

Actualidades diagnósticas y terapéuticas en acromegalia

VÍCTOR MANUEL ENRÍQUEZ-ESTRADA¹, CARMEN CASTILLO-GALINDO², FRANCISCO JAVIER GÓMEZ-PÉREZ¹, MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ-SÁMANO¹, ALFREDO NAVA-DE LA VEGA³, PAOLA ROLDÁN-SARMIENTO¹ Y DANIEL CUEVAS-RAMOS^{1*}

¹Clínica de Neuroendocrinología, Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ²Departamento de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE; ³Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE. Ciudad de México, México

RESUMEN

La acromegalia es una enfermedad rara, progresiva y crónica causada por un adenoma hipofisario de células somatotropas causante de hipersecreción de la hormona de crecimiento (GH) y, por lo tanto, el aumento de los niveles del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1). La prevalencia de esta enfermedad es de 19-35 casos por millón, y una incidencia de tres casos por millón. La producción hormonal excesiva de este padecimiento origina una amplia gama de manifestaciones físicas, endocrinas, metabólicas y neuropsiquiátricas, que, en conjunto, conllevan una alta afección en la calidad de vida. Clásicamente esta enfermedad se ha considerado de presentación homogénea, pero en la actualidad se han identificado tres tipos diferentes de comportamiento de la enfermedad, cada uno con características clínicas y de agresividad definidas, patrones particulares de respuesta a los tratamientos, diferente pronóstico

ABSTRACT

Acromegaly is a rare, progressive and chronic disease caused by a pituitary adenoma of somatotrope cells, causing hypersecretion of growth hormone and therefore the increased levels of insulin-like growth factor-1. The prevalence of this disease is 19-35 cases per million, and an incidence of three cases per million. This condition of excessive hormone production causes a wide range of physical, endocrine, metabolic, and neuropsychiatric manifestations, which together carry a significant decrease in quality of life. Classically, this pathology has been considered homogeneous in its presentation, but now three different types of behavior of the illness have been identified, each with clinical and defined particular patterns of aggression and response to treatments, and with different prognosis and survival characteristics. Acromegaly has been associated with increased mortality from 1.2-3.0 times that of the general population and

Dirección para correspondencia:

*Daniel Cuevas-Ramos

Clínica de Neuroendocrinología

Departamento de Endocrinología y Metabolismo

Instituto Nacional de Ciencias Médicas

y Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga, 15

Col. Sección XVI, Del. Tlalplan

C.P. 14000, Ciudad de México, México

E-mail: ceptamim@gmail.com

Fecha de recepción: 20-08-2016

Fecha de aceptación: 22-09-2016

y supervivencia. La acromegalia ha sido asociada con un incremento en la mortalidad de 1.2-3 veces más que la población general y es capaz de reducir la esperanza de vida de los sujetos afectados en al menos 10 años. Es primordial reconocer que esta enfermedad requiere un estrecho seguimiento y control.

Palabras clave: Hormona de crecimiento. Octreótido. Pasireótido. Cirugía. Radioterapia. Somatostatina.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad rara, progresiva y crónica causada por un adenoma hipofisario de células somatotropas causante de hipersecreción de la GH¹. La GH tiene como órgano blanco el hígado, y después de interactuar con su receptor produce el subsecuente incremento de la síntesis y liberación del IGF-1. El incremento de GH e IGF-1 origina una amplia gama de manifestaciones características de la enfermedad, que incluyen crecimiento de tejidos esqueléticos y blandos, y diversas complicaciones orgánicas (cardíacas, respiratorias, neuromusculares), endocrinas, metabólicas y neuropsiquiátricas, que, en conjunto, conllevan una alta afección en la calidad de vida^{2,3}. Es importante señalar el alto impacto económico en los pacientes y en las instituciones de salud⁴. Además, la acromegalia ha sido asociada con un incremento en la mortalidad de 1.2-3 veces más que la población general y se ha reportado que es capaz de reducir la esperanza de vida de los sujetos afectados en al menos 10 años^{5,6}. Es primordial reconocer que este padecimiento requiere un estrecho seguimiento y control.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia e incidencia de la acromegalia varía dependiendo de la región estudiada. Existen cohortes de pacientes con acromegalia que reportan una prevalencia con un rango de 19-35 casos por millón y una incidencia de tres casos por millón. Sin embargo, estudios recientes que han evaluado el resultado de imágenes de resonancia magnética han demostrado que los adenomas hipofisarios constituyen el

can reduce the life expectancy of individuals affected by at least 10 years. It is essential to recognize that this disease requires close monitoring and control. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2016;3:200-14)

Corresponding author: Daniel Cuevas-Ramos, ceptamim@gmail.com

Key words: Acromegaly. GH. Octreotide. Pasireotide. Radiotherapy. Surgery.

15% de la totalidad de las masas intracraneales⁷. De ellos, los adenomas secretores de GH ocupan el tercer lugar en frecuencia, tan sólo después de prolactinomas y adenomas no funcionantes⁸.

La tendencia epidemiológica actual es el desarrollo de registros nacionales para recabar la mayor cantidad de información y experiencia posible de todos los centros de referencia de los países, lo que en gran medida permite observar las diferencias intrínsecas a las diversas poblaciones y, de igual forma, reconocer que las tendencias diagnósticas, terapéuticas, junto con los desenlaces pronósticos, son diferentes entre los distintos grupos étnicos. Estos desenlaces muchas veces son en gran medida dependientes de las diferencias en los recursos económicos, humanos y de las diferentes capacidades tanto tecnológicas como presupuestales de cada región y sus respectivos sistemas de salud⁹⁻¹¹.

EPIACRO (Registro Mexicano de Acromegalia)

El primer registro de pacientes con acromegalia no Europeo es el registro realizado en el programa mexicano de epidemiología en acromegalia, también conocido como «EPIACRO», creado en 2009 por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, fundado mediante un esfuerzo nacional y que abarca un total de 22 centros hospitalarios repartidos a través de todo el territorio mexicano¹², y realizado de manera retrolectiva y prolectiva mediante la recolección de los pacientes diagnosticados y tratados con diagnóstico de acromegalia y/o gigantismo hasta el año de 1990. Hasta la fecha, se incluyen un total de 2,057 pacientes (59% mujeres y 41% hombres), lo que representa la cohorte de pacientes con acromegalia más grande del mundo. EPIACRO ha evidenciado que la prevalencia estimada de esta enfermedad

en la población mexicana es de 18 casos por millón de habitantes¹³. Esta cifra llama la atención al constituir una prevalencia considerablemente menor a la reportada en otras series, entre 40 y 60 casos por millón de habitantes. Una explicación factible son casos no diagnosticados en el país^{13,14}.

Otras series

Existen registros nacionales de acromegalia en varias series europeas en las cuales la prevalencia estimada varía dependiendo de los diferentes países, por ejemplo: Alemania, 19; Italia, 25; Bélgica, 38; España, 35, Dinamarca, 85 casos por millón. El único registro latinoamericano además de EPIACRO es el de Ecuador, con una prevalencia calculada de 18.7 casos por millón de habitantes; sin embargo, la muestra de casos es pequeña, con sólo 45 pacientes evaluados^{11,15-19}. Con respecto a la incidencia anual, se han reportado en las distintas series un intervalo entre 1.3 y 5.5 casos por millón de personas^{11,14,19-21}. Un estudio estadounidense reciente reportó el mayor número de casos nuevos incidentes hasta la fecha, con 11 casos por millón de personas²³. Por todo lo anterior, si bien la acromegalia es una enfermedad rara, parece ocupar el segundo o tercer lugar en frecuencia en pacientes con adenomas hipofisarios secretores de hormonas, en algunas series sólo después de prolactinomas.

DIAGNÓSTICO

Se han logrado importantes avances en el diagnóstico de este padecimiento con la más reciente clasificación estructural y funcional de la acromegalia^{24,25}. Tradicionalmente la acromegalia se consideraba una enfermedad con progresión insidiosa, retrasándose la confirmación diagnóstica en un promedio de 3-10 años por la aparición gradual de manifestaciones clínicas. Habitualmente son los familiares del paciente, amigos, otros pacientes e incluso los profesionales de la salud quienes detectan los cambios y sugieren al paciente iniciar su evaluación. A veces, los cambios físicos se atribuyen a cambios propios del envejecimiento, pasando la sintomatología progresiva por alto

y aumentando involuntariamente el tiempo del diagnóstico. En la actualidad sabemos que existen casos de evolución más corta, manifestaciones más severas y diagnóstico más pronto, con menor respuesta terapéutica. Por ello, el tiempo que transcurre con síntomas antes del diagnóstico de acromegalia puede variar desde más de siete años para los tipos 1 más indolentes, de tres a siete años para los tipos 2 y hasta tres años o menos para los tipos 3 más agresivos²⁴.

Los signos y síntomas de la enfermedad son atribuidos a la hipersecreción de la GH e IGF-1, los cuales son sistémicos e incluyen: crecimiento acral (prognatismo, aumento de los rasgos faciales [98%]), hiperhidrosis (65%), cefaleas (55%), ronquidos (25%), artralgias (24%), alteraciones visuales (18.1%), síntomas de disfunción gonadal (36%), fatiga (26%), macroglosia (19%), engrosamiento de la voz (11%), ganancia de peso (16%), parestesias (9%), hirsutismo (9%), acné (8%) y cambios en el estado de ánimo (3%)^{3,26}. Si el tiempo transcurrido para el diagnóstico fue muy prolongado, pueden identificarse comorbilidades desde la primera evaluación; las más prevalentes son: apnea del sueño (50%), hipertensión arterial sistémica (40%), síndrome del túnel del carpo (24%), osteoartritis (25%), diabetes *mellitus* (18%), bocio (15%), pólipos en colon (10%) y urolitiasis (8%)^{27,28}.

Para el diagnóstico de la enfermedad se demuestra la secreción autónoma de GH asociada con un IGF-1 elevado, ajustado para la edad y género³⁰. Una determinación de GH aleatoria no se considera útil para el diagnóstico debido a la secreción pulsátil fisiológica de esta hormona. Sin embargo, un resultado de GH aleatorio menor de 0.4 ng/dl junto con IGF-1 normal excluye el diagnóstico³⁰.

Curva de tolerancia oral a la glucosa de 75 g

La carga de glucosa suprime la secreción de GH. Por ello, utilizar la carga de 75 g oral se considera el estándar de oro para diagnosticar la acromegalia, pues demuestra la incapacidad fisiológica de suprimir la liberación de GH sérica durante la hiperglucemia, confirmando autonomía por parte del somatotrofo hipofisario²⁹. Se realiza con una carga oral de 75 g de glucosa, midiéndose la GH basal (antes de la carga)

y después de 2 h. Así, se evalúan los niveles de nadir absolutos^{31,32}. El nivel de nadir se encuentra influenciado por la sensibilidad de los inmunoensayos de GH de los diversos centros²⁹. Esta prueba es utilizada para confirmar el diagnóstico y, a su vez, para evaluar la eficacia del tratamiento.

Factor de crecimiento similar a insulina tipo 1

La medición de IGF-1 es una prueba que se utiliza ampliamente para el diagnóstico y el seguimiento de la acromegalia; se considera el estudio ideal para realizar escrutinio de la enfermedad^{33,34}. El fundamento de esta medida está basado en las siguientes razones: se correlaciona de una manera adecuada con los niveles aleatorios de GH y con el nadir de GH en una curva oral con glucosa, no necesita preparación preprueba, lo cual lo hace más práctico, la muestra puede ser tomada de manera aleatoria al permanecer los niveles constantemente elevados al compararlo con las personas sin acromegalia y es de menor costo^{35,36}. Sin embargo, no se encuentra exento de ciertas desventajas, pues los niveles de IGF-1 son influenciados por la edad (al disminuir con el paso de los años), el género (al ser más bajo en mujeres), también disminuye con diabetes descontrolada, desnutrición, falla renal o hepática, y aumenta en el embarazo^{1,37}. El uso de ensayos de IGF-1 estandarizados y corregidos por edad, género e índice de masa corporal son fundamentales para un adecuado diagnóstico y óptimo seguimiento.

CLASIFICACIÓN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DE LA ACROMEGALIA²⁴

La acromegalia clásicamente se ha considerado como una enfermedad de presentación homogénea. Sin embargo, en la práctica diaria los pacientes tienen presentaciones menos o más agresivas, a distintas edades y con diferente respuesta terapéutica. Utilizando dichas características clínicas, radiológicas y de enfermedad se identificaron tres grupos de pacientes con características distintivas (Tabla 1).

Dichos grupos tuvieron amplia variabilidad en las manifestaciones clínicas con diferentes tiempos de evolución y distintas edades de presentación, diferencias objetivas en los parámetros radiológicos (tamaño del adenoma, invasividad y/o compromiso vascular) y factores histopatológicos e inmunohistoquímicos como la cantidad de gránulos de GH, la expresión del receptor de somatostatina (SSTR) tipo 2 o del regulador de la división celular p21, proteína de inhibición de cinasas dependientes de ciclina³⁸⁻⁴⁰. Con esta información, se identificaron tres tipos diferentes de comportamiento de la enfermedad, cada uno con características clínicas y de agresividad definidas, patrones particulares de respuesta a los tratamientos, y diferente pronóstico y supervivencia²⁴.

Acromegalia tipo 1

Los pacientes con acromegalia tipo 1 son los más frecuentes, con una prevalencia del 50%. Todos los microadenomas presentan características de tipo 1, así como algunos macroadenomas. Sin embargo y particularmente interesante, el crecimiento de estos adenomas es hacia seno esfenoidal, y por lo tanto, poca proporción de casos tienen compresión del quiasma óptico. La mayoría presentan ausencia de invasión a seno cavernoso y pocos casos tienen invasión discreta. En patología se identifica granulación densa pues conservan las vesículas con GH lo cual se asocia con menor nivel sérico de GH, IGF-1 y menor actividad clínica. La expresión de receptores SSTR2 es muy alta explicando el mejor control de la actividad con análogos de somatostatina como octreotide o lanreotide. Habitualmente, estos casos se controlan o curan con una o dos modalidades terapéuticas, por ejemplo, cirugía y radioterapia, cirugía y medicamentos, o incluso algunos casos se curan sólo con la intervención quirúrgica. Finalmente, la expresión de p21 también es más alta, lo cual se traduce en menor división celular y comportamiento menos agresivo de los tumores. El mejor pronóstico lo tiene este tipo de acromegalia²⁴ (tabla 1).

Acromegalia tipo 2

Son pacientes con actividad moderada de la enfermedad. Característicamente los adenomas no invaden,

Tabla 1. Características de pacientes con distintos tipos de acromegalia²⁴

	Clasificación de la acromegalia		
	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Prevalencia	50%	20%	30%
Edad (años)	53 ± 12	40 ± 9	32 ± 8
Tiempo antes del diagnóstico (años)	7-14 años	5-10 años	1-4 años
Forma del adenoma	Cóncavo	Plano	Cacahuete
Tamaño del adenoma	Microadenoma*	Macroadenoma [†]	Macroadenoma [†]
Invasión	Rara	No	Agresivo
Crecimiento	Lento	Estable	Agresivo
Compresión visual	Rara	Intermedia	Muy común
Granulación de GH	Densa	Mixta	Escasa
Expresión de SSTR2	Alta	Intermedia	Poca
Expresión de p21	Alta	Intermedia	Poca
Agresividad	Poca	Intermedia	Alta
Pronóstico	Mejor	Intermedio	Pobre

*Microadenoma < 10 mm.

[†]Macroadenoma ≥ 10 mm.

sin extensión supra-, para- o infraselar, únicamente permanecen estables dentro de la silla turca a pesar de ser macroadenomas. La expresión de SSTR2 y p21 fue moderada, existiendo casos con granulación densa o escasa. El pronóstico fue intermedio y la respuesta al tratamiento requirió más de tres modalidades terapéuticas, entre cirugías, radioterapia y medicamentos. El pronóstico fue intermedio entre los tipos 1 y 3 (Tabla 1).

Acromegalia tipo 3

Éste representa el tipo más agresivo de la enfermedad. Los macroadenomas invaden con extensión supra- y paraselar. Característicamente tiene forma de reloj de arena o cacahuete y las manifestaciones clínicas son de rápida evolución, acudiendo por atención médica desde siete meses hasta un promedio de cuatro años de evolución. Ello contrasta con el tiempo habitual de retraso de diagnóstico en acromegalia, que tradicionalmente se ha considerado entre 7 y 10 años. Las manifestaciones visuales con hemianopsia bitemporal, síntomas cardiovasculares con disnea, ortopnea, edema o taquipnea son frecuentes. La hiperglucemia o hipertensión arterial sistémica y pulmonar también se presentan

más comúnmente y a edades más tempranas. La actividad clínica más agresiva se asocia con mayores niveles de GH e IGF-1 circulantes, lo cual, a su vez, explica la granulación escasa de los tumores en patología. La expresión de SSTR2 y p21 es mínima. La respuesta a medicamentos fue menor y la agresividad del crecimiento tumoral es mayor. Se requirieron más de cuatro intervenciones terapéuticas, entre múltiples cirugías, radioterapia y combinación de varios medicamentos²⁴. A pesar de ello, los pacientes persisten activos y peor pronóstico después de 10 años de seguimiento (Tabla 1).

TRATAMIENTO

Modalidades de tratamiento

Los objetivos del tratamiento en pacientes con acromegalia activa son lograr control bioquímico minimizando los efectos adversos, prevenir el crecimiento del tumor o inducir reducción del tamaño, el alivio de los efectos de compresión al quiasma óptico y estructuras vasculares cuando están presentes, la preservación o restauración de la función

Tabla 2. Comparación de la tasa de respuesta a tratamiento médico o quirúrgico en acromegalia

Estudio	Análogo	n	Tipo de paciente	Diseño	Tiempo de seguimiento	Éxito
Colao. Clin Endo. 2006;64:342	Octreótido LAR	34 (13/21)	<i>De novo</i>	Prolectivo	6 meses	69.7%
Colao. JCEM. 2006;91:2112	Octreótido LAR	99 (13/86)	<i>De novo</i>	Prolectivo	1 año	42%
Cozzi. JCEM. 2006;91:1397	Octreótido LAR	67 (19/48)	<i>De novo</i>	Prolectivo	1 año	56%
Colao, 2009 ⁴	Octreótido LAR	45	<i>De novo</i>	Prolectivo	5 años	69.7%
Mercado, 2007	Octreótido LAR	98 68	<i>De novo</i>	Prolectivo Multicéntrico	1 año	25% 17%
Cozzi, 2003 ¹	Octreótido LAR	(75/110)	Seleccionados por respuesta a SSA	Dos centros de referencia, retrolectivo		68%
Melmed, 2010 ³	Lanreótido autogel	(28/51)	Subgrupo pretratado, cuatro fases	Prolectivo		55%
Melmed, 2010	Lanreótido autogel	(3/15)	<i>Naive</i> al medicamento	Prolectivo		20%

Oct LAR: octreotide LAR; SSA: agonista del receptor de somatostatina.

de la hipófisis y el tratamiento de las comorbilidades tratando de lograr la normalización en las tasas de mortalidad asociadas con el exceso de GH⁴¹⁻⁴³.

Actualmente, las modalidades terapéuticas para la acromegalia incluyen la intervención neuroquirúrgica, los tratamientos médicos y la radioterapia⁴³⁻⁴⁴.

Cirugía

Se recomienda la cirugía transesfenoidal como primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes, particularmente cuando se trata de microadenomas y para descompresión de las estructuras circundantes como el quiasma óptico². Alrededor del 70% de los pacientes con microadenomas productores de GH de menos de 10 mm de diámetro logran control bioquímico a largo plazo después de la cirugía, considerando como control de la enfermedad los niveles de IGF-1 normales para edad y sexo, y GH < 2.5 µg/dl por radioinmunoanálisis o < 1 µg/dl por ensayos ultrasensibles inmunométricos. Sin embargo, en aquellos casos con macroadenomas invasivos en el momento del diagnóstico, los resultados son mucho menos favorables, con una

tasa de éxito de aproximadamente el 50%. Hasta un 10% de estos tumores pueden recurrir después de la cirugía^{2,33,45}. Las complicaciones incluyen hemorragias locales, fistulas de líquido cefalorraquídeo, diabetes insípida e hipopituitarismo transitorio o permanente, reportándose hasta en un 30% de los pacientes que fueron sometidos a cirugía^{45,46}. En la actualidad sabemos que, además del tamaño del adenoma (micro- o macroadenoma), la localización (intra-, para- o supraselar) y la experiencia del neurocirujano^{2,45}, en la tasa de curación también influye el subtipo de acromegalia, por sus diferencias estructurales y funcionales²⁴. En pacientes con macroadenomas con pocas posibilidades de cura, ya sea por cirugía o con manejo farmacológico, la desmasificación quirúrgica con reducción del volumen tumoral ha demostrado mejorar la respuesta al tratamiento farmacológico subsecuente^{47,48}.

Radioterapia

Para la más reciente guía de acromegalia publicada en la Sociedad de Endocrinología en la práctica clínica, la radioterapia constituye la tercera opción de tratamiento para la enfermedad. Se recomienda

que se aplique principalmente en los casos en que existe un tumor residual posterior a la cirugía o en el caso de que la terapia médica no cumpla con los objetivos terapéuticos o sea mal tolerada³³.

Las técnicas de radioterapia han ido evolucionando a lo largo de las últimas décadas, y la radiación puede ser aplicada en una sola sesión mediante cirugía estereotáctica o fraccionada en múltiples sesiones. En la radiocirugía se localiza la lesión mediante tecnología 3D y se logra la remisión en una gran proporción de pacientes, siempre y cuando se encuentre el remanente tumoral distante del quiasma óptico; la radiación puede ser aplicada con protones, electrones o partículas cargadas como protones⁴⁹. Se pueden aplicar 20-25 Gy en una o un pequeño número de sesiones, y sus limitaciones son con tumores grandes, microadenomas o remanentes pero que contacten con el quiasma⁵⁰. En un estudio de 136 pacientes con acromegalia que recibieron radiocirugía con Gamma Knife®, con una media de seguimiento de 61.5 meses, las tasas de remisión definidas con un IGF-1 normal para la edad y el sexo del paciente fueron del 83% a los ocho años de seguimiento posradiocirugía, con deficiencias hormonales asociadas a la terapia en un 32%⁵¹.

La radioterapia estereotáctica fraccionada es una modalidad que combina la tecnología 3D con una intensidad modulada de descarga de protones repartidas en varias sesiones. Se puede aplicar una dosis de 50 Gy en un total de 25 sesiones, pudiendo acoplarse para tumores más grandes que la radiocirugía, (incluso mayores de 3 cm) y en adenomas o remanentes con 3-5 mm de distancia del quiasma óptico^{50,52}. En la serie publicada de 34 pacientes con acromegalia tratados con radioterapia estereotáctica en un solo centro, con una media de seguimiento de 12 años posterior a una dosis total de 50 Gy aplicada en 27 sesiones separadas, cinco por semana, se documentó un control de la enfermedad del 97%, junto con una estabilización del tumor residual en un 47% y una reducción de la masa tumoral en el resto. El principal efecto adverso fueron deficiencias hormonales, observadas en un tercio de los pacientes⁵³. Estudios recientes han sugerido suspender cabergolina por lo menos seis semanas antes, por reducción en la respuesta a la radioterapia estereotáctica.

Misma indicación ha ocurrido con el uso de ketocozonazol en pacientes con hipercortisolismo.

De manera general se puede mencionar que la radioterapia es una herramienta terapéutica efectiva y de perfil seguro; sin embargo, se encuentra delegada a una tercera opción terapéutica por el tiempo prolongado que tarda en obtener su máxima eficacia y por el hipopituitarismo que produce en una alta proporción de los casos tratados⁵⁴.

Tratamiento médico

El tratamiento médico está indicado en pacientes con persistencia o recurrencia de la enfermedad después de una cirugía no curativa, o en aquéllos en los que la cirugía está contraindicada^{43,30}. Conforme el número y la eficacia de los medicamentos disponibles ha aumentado, la terapia farmacológica ha adquirido un papel destacado en el tratamiento de la acromegalia. Existen tres clases de agentes farmacológicos utilizados para mantener control de la enfermedad: a) análogos de somatostatina o ligandos del receptor de somatostatina (SRL), b) agonistas dopaminérgicos (D2DR) y c) el antagonista del receptor de GH pegvisomant^{43,55}.

LIGANDOS DEL RECEPTOR DE SOMATOSTATINA

La somatostatina es una hormona proteica derivada del hipotálamo y del tracto gastrointestinal cuyo efecto principal es la inhibición de la secreción hormonal y proliferación celular. La acción de somatostatina ocurre en cinco subtipos de SSTR. Los SSTR2 y SSTR5 se expresan en un 95 y 85% de los adenomas secretores de GH, respectivamente, mientras que SSTR1 y SSTR3 aproximadamente en un 40%^{56,57}. El SSTR4 no se encuentra en hipófisis del adulto.

Los SRL han sido la base de la terapia farmacológica para la acromegalia por más de dos décadas^{2,57}. Se logró modificar la molécula de somatostatina para obtener mayor especificidad en la acción sobre SSTR2 y SSTR5, así como mayor vida media de la hormona, pues su vida media fisiológica es extremadamente corta. Los SRL pueden ser utilizados

como primera línea de tratamiento si el tamaño del tumor es grande y existen pocas posibilidades de cura con el tratamiento quirúrgico, o antes de la cirugía para mejorar los resultados de la intervención. También en pacientes que no sean candidatos a cirugía y en aquéllos que no deseen manejo quirúrgico⁵⁷. Se encuentran comercialmente disponibles los análogos de primera generación (octreótido y lanreótido) y de segunda generación o multilizando (pasireótido)^{43,46}.

Octreótido y lanreótido

Estos SRL se unen predominantemente a los SSTR2 y con menor afinidad a SSTR5. Ambos presentan un bajo volumen de distribución y un bajo aclaramiento, lo que resulta en mayor tiempo de exposición y mayor actividad biológica comparado con la somatostatina endógena^{43,58}. El octreótido se administra de manera subcutánea y su vida media es de 2 h, por lo que requiere tres aplicaciones al día. La dosis de inicio es de 100-250 µg 3/día y se puede incrementar hasta un máximo de 1.5 mg/24 h. Se absorbe de manera rápida y sus concentraciones máximas se alcanzan a los 40 min^{2,58}. Existe una presentación de depósito, octreótido *long-acting repeatable* (LAR), la cual es una preparación resultante de la mezcla de octreótido con microesferas de carboximetilcelulosa como polímero biodegradable, y agua y manitol como diluyentes, lo cual proporciona una sustancia oleosa de aplicación intramuscular cada 24-42 días^{2,58}. La dosis de inicio es de 20 mg al mes y se puede ajustar hasta 40 mg dependiendo de la respuesta bioquímica. Cuando se administra cada cuatro semanas, se logran niveles estables del fármaco (2.1-2.6 ng/ml) después de la tercera aplicación⁵⁸.

Lanreótido está disponible en dos presentaciones. La primera es la de liberación lenta, de 30 o 60 mg, con administración cada 7-28 días de manera intramuscular^{2,58}. La segunda es lanreótido autogel, una mezcla de una base acuosa en jeringas prellenadas de 60, 90 y 120 mg que se administra de manera subcutánea cada 28-56 días. Los niveles estables se alcanzan en un 90% después de cuatro aplicaciones, su vida media es de 23-29 días y tiene una biodisponibilidad del 59-79%⁵⁸.

Lanreótido autogel y octreótido LAR tienen la misma eficacia en el control de síntomas y marcadores bioquímicos en pacientes con acromegalia. En general son bien tolerados y los efectos adversos son transitorios, entre los que se encuentran diarrea, náuseas y dolor abdominal; se puede presentar hiperglucemia en algunos pacientes. La litiasis vesicular asintomática se puede presentar hasta en el 20% de los pacientes en los primeros 18 meses².

Alrededor de la mitad de los pacientes tratados con octreótido o lanreótido no logran remisión bioquímica. Por ello, sería clínicamente relevante poder predecir la respuesta. Los factores determinantes en la eficacia del tratamiento incluyen niveles de GH antes del tratamiento, presencia o ausencia de expresión de SSTR2 y SSTR5 en el tumor, clasificación estructural y funcional²⁵, dosis del fármaco y adherencia al tratamiento^{2,24,47,59}. Los pacientes portadores de la mutación en el gen *AIP* presentan mayor resistencia a los SRL⁶¹. Imágenes hiperintensas en T2 se han asociado a la presencia de un patrón escasamente granulado en inmunohistoquímica, lo cual podría predecir una peor respuesta al tratamiento con SRL²⁴. La optimización y el ajuste de la dosis confieren un control adicional en aproximadamente el 20% de los casos.

La reducción del tamaño del adenoma es un objetivo importante en el tratamiento de la acromegalia²⁴. Tanto octreótido LAR como lanreótido autogel han demostrado cierto grado de reducción en el tamaño tumoral. Aproximadamente el 70% de los pacientes presentan una reducción del 20% del volumen tumoral evidenciado por resonancia magnética^{46,55}. En un metaanálisis con octreótido LAR se demostró reducción del 51% del tamaño del tumor hasta en el 66% de los pacientes⁶¹. La relevancia clínica para la disminución del tamaño es mayor en macroadenomas y en aquéllos que recibieron terapia farmacológica como primera línea de tratamiento⁶⁰.

Tasa de respuesta a ligandos del receptor de somatostatina

Son múltiples los estudios encargados de evaluar los efectos terapéuticos de los análogos de

somatostatina^{62,63-67}. Los resultados de estos ensayos clínicos muestran amplia variabilidad en la tasa de respuesta a pesar de utilizar los mismos criterios de control de la enfermedad, como GH < 2.5 ng/ml e IGF-1 normal. Los estudios que utilizan octreótido LAR como terapia primaria tienen una tasa de éxito desde el 42 hasta el 70%⁶²⁻⁶⁴. El intervalo de éxito para octreótido LAR como terapia primaria o adyuvante es desde el 17 hasta el 70% (Tabla 2)^{62,63,65-67}.

La alta variabilidad en la tasa de éxito con tratamiento médico puede deberse, al menos en parte, por combinar distintos tipos de acromegalia en un mismo ensayo clínico, donde algunos casos tipo 1 o 2 podrán tener mayor tasa de respuesta que los tipo 3. Podría resultar de utilidad evaluar la eficacia del fármaco en ensayos clínicos que empiecen a clasificar a los pacientes por el tipo de acromegalia. De lo contrario, se induce sesgo de selección por los distintos grados de susceptibilidad basal para los desenlaces^{62,63-67}.

Pasireótido LAR

Pasireótido tiene la capacidad de actuar en varios SSTR, lo cual le ha dado superioridad clínica sobre octreótido LAR en términos del control bioquímico de pacientes que no han recibido tratamiento médico o resistentes a manejo con análogos de somatostatina convencionales⁴³. Creado mediante la unión de cuatro aminoácidos de somatostatina sintéticos, dos esenciales y un ciclohexano, tiene alta afinidad de unión para SSTR5 >>> SSTR2 >> SSTR3 > SSTR1. Comparado con octreótido, presenta una afinidad 40, 30 y 5 veces mayor para SSTR5, SSTR1 y SSTR3, respectivamente, y 2.5 veces menor para SSTR2. Si se compara con lanreótido, presenta una afinidad 106 veces mayor para SSTR5. Como los adenomas somatotropos expresan más SSTR2 y SSTR5, pasireótido confiere un mayor beneficio comparado con los análogos más selectivos para SSTR2 como octreótido y lanreótido^{43,59}.

Pasireótido LAR se administra vía intramuscular, es ampliamente distribuido, principalmente en plasma, y su índice de fijación a proteínas es del 88%⁶⁹. Su aplicación es cada 28 días, se recomienda una dosis inicial de 40 mg y se alcanzan niveles estables

después de la tercera aplicación. Si después de tres meses no se ha logrado control de la enfermedad, se recomienda un aumento de dosis a 60 mg cada 28 días. Muestra una alta estabilidad metabólica; sin embargo, puede inhibir el citocromo P450, con lo cual se contraindican ciertos medicamentos o se requiere ajuste de dosis⁷⁰. Su aclaramiento es hepático y aproximadamente el 60% se excreta por las heces u orina después de 10 días de la aplicación; por consiguiente, los niveles circulantes de pasireótido pueden aumentar en pacientes con daño hepático moderado o severo, así como en pacientes con daño renal^{69,71}.

La aprobación del pasireótido LAR para el tratamiento de la acromegalia se basó en los resultados de dos grandes estudios multicéntricos, doble ciego y aleatorizados, en los cuales se confirmaron tasas más altas de control bioquímico (niveles de GH < 2.5 y normalización de IGF-1) que con análogos de somatostatina de primera generación^{43,59}. El primer estudio, C2305, evaluó la eficacia en pacientes que no habían recibido tratamiento farmacológico, y reportó tasas de control bioquímico y reducción del tamaño tumoral⁷². Se logró un mejor control bioquímico en pacientes con tratamiento quirúrgico previo, pero, sorprendentemente, aproximadamente el 60% de los pacientes en este estudio que respondieron a pasireótido no requirieron cirugía^{43,59}. Esto fue debido a que pasireótido LAR logró una reducción promedio del volumen tumoral del 40% en ambos grupos a los 12 meses⁷². El segundo ensayo clínico fue el C2402 o estudio PAOLA en pacientes no controlados para evaluar la eficacia y seguridad de pasireótido LAR (40 o 60 mg) versus octreótido o lanreótido. A los seis meses, pasireótido LAR incrementó la tasa de control en un adicional 15 y 20% para dosis de 40 o 60 mg, respectivamente, en comparación con un 0% en el grupo de control continuando con el mismo tratamiento. Alrededor del 70-80% de pacientes tratados con pasireótido LAR 40 y 60 mg, respectivamente, mostraron reducción en el volumen del tumor después de seis meses. Se logró una reducción del 25% o mayor a las 24 semanas en los pacientes que recibieron pasireótido comparados con el grupo de control (18% en 40 mg, 11% en 60 mg de pasireótido LAR vs. 1.5% en el control). También se demostró

una mejoría clínica significativa según cuestionarios de calidad de vida⁷³.

Efectos adversos de pasireótido LAR

El tratamiento con pasireótido se asocia a mayores niveles de glucemia comparado con análogos de somatostatina convencionales. No se conoce el mecanismo exacto de la hiperglucemia inducida por pasireótido; sin embargo, estudios en voluntarios sanos sugieren una supresión de insulina, así como leve inhibición de glucagón^{43,59,74}. También se observó una disminución de incretinas, además de una reducción significativa de péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1) y péptido insulínico-dependiente de glucosa durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. Se sugiere el uso de metformina sola o combinada con inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 o análogos de GLP-1. Se recomienda evaluar la glucosa en ayuno y niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) antes del inicio del tratamiento con pasireótido y posteriormente cada 1-3 meses⁴³. Otros efectos adversos reportados fueron náuseas (25%), diarrea (22%), dolor abdominal (12%), flatulencias (10%) y cefalea. Se deben evaluar todas las hormonas hipofisarias por una posible inhibición de éstas secundaria al uso de pasireótido. Pasireótido también puede inducir bradicardia o prolongación del intervalo QT^{43,68}.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

A pesar de la pobre eficacia con los primeros D2DR, con menos del 15% de los pacientes con acromegalia en control bioquímico, la cabergolina ha demostrado mejores resultados. Es un medicamento con gran afinidad para receptores dopaminérgicos tipo 2, el cual se ha utilizado como monoterapia o en combinación con análogos de somatostatina^{2,46,75,59}. En un metaanálisis reciente se investigó la eficacia de la cabergolina en monoterapia o en combinación con SRL. En cinco estudios se agregó cabergolina a la terapia de 77 pacientes que no habían logrado normalizar niveles de IGF-1 con SRL, logrando normalización de IGF-1

en 40 casos (52%). La dosis utilizada fue de 1.1-3.5 mg semanales⁷⁵.

Pegvisomant

Pegvisomant es un análogo pegilado de la GH que sustituye ocho aminoácidos en el sitio de unión 1 de la GH y la sustitución de glicina por alanina en la posición 120, lo que resulta en una mayor afinidad por el receptor de la GH (GHR) y el impedimento de la señalización funcional del mismo, actuando como un antagonista competitivo del GHR^{2,46}. Se encuentra disponible en presentaciones de 10, 15 y 20 mg, se aplica diariamente de manera subcutánea y se recomiendan dosis máximas de 30 mg². No se recomienda en pacientes que presenten síntomas compresivos^{2,75}. Con dosis diarias de 10-20 mg de pegvisomant se logra normalización en niveles de IGF-1 en aproximadamente el 70% de los pacientes, lo que resulta en mejoría de las manifestaciones clínicas⁷⁵⁻⁷⁷. Por su mecanismo de acción, el pegvisomant actúa en tejidos periféricos y no tiene efecto alguno sobre el tamaño tumoral o sobre la producción de GH. De hecho, los niveles de GH aumentan y no es de utilidad como parámetro de control de actividad de la enfermedad. Por lo tanto, el seguimiento para valorar la eficacia del tratamiento debe ser con niveles de IGF-1⁷⁸. Se deben realizar pruebas de funcionamiento hepático mensuales los primeros seis meses de tratamiento con pegvisomant y posteriormente cada seis meses. También se debe realizar una resonancia magnética cada seis meses para detectar posible crecimiento tumoral, reportado en el 3% de los casos⁷⁵⁻⁷⁷.

Tratamiento enfocado a los tipos de acromegalia

En la figura 1 se realiza una propuesta terapéutica de acuerdo al tipo de acromegalia.

En pacientes con acromegalia tipo 1 los tumores suelen ser microadenomas. En caso de invasión podría revertirse el proceso con SRL y favorecer un mejor resultado quirúrgico. En caso de no presentar invasión, entonces el tratamiento quirúrgico es particularmente exitoso por la invasión esfenoidal.

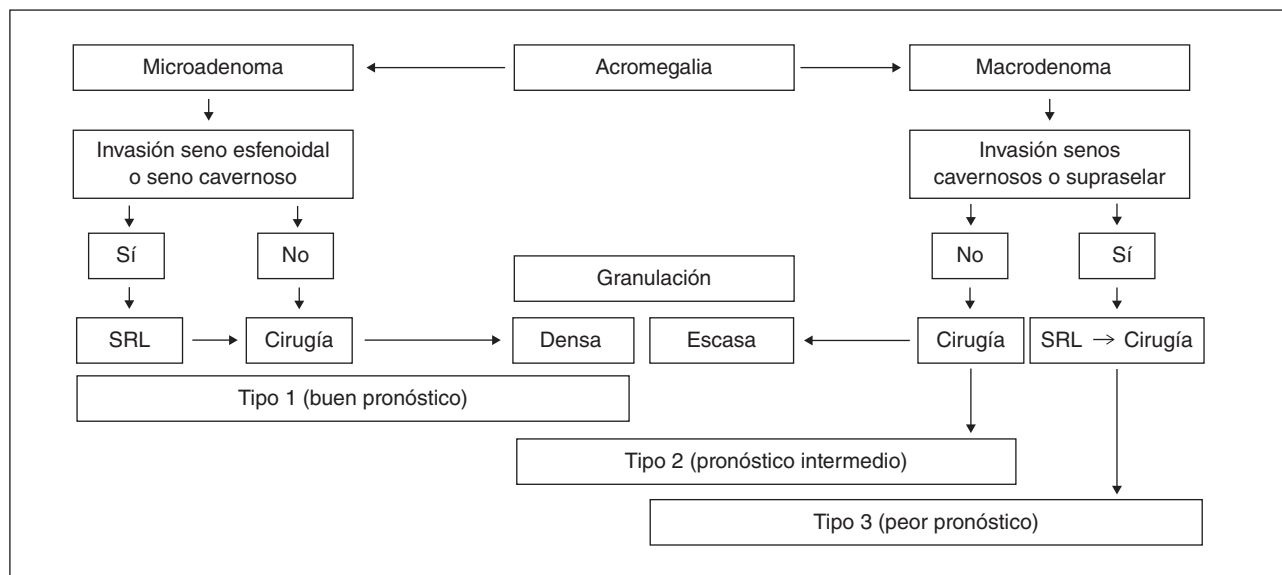


Figura 1. Propuesta terapéutica de acuerdo al tipo de acromegalia.

Aunque los pacientes con acromegalia tipo 2 tienen macroadenomas, estos tumores no son invasivos y el tratamiento quirúrgico se recomienda de primera instancia. Finalmente, los pacientes con acromegalia tipo 3 suelen tener macroadenomas invasivos con extensión supra- y paraselar. Se puede valorar la utilización de SRL para reducir el tamaño y favorecer el resultado quirúrgico, o bien desmasificar para alejar el adenoma del quiasma óptico (Fig. 1).

La radioterapia puede utilizarse como tratamiento adyuvante después del procedimiento quirúrgico en cualquiera de los tres tipos de acromegalia. Esto con la finalidad de aumentar la probabilidad de control de la enfermedad en el seguimiento o, idealmente, alcanzar la curación.

Nuevos tratamientos en el horizonte

OCTREÓTIDO ORAL

La administración oral de cualquier SRL es deseable para una enfermedad crónica como la acromegalia y una opción atractiva para pacientes que se encuentran controlados con agonistas de somatostatina (AS). El desarrollo de un nuevo potenciador de permeabilidad transitoria permite un aumento en la

absorción intestinal para octreótido y se absorbe dentro de la primera hora de su administración. En un estudio se observó que dosis de 20 mg de octreótido oral e inyecciones de 100 μ de octreótido subcutáneo resultaron en parámetros farmacocinéticos equivalentes⁷⁹. Además, en un estudio de fase III se demostró que una sola dosis de 20 mg resultó en un descenso significativo de niveles de GH, manteniendo esta respuesta durante aproximadamente un año. El control inicial adecuado con SRL inyectables fue un predictor positivo para la respuesta al octreótido oral^{25,43}.

OCTREÓTIDO DE DEPÓSITO SUBCUTÁNEO E IMPLANTE DE OCTREÓTIDO

CAM2029 en una fórmula de octreótido de depósito, y su liberación se basa en un sistema de cristal fluido (Fluid Crystal [FC]). Se encuentra en estudios de fase I para evaluar su farmacocinética y farmacodinamia. En voluntarios sanos, octreótido FC proporcionó una mayor biodisponibilidad, acción más rápida y duración de los efectos similares cuando se comparó con octreótido LAR^{25,43}.

Los implantes de octreótido se encuentran en estudios de fase II y III, comparándose con octreótido LAR

mensual. Se mantuvo el control bioquímico y la seguridad por > 24 semanas. Los episodios de diarrea y cefalea fueron más frecuentes con el implante⁴³.

OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO

ATL1103 es un fármaco oligómero antisentido de segunda generación cuyo objetivo es bloquear el GHR y así disminuir los niveles de IGF-1⁸⁰. Estudios en animales han demostrado una distribución rápida del plasma a los tejidos periféricos con una vida media de eliminación de 2-4 semanas. Se evaluó en un estudio aleatorizado, abierto, y multicéntrico fase II en pacientes con acromegalia activa. Los pacientes recibieron 200 mg de ATL1103 una o dos veces a la semana por 13 semanas (tres dosis en la primera semana). El resultado principal fue evaluar la seguridad y farmacocinética del fármaco. Se reclutaron 35 pacientes, todos completaron el tratamiento. Hubo un descenso del 26% en los niveles del IGF-1 a la semana 14 con dosis de 200 mg de ATL1103 dos veces por semana^{25,43}.

OTROS MEDICAMENTOS FUTUROS

Somatropim es un ligando del somatostatina multirreceptor que se une a SSTR2, SSTR4 y SSTR5, altamente selectivo para la supresión de GH y cuyo efecto inhibitor sobre la secreción de insulina es casi nulo. Estudios *in vivo* demostraron una respuesta adicional del 40% en pacientes con adenomas hipofisarios resistentes a octreótido, además de presentar menos efectos de hiperglucemia⁸¹. En estudios de fase II se observó una disminución en la secreción de GH, menor secreción de insulina y niveles de glucosa menores comparado con octreótido⁸¹. Se está investigando un inhibidor de la secreción de GH mediante acoplamiento con la neurotoxina botulínica dirigido a las células somatotropas. La proteína recombinante contiene un dominio del factor hipotálamico liberador de hormona de crecimiento (GHRH) modificado y un dominio endopeptidasa de la toxina botulínica. *In vitro*, agota una proteína involucrada en la exocitosis de GH^{25,43}.

MORTALIDAD

La acromegalia activa se asocia a un aumento significativo de la morbimortalidad en relación con la de la población general, siendo las enfermedades cardiovasculares las principalmente implicadas. La exposición crónica de niveles altos de GH aumenta la incidencia de hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes *mellitus*, apnea obstructiva del sueño y posiblemente cáncer^{2,4,43,46,75}. La hipertensión se presenta hasta en un tercio de los pacientes con acromegalia; sin embargo, se han reportado series con prevalencias de hasta un 60%, ocurre a edades más tempranas que en la población general y es predominantemente diastólica. La patogénesis involucra expansión del volumen plasmático y aumento del gasto cardíaco. La presencia de hipertensión es un predictor independiente de mortalidad, de ahí la importancia del tratamiento de esta comorbilidad^{20,42,46,60,82}. La miocardiopatía, caracterizada por hipertrofia biventricular, puede manifestarse de manera temprana como consecuencia de niveles elevados de GH. Se encuentra presente en el 20% de los pacientes jóvenes y hasta en el 90% de pacientes con enfermedad de larga evolución, independientemente de la presencia de hipertensión. Se puede asociar con arritmias y disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo⁸²⁻⁸⁴.

La obstrucción de la vía aérea como consecuencia de macroglosia, hipertrofia laríngea y mucosa faríngea asociadas a la acromegalia lleva a hipoventilación y apnea obstructiva del sueño hasta en un 80% de los pacientes. La mortalidad asociada a estos trastornos respiratorios alcanza el 25%^{41,60,85}.

El exceso de GH induce resistencia a la insulina porque contrarresta la habilidad de ésta para inhibir la gluconeogénesis y disminuir la utilización periférica de glucosa^{43,60}. La alteración en el metabolismo de la glucosa es la complicación metabólica más frecuente en pacientes con acromegalia, abarcando desde glucosa alterada en ayuno e intolerancia a los carbohidratos en un 46% hasta diabetes *mellitus*, presente en un 19-56% de los casos. Es más frecuente que en la población general y es también un

factor de riesgo importante, pues aumenta la mortalidad⁶⁰.

La artropatía y el síndrome del túnel del carpo son otras complicaciones comunes, reportándose en un 56-70% de los pacientes con acromegalia; en muchos pacientes es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad. Las fracturas vertebrales pueden presentarse en un 10-40%^{60,82}.

La mayor incidencia de cáncer en pacientes con acromegalia es cuestión de debate⁸⁷. A pesar de lo que indican algunas series iniciales y otras recientes, la incidencia de cáncer no aumenta en pacientes con acromegalia. Además, se ha demostrado que la mortalidad asociada a cáncer no es mayor comparada con la de la población general^{6,10,43,53,20,85,87}.

Sin embargo, los pacientes con acromegalia tienen un mayor riesgo de desarrollar pólipos colónicos, que podrían transformarse en pólipos adenomatosos y adenocarcinoma, sin que esto se asocie a un aumento en la mortalidad^{20,43,85}. Esto es consecuencia del aumento en la proliferación de las células epiteliales del colon y disminución de la apoptosis inducido por el exceso de IGF-1⁸³. Se recomienda realizar colonoscopia como técnica de tamización en el momento del diagnóstico de la enfermedad y posteriormente cada 3-5 años. Si se controla la actividad de la enfermedad, la tamización es igual a la de la población general^{33,88}.

La hiperprolactinemia e hipopituitarismo son también complicaciones comunes de la acromegalia. Se pueden presentar en aproximadamente un 30 y 40% de los casos, respectivamente^{60,82,85}. La hiperprolactinemia puede ser atribuida a compresión del tallo o a un tumor cosecretor de GH y prolactina (PRL). Los tumores con cosecreción de GH y PRL responden mejor al tratamiento médico. El hipopituitarismo es más común en macroadenomas por destrucción y compresión de la glándula y/o tallo hipofisario por el tumor⁸³.

Estudios han demostrado que si se logra curar o controlar la enfermedad, es posible lograr una supervivencia equivalente a la población general e incluso revertir algunas comorbilidades asociadas, incluyendo el engrosamiento del cartílago articular,

fracturas vertebrales, función del ventrículo izquierdo, resistencia y capacidad para realizar ejercicio, perfil de lípidos y apnea obstructiva del sueño^{82,85}. Por otro lado, la acromegalia no tratada se asocia a una reducción en la expectativa de vida de hasta 10 años y las tasas estandarizadas de mortalidad (SMR) llegan hasta dos o tres veces más en comparación con controles de población general para edad y sexo^{2,41,43,46,82}. Las muertes son predominantemente asociadas a enfermedades cardiovasculares y se relacionan a una exposición acumulativa a GH^{84,90}. Sin embargo, gracias al advenimiento de mejores técnicas quirúrgicas, al surgimiento de terapias farmacológicas y a la terapia multimodal, el pronóstico de esta enfermedad ha mejorado de manera significativa en las últimas décadas⁹⁰⁻⁹². Existe evidencia de que si se logra un control bioquímico riguroso ($GH < 2.5$ o < 1) después del tratamiento, las SMR pueden llegar a normalizarse^{20,85,87}.

CALIDAD DE VIDA EN ACROMEGALIA

La tendencia terapéutica avanza de forma gradual, pero constante, a buscar mejorar otras importantes áreas además del exclusivo control bioquímico y las comorbilidades médicas asociadas a la actividad de la acromegalia. Algunas de estas áreas son la calidad de vida de los pacientes, evaluada con escalas específicas de la enfermedad (AcroQoI)⁹², parámetros neuropsiquiátricos³ y esferas psicológicas (autoestima, autoimagen corporal)⁹³. Las evaluaciones muestran menores puntajes en las escalas de calidad de vida, aunque mejoran con el control de la enfermedad^{94,95}. Otras áreas afectadas son malestar por la imagen corporal cuando se asocia con obesidad⁹⁶, y se ha reportado mayor prevalencia de enfermedades psicoafectivas³. La realidad presente es que existe un mínimo conocimiento de las consecuencias psicológicas de este padecimiento a largo plazo⁹⁷. Estas circunstancias apuntan a buscar nuevos objetivos terapéuticos dirigidos a la intervención en esferas psicosociales y de esta manera impactar de forma positiva en la calidad de vida⁹⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Capatina C, Wass JAH. 60 years of neuroendocrinology: Acromegaly. *J Endocrinol*. 2015;226(2):T141-60.
- Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):101-22.
- Sievers C, Dimopoulou C, Pfister H, et al. Prevalence of mental disorders in acromegaly: A cross-sectional study in 81 acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(5):691-701.
- Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary*. 2011;14(3):284-94.
- Holdaway IM. Excess mortality in acromegaly. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:166-72.
- Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2730-4.
- Terada T, Kovacs K, Stefanescu L, Horvath E. Incidence, pathology, and recurrence of pituitary adenomas: study of 647 unselected surgical cases. *Endocr Pathol*. 1995;6(4):301-10.
- Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: Ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1633-41.
- Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev*. 2010;31(3):301-42.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):61-7.
- López Gavilanez E, Guerrero Franco K, Solórzano Zambrano N, et al. Epidemiología de la acromegalia en Ecuador. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(7):333-8.
- Acevedo K, Aguilar-Pacheco PE, Arellano-Montaña S, et al. Primer reporte del registro nacional de acromegalia: Programa Epiacro. *Rev Endocrinol Nutr*. 2010;18:176-80.
- Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-López A, Vidrio-Velázquez M, et al. The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;jc20161937.
- Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vázquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest*. 1993;16(3):181-7.
- Mestron A, Webb S, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004;151(4):439-46.
- Bex M, Abs R, T'Sjoen G, et al. AcroBel the Belgian registry on acromegaly: a survey of the "real-life" outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):399-409.
- Reincke M, Petersenn S, Buchfelder M, et al. The German acromegaly registry: description of the database and initial results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(9):498-505.
- Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: An Italian survey. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(2):189-98.
- Dal J, Skou N, Nielsen EH, Jorgensen JO PL. Acromegaly according to the Danish Registry of Patients: How valid are ICD diagnoses and how do patterns of registration affect the accuracy of registry data. *Clin Epidemiol*. 2014;6:295-9.
- Holdaway I, Rajasoorya R. Factors Influencing Mortality in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):667-74.
- Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980;12(1):71-79.
- Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J*. 1990;59(1):55-62.
- Burton T, Le Nestour E, Neary M, Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*. 2016;19(3):262-7.
- Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, et al. A structural and functional acromegaly classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):122-31.
- Melmed S. New therapeutic agents for acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(2):90-8.
- Jadresic A, Banks LM, Child DF, et al. The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med*. 1982;51(202):189-204.
- Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21(3):597-614.
- Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(2):203-8.
- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH UA, JA W. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3933-51.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(5):526-9.
- Arellano S, Aguilar P, Domínguez B, et al. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Rev Endocrinol y Nutr*. 2007;15(3):S7-16.
- Cuevas-Ramos D, Gómez-Sámano MA, editores. Hipófisis. México: Editorial P. Permayer; 2016.
- Katznelson L, Laws ER, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-51.
- Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM*. 2016. [Epub ahead of print]
- Brooke AM, Drake WM. Serum IGF-I levels in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Pituitary*. 2007;10(2):173-9.
- Clemmons DR. IGF-I assays: current assay methodologies and their limitations. *Pituitary*. 2007;10(2):121-8.
- Pokrajac A, Wark G, Ellis AR, Wear J, Wieringa GE, Trainer PJ. Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(1):65-70.
- Chesnokova V, Zonis S, Kovacs K, Wawrowsky K, Bannykh S, Melmed S. P21(Cip1) restrains pituitary tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(45):17498-503.
- Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev*. 2011;32(2):247-71.
- Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, Delashaw JB, Fleseriu M. Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience. *Pituitary*. 2013;16(4):490-8.
- Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary*. 2011;14(3):284-94.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25(1):102-52.
- Fleseriu M, Cuevas-Ramos D. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:227-39.
- Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1040-50.
- Jane JA, Starke RM, Elzoghby MA, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2732-40.
- Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009;119:3189-202.
- Fleseriu M, Delashaw JB, Cook DM. Acromegaly: a review of current medical therapy and new drugs on the horizon. *Neurosurg Focus*. 2010;29(4):E15.
- Mathioudakis N, Salvatori R. Management options for persistent post-operative acromegaly. *Neurosurg Clin N Am*. 2012;23(4):621-38.
- Yang I, Kim W, De Salles A, Bergsneider M. A systematic analysis of disease control in acromegaly treated with radiosurgery. *Neurosurg Focus*. 2010;29(4):E13.
- Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1992-2003.
- Sheehan JP, Lee Vance M, Xu Z, et al. 142 Stereotactic Radiosurgery for Medically and Surgically Refractory Acromegaly. *Neurosurgery*. 2015;62:211-2.
- Kuhn E, Chanson P. Fractionated stereotactic radiotherapy: an interesting alternative to stereotactic radiosurgery in acromegaly. *Endocrine*. 2015;50(3):529-30.

53. Christof Schöfl, Holger Franz MG, Honegger J, et al. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. *Eur J Endocrinol.* 2012;168(1):39-47.
54. Maffezzoni F, Formenti AM, Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Current and future medical treatments for patients with acromegaly. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(12):1631-42.
55. Fleseriu M, Hoffman AR, Katznelson L, AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state clinical review: management of acromegaly patients: what is the role of pre-operative medical therapy? *eNDOCR pRACT.* 2015;21(6):668-73.
56. Feelders RA, Hofland LJ, van Aken MO, et al. Medical therapy of acromegaly: efficacy and safety of somatostatin analogues. *Drugs.* 2009;69(16):2207-26.
57. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med.* 2001;28(7):836-46.
58. Ben-Shlomo A, Melmed S. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;286(1-2):192-8.
59. Fleseriu M. Advances in the pharmacotherapy of patients with acromegaly. *Discov Med.* 2014;17(96):329-38.
60. Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, et al. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology.* 2006;83(3-4):249-57.
61. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One.* 2012;7(5):e36411.
62. 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(4):1397-403.
63. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, et al. Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogs in acromegaly: a prospective study in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2112-8.
64. Colao A, Pivonello R, Rosato F, 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 (Oxf).* 2006;64(3):342-51.
65. 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 (Oxf).* 2007;66(6):859-68.
66. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3746-56.
67. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, 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(7):3090-8.
68. Bruns C, Lewis I, Briner U, Meno-Tetang G, Weckbecker G. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(5):707-16.
69. Novartis Pharma Ag. Highlights of prescribing information. Disponible en: https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/signifor_lar.pdf. Acceso el 19 de agosto 2016.
70. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):875-84.
71. Horsmans Y, Hu K, Ruffin M, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of pasireotide (SOM230): results from a multicenter phase I study. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(4):552-8.
72. Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):791-9.
73. Fleseriu M, Gadelha M, Bronstein MD, et al. OR7-7: pasireotide LAR provides superior efficacy over octreotide LAR and lanreotide ATG in patients with inadequately controlled acromegaly: a phase III, multicenter, randomized study (PAOLA). *Growth Horm IGF Res.* 2014;24:S20-1.
74. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *Pituitary.* 2015;18(3):385-94.
75. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(4):243-8.
76. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M, 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.* 2007;156(1):75-82.
77. Trainer PJ. ACROSTUDY: the first 5 years. *Eur J Endocrinol.* 2009;161 Suppl 1:S19-24.
78. Van der Lely AJ, Biller BMK, Brue T, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1589-97.
79. Tuvia S, Atsmon J, Teichman SL, et al. Oral octreotide absorption in human subjects: comparable pharmacokinetics to parenteral octreotide and effective growth hormone suppression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2362-9.
80. Störmann S, Schopohl J. Emerging drugs for acromegaly. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2014;19(1):79-97.
81. Plöckinger U, Hoffmann U, Geese M, et al. DG3173 (somatoprim), a unique somatostatin receptor subtypes 2-, 4- and 5-selective analogue, effectively reduces GH secretion in human GH-secreting pituitary adenomas even in Octreotide non-responsive tumours. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):223-34.
82. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary.* 2016;19(4):448-57.
83. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102-52.
84. Van Bunderen CC, Van Nieuwpoort IC, van Schoor NM, Deeg DJ, Lips P, Drent ML. The association of serum insulin-like growth factor-I with mortality, cardiovascular disease, and cancer in the elderly: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4616-24.
85. McCabe J, Ayuk J, Sherlock M. Treatment Factors that Influence Mortality in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):66-74.
86. Boguszewski CL, Ayuk J. Management of endocrine disease: acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(4):R147-56.
87. Ritvonen E, Löytyniemi E, Jaatinen P, et al. Mortality in acromegaly: a 20-year follow-up study. *Endocr Relat Cancer.* 2015;23(6):469-80.
88. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(1):21-8.
89. Varadhan L, Reulen RC, Brown M, Clayton RN. The role of cumulative growth hormone exposure in determining mortality and morbidity in acromegaly: a single centre study. *Pituitary.* 2016;19(3):251-61.
90. Mercado M, González B, Vargas G, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialised multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4438-46.
91. Biermasz NR. Mortality in acromegaly reduced with multimodal therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(12):708-10.
92. Badia X, Webb SM, Prieto L, Lara N. Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:13.
93. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5(1):17-9.
94. Trepp R, Everts R, Stettler C, et al. Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the acromegaly quality of life questionnaire (AcroQoL). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(1):103-10.
95. Biermasz NR, Van Thiel SW, Pereira AM, et al. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5369-76.
96. Conaglen HM, de Jong D, Crawford V, Elston MS, Conaglen JV. Body Image Disturbance in Acromegaly Patients Compared to Nonfunctioning Pituitary Adenoma Patients and Controls. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:624872.
97. Furman K, Ezzat S. Psychological features of acromegaly. *Psychother Psychosom.* 1998;67(3):147-53.
98. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5(1):17-9.