tumour size. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(4): 554-4563.
 15. JS Bevan. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1856-1863.

Gómez-Martínez G et al.
Tratamiento de acromegalia con octreotida