

EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ACROMEGALIA: NUEVOS FÁRMACOS PARA UNA VIEJA ENFERMEDAD

JUAN J. DÍEZ

INTRODUCCION

Podemos considerar la acromegalia como una enfermedad crónica caracterizada por una activación anormalmente mantenida de la secreción de hormona del crecimiento (GH) y de sus mediadores bioquímicos, especialmente el factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF I). La hiperactividad de este eje hormonal produce no sólo las características deformaciones óseas que hacen tan típico el aspecto de los pacientes, sino que también se acompaña de alteraciones en diversos sistemas orgánicos que, a largo plazo, conducen a un significativo incremento de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes (1).

La enfermedad es conocida por el hombre al menos desde los tiempos del antiguo Egipto como lo atestigua la estatua del rey Akhenaton, del siglo XIV a.C., que se puede admirar en el museo del Louvre de París. Sin embargo, la descripción clínica de la enfermedad tal como la conocemos hoy en día, y la relación de los cambios somáticos con una disfunción de la glándula hipofisaria se debe al médico francés Pierre Marie, a finales del siglo XIX (2). Hoy sabemos, efectivamente, que la causa de este trastorno se debe, en más del 90% de los casos a un tumor hipofisario, generalmente un adenoma, secretor de GH. En un porcentaje escaso los pacientes presentan tumores endocrinos, localizados en el páncreas o en otros órganos, secretores de hormona liberadora del GH, la cual, a su vez, origina una hiperplasia hipofisaria que da lugar al mismo síndrome clínico que el originado por los tumores primarios de la hipófisis (3,4).

Los síntomas y signos de la acromegalia plenamente desarrollada son fáciles de reconocer y se resumen en la tabla 1. La enfermedad se desarrolla de forma insidiosa y progresiva. Esta es la razón por la que la mayoría de los pacientes, e incluso sus familiares más directos, no son conscientes de los cambios en su aspecto facial ni del crecimiento de sus manos y pies. Cuando consultan al médico muchos lo hacen por manifestaciones tan diversas como dolores articulares, diabetes, cardiopatía, diastema, macroglosia, hipertensión o apnea del sueño. Otras veces el motivo de consulta está directamente relacionado con el crecimiento tumoral y la compresión de estructuras vecinas, lo que da lugar a cefalea o pérdida de campo visual. La importancia clínico-sanitaria de esta enfermedad deriva no sólo de la evolución crónica que origina que

Aspecto facial típico
Prognatismo y aumento de arcos superciliares
Crecimiento de partes blandas en manos y pies
Hiperhidrosis
Cefalea
Trastornos menstruales
Acrocordomas cutáneos
Osteoartritis
Macroglosia
Alteraciones visuales
Intolerancia a la glucosa o diabetes
Neuropatía
Cardiopatía hipertensiva

TABLA 1. *Principales signos y síntomas de la acromegalia.*

muchos pacientes presenten tumores de gran tamaño en el momento del diagnóstico, sino también del hecho recientemente demostrado de que la hipersecreción mantenida de GH se acompaña de un aumento de la incidencia de algunos tumores malignos y de un incremento de la mortalidad (tabla 2) (5).

Aumento de la mortalidad
Disminución de la calidad de vida relacionada con la salud
Aumento de la incidencia de neoplasias
 Pólipos de colon
Complicaciones cardiovasculares
 Hipertensión
 Cardiomiopatía
 Insuficiencia cardíaca
Complicaciones respiratorias
 Obstrucción vías aéreas superiores
 Apnea del sueño
Complicaciones osteoarticulares
 Artropatía
 Espondilosis
 Deformidades óseas
Complicaciones neuromusculares
 Síndrome del túnel carpiano
 Otros síndromes de atrapamiento
 Neuropatía hipertrófica
 Miopatía proximal
Complicaciones endocrino-metabólicas
 Diabetes mellitus
 Hiperlipemia
 Bocio y alteración de función tiroidea
 Neoplasia endocrina múltiple,
 Hipercalcemia e hiperfosfatemia
 Hipopituitarismo

TABLA 2. *Consecuencias a largo plazo de la hipersecreción de hormona del crecimiento en pacientes acromegálicos.*

Resulta muy llamativo que sólo hasta fechas muy recientes la medicina ha dispuesto de tratamientos con efectividad real para aliviar los síntomas, mejorar la morbilidad y, en algunos casos, obtener la curación definitiva de la enfermedad. La cirugía y la radioterapia han sido, durante el último siglo, los procedimientos terapéuticos más empleados en estos pacientes. Pese a sus incuestionables ventajas, ninguno de los dos métodos ha logrado una curación completa del trastorno hormonal en la mayoría de los pacientes, por lo que la investigación en nuevas terapias no se ha detenido. Es importante destacar que ha sido en las últimas décadas cuando el tratamiento farmacológico de la enfermedad se ha desarrollado. El primer gran hito fue el advenimiento de la bromocriptina, primer agonista de receptores dopaminérgicos empleado en clínica. La bromocriptina se comenzó a utilizar en los años 70 y fue durante años el único fármaco eficaz para reducir la hipersecreción tanto de GH como de prolactina. El segundo gran avance se produjo en los años 80 con el desarrollo, síntesis y utilización de los análogos de somatostatina. Este avance fue de tal importancia que en pocos años muchas autoridades en la materia llegaron a plantearse la cuestión de la terapia farmacológica de la acromegalia como tratamiento de primera elección, incluso por delante de la cirugía, considerada hasta entonces como indiscutible protagonista del tratamiento de los adenomas hipofisarios. Finalmente, el tercer gran empuje en el arsenal terapéutico de esta enfermedad se ha debido al advenimiento de una nueva familia farmacológica desconocida hasta la fecha. Se trata de proteínas análogas a la hormona del crecimiento con capacidad para el bloqueo de los receptores de esta hormona y, en consecuencia, inhibición de sus efectores bioquímicos y sus acciones periféricas. La experiencia con estos últimos compuestos es todavía muy limitada, pero las perspectivas futuras abiertas con ellos son esperanzadoras. El presente trabajo revisa los aspectos más destacables de estas tres opciones de tratamiento médico de que actualmente disponemos para el tratamiento de la acromegalia.

OBJETIVOS Y OPCIONES EN LA TERAPIA DE LA ACROMEGALIA

Los objetivos que persigue el tratamiento de la acromegalia se resumen en la tabla 3. En pacientes con enfermedad muy avanzada las posibilidades de alcanzar todos ellos se reducen sustancialmente, aunque en la mayoría de los casos es posible lograr una notable mejoría clínica y una favorable modificación de los índices bioquímicos de la enfermedad. No pueden modificarse, sin embargo, los cambios óseos irreversibles, pero puede mejorarse las alteraciones de partes blandas, la situación cardiovascular y la afectación de diversos sistemas orgánicos. Las principales modalidades terapéuticas actualmente en uso se dirigen a reducir o abolir la hipersecreción de GH por el adenoma hipofisario. Cuando se consigue una normalización de las concentraciones

Supresión de la hiperactividad del eje GH-IGF I
Desaparición o alivio de los signos y síntomas de la enfermedad
Eliminación del tumor causante de la enfermedad
Conservación de la integridad de la función hipofisaria
Corrección de los trastornos visuales o neurológicos
Evitar las recidivas de la enfermedad
Mejoría de las complicaciones cardiovasculares, pulmonares o metabólicas
Obtención de una calidad de vida normal
Reducir la mortalidad y conseguir una normal expectativa de vida

TABLA 3. *Objetivos del tratamiento de la acromegalia.*

séricas de GH no sólo se evita la progresión sintomática de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones, sino que también se incrementa la expectativa de vida de los pacientes.

Las posibilidades terapéuticas actualmente disponibles para el tratamiento de la acromegalia pueden englobarse en tres grandes grupos: tratamientos quirúrgicos, radioterápicos y terapia farmacológica. La cirugía (tabla 4) es una excelente opción en pacientes con adenomas hipofisarios secretores de GH. La adenomectomía por vía transesfenoidal es considerada por la mayoría de los autores como el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes acromegálicos, aunque en los últimos años esta opinión ha sido puesta en tela de juicio dados los grandes avances en farmacoterapia. El éxito del tratamiento quirúrgico está en función del tamaño tumoral, la hipersecreción de GH y la experiencia del cirujano. El porcentaje de curación obtenido tras cirugía transesfenoidal es mayor en los casos de microadenomas (menores de 10 mm de diámetro), con moderada hipersecreción de GH y en manos de un equipo quirúrgico experto. Los macroadenomas (mayores de 10 mm), especialmente si se acompañan de extensión supraselar con invasión de estructuras vecinas tienen una menor probabilidad de curación con cirugía y, en un porcentaje superior al 50% de los casos, precisan tratamiento farmacológico o radioterápico posterior (6,7). La mortalidad de la cirugía transesfenoidal es muy reducida pero no nula (alrededor del 1%). Las complicaciones más frecuentes incluyen la rinorrea, sinusitis, hemorragias, lesión de arteria carótida, parálisis de músculos extraoculares, alteraciones visuales, diabetes insípida, hipopituitarismo y meningitis (8). Recientemente se ha comenzado a utilizar la cirugía endonasal transesfenoidal. Se trata de es una técnica quirúrgica mínimamente invasiva con muy escasa morbilidad (9).

La radioterapia es también un excelente tratamiento para controlar la hipersecreción hormonal de pacientes acromegálicos. Existen diversos procedimientos aplicables a pacientes con tumores secretores de GH. La radioterapia convencional con megavoltaje ha sido la más utilizada. Habitualmente se administran dosis de 40-50 Gy en varias sesiones que se aplican 5 días a la semana durante 5 a 6 semanas. El procedimiento consigue una disminución progresiva de las concentraciones de GH de modo que a los 10 años del tratamiento aproximadamente un 70 % de los pacientes presenta valores de GH inferiores a 5 µg/l (10). Entre los efectos adversos de la radioterapia se cuentan la caída del cabello, parálisis de nervios craneales, necrosis y hemorragias tumorales y, en escasas ocasiones, pérdida de visión por lesión del nervio óptico o apoplejía hipofisaria. Se han descrito también alteraciones de índole neuropsicológica y rara vez tumores cerebrales. Sin embargo, el efecto secundario más frecuente de la radiación es

Procedimientos quirúrgicos

- Adenomectomía transesfenoidal
- Adenomectomía transcraneal
- Exéresis del tumor productor de GHRH

Procedimientos radioterápicos

- Radioterapia convencional
 - Implantes de isótopos radiactivos
 - Tratamiento mediante partículas pesadas
 - Radiocirugía
 - Radioterapia estereotáctica fraccionada
-

TABLA 4. *Tratamientos quirúrgicos y radioterápicos empleados en la acromegalia.*

el hipopituitarismo total o parcial, que se observa hasta en la mitad de los pacientes después de 10 años del tratamiento radioterápico.

En los últimos años se han comenzado a emplear las nuevas modalidades de tratamientos radioterápicos que aparecen en la tabla 4, pero que hasta la fecha están disponibles sólo en unos pocos centros especializados. De ellas, la radiocirugía ha obtenido resultados favorables en el sentido de que puede conseguir una normalización de las concentraciones de GH y de IGF I de forma más rápida que con la radioterapia convencional (11). La radioterapia estereotáctica fraccionada combina las ventajas de las técnicas fraccionadas con la seguridad de la radiocirugía.

TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS DE LA ACROMEGALIA

Disponemos en el momento actual de tres grupos de fármacos con potencialidad terapéutica en la acromegalia (tabla 5), aunque sólo con dos de ellos, agonistas dopaminérgicos y análogos de somatostatina, se tiene una amplia experiencia clínica, mientras que el tercero, los antagonistas de receptores de GH, debe considerarse por el momento un tratamiento experimental. La historia reciente de estos compuestos muestra unos notabilísimos avances en esta área de la endocrinología durante los últimos años. Tras el desarrollo inicial de la bromocriptina y su empleo en pacientes con prolactinomas y acromegalia se logró la producción de un preparado de bromocriptina de liberación prolongada, así como de la síntesis de nuevos agentes, ergotamínicos y no ergotamínicos, con una mayor vida media y por tanto una mayor duración de sus acciones farmacológicas. Por su parte, los análogos de somatostatina son compuestos con los que se cuenta ya con más de una década de experiencia. En sus inicios el tratamiento sólo era posible con múltiples inyecciones subcutáneas diarias de octreotide, o bien mediante incómodas bombas de infusión continua. Hoy en día es posible la administración de preparados farmacéuticos de liberación prolongada que permiten que con una sólo inyección del análogo de somatostatina se mantengan sus efectos supresores de la secreción de GH durante días o semanas.

Inhibición farmacológica de la secreción de GH

Agonistas dopaminérgicos

Bromocriptina

Bromocriptina LAR

Lisurida

Pergolida

Tergurida

Mesulergina

Quinagolida

Cabergolina

Análogos de somatostatina

Octreotide

Octreotide LAR

Lanreotide LP

Lanreotide Autogel

Antagonismo farmacológico de la acción de la GH

Análogos estructurales de la GH

Pegvisomant (B2036-PEG)

TABLA 5. *Tratamientos farmacológicos en la acromegalia.*

AGONISTAS DE RECEPTORES DOPAMINERGICOS

Los agentes con capacidad para estimular los receptores dopaminérgicos en las células hipofisarias fueron los primeros fármacos empleados en el tratamiento médico de los tumores hipofisarios en general y, en particular, en los casos de acromegalia. Dentro de este grupo contamos con fármacos como la bromocriptina, pergolide, lisuride, terguride y mesulergina. De todos ellos el compuesto más utilizado y del que se dispone de mayor experiencia e información es, sin duda, la bromocriptina. Se trata de un alcaloide ergotamínico semisintético derivado del ácido lisérgico (12). La presencia de un átomo de bromo en su molécula le confiere una potente acción agonista dopaminérgica. Recientemente se ha desarrollado un preparado inyectable de bromocriptina mediante su unión a un polímero con el objeto de prolongar la vida media del fármaco y facilitar su administración (13).

El arsenal terapéutico se ha enriquecido en los últimos años con la aparición de dos nuevos compuestos de mayor duración de acción que la bromocriptina. Son éstos la quinagolida (14), un compuesto de naturaleza no ergotamínica, perteneciente al grupo de las benzoquinolinas tricíclicas, y la cabergolina (15), derivado ergotamínico que presenta una gran potencia inhibitoria sobre la secreción de prolactina.

Propiedades farmacológicas

La bromocriptina alcanza las máximas concentraciones plasmáticas tras 1-3 horas de su administración oral. Su absorción intestinal es de un 40-100%. Se metaboliza completamente y su principal vía de eliminación es biliar. Se recomienda comenzar el tratamiento con dosis bajas, de 1.25 mg/día, con incrementos progresivos de dosis hasta alcanzar el efecto deseado. En pacientes acromegálicos suelen necesitarse dosis elevadas, de hasta 40-60 mg/día, repartidas en varias tomas (16).

La bromocriptina LAR es un preparado de bromocriptina unida a un polímero que permite la lenta liberación del principio activo. Se administra por vía intramuscular y permite una duración de acción del fármaco de hasta 4 semanas (12). La quinagolida es un derivado no ergótico que aporta como ventaja frente a la bromocriptina la presencia de una vida media más prolongada, lo cual permite que sea administrada una sola vez al día, a dosis que oscilan entre 0.15 y 0.6 mg/día (14). La cabergolina también presenta una vida media muy larga con una duración de acción estimada entre 7 y 14 días (15). Se recomienda comenzar el tratamiento con 0.5 mg semanales, dosis que pueden incrementarse hasta 3.5 mg semanales.

Los agonistas dopaminérgicos se unen al receptor de dopamina D2 y han mostrado una gran eficacia para inhibir la secreción de prolactina y disminuir el tamaño tumoral de los prolactinomas. En el sujeto normal estos agentes estimulan la secreción de GH, pero cuando se administran a pacientes acromegálicos que presentan receptores para dopamina, son capaces de reducir la hipersecreción tumoral de GH. No obstante, no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de los agentes dopaminérgicos en la inhibición de la secreción de GH en los adenomas hipofisarios. (16).

Eficacia clínica

La mejoría de los síntomas clínicos es habitual en pacientes que toman bromocriptina. Se ha descrito alivio de alteraciones tales como la cefalea, hiperhidrosis, dolores articulares, apnea del sueño, aumento de partes blandas, intolerancia a la glucosa e hipertensión arterial. El preparado depot de bromocriptina ha logrado también una efectividad clínica parecida (13). Con los compuestos de reciente introducción, quinagolida y cabergolina, se han referido también efectos similares (17).

Los efectos del tratamiento con bromocriptina sobre la secreción de GH y de IGF I son más bien modestos. Se calcula que el 55% de los pacientes tratados mantienen unas concentraciones de GH por debajo de 10 ng/ml y sólo un 20% logra mantener unas concentraciones inferiores a 5 ng/ml. La normalización de la concentración sérica de IGF I se consigue sólo en un pequeño porcentaje de pacientes que ronda el 10% (16). Por otra parte la bromocriptina LAR tampoco logra mejorar los porcentajes de normalización de la secreción hormonal que presenta el compuesto básico, por lo que su empleo no parece conllevar mejoras en la efectividad terapéutica.

La quinagolida, por su parte, se ha mostrado eficaz en la reducción y normalización de las concentraciones de GH e IGF I en algunos pacientes con acromegalia resistentes al tratamiento con bromocriptina (18). Un estudio reciente con cabergolina ha mostrado que este fármaco normaliza la concentración de IGF I en el 28% de los pacientes acromegálicos tratados durante 6 meses (15). En otro estudio prolongado durante 40 meses la eficacia de la cabergolina fue superior, ya que se obtuvo una normalización de los valores de IGF I en el 39% de los pacientes (19). Además, se constató que la tasa de normalización de IGF I era superior en pacientes con tumores secretores de GH y prolactina. Ello constata el hecho de que estos adenomas hipofisarios cosecretores son más sensibles a la acción de los agonistas dopaminérgicos.

La bromocriptina es un fármaco de gran eficacia en la reducción del tamaño tumoral en pacientes con prolactinomas. Este llamativo efecto, sin embargo, no se presenta habitualmente en los pacientes con tumores secretores de GH. Se calcula que menos de la tercera parte de los pacientes acromegálicos tratados con bromocriptina lograrán una cierta reducción del tamaño tumoral (16). Este efecto ha podido observarse también en algunos pacientes tratados con cabergolina (19). Los datos con quinagolida son aún preliminares y no han permitido confirmar efectos sobre el tamaño tumoral.

Los más frecuentes efectos indeseables del tratamiento con bromocriptina son náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, mareos, hipotensión ortostática y congestión nasal. Se han descrito también otros efectos, tales como cefalea, depresión, insomnio, astenia, sedación, arritmias y vasospasmo. Estos efectos colaterales suelen mejorar a las 2-3 semanas. Para minimizarlos y facilitar el cumplimiento del tratamiento se recomienda comenzar con dosis bajas que se incrementarán hasta conseguir el efecto deseado, teniendo en cuenta que los pacientes acromegálicos precisan dosis más elevadas que las habituales para controlar una hiperprolactinemia. Algunos estudios han mostrado que la incidencia de efectos adversos con cabergolina y quinagolida es menor que la que se presenta con bromocriptina.

ANALOGOS DE SOMATOSTATINA

La somatostatina es un péptido de 14 aminoácidos sintetizado y liberado por neuronas de diversos núcleos hipotalámicos. A través de los vasos portales la somatostatina alcanza las células de la hipófisis anterior, donde ejerce sus principales acciones fisiológicas. Aparte de la inhibidora de la secreción de GH hipofisaria, la somatostatina ejerce también múltiples acciones sobre las secreciones endocrinas y exocrinas del aparato gastrointestinal, principalmente la inhibición de la liberación de insulina, glucagón y otras hormonas. La utilización clínica de la somatostatina nativa se encuentra limitada por las características farmacocinéticas del péptido. Su vida media es muy corta, sólo de unos pocos minutos, requiere administración por vía intravenosa y cuando se suspende su infusión tiene lugar un efecto de rebote de secreción hormonal. Para soslayar estos inconvenientes se desarrollaron nuevos compuestos, análogos de la somatostatina natural, con unas características terapéuticas más favorables, esto es, con una vida media plasmática más larga, una duración de su acción más prolongada, una selectividad sobre la secreción hormonal, y una ausencia de efectos de rebote.

El octreotide fue el primer análogo de somatostatina que se empleó de una forma amplia en el tratamiento de la acromegalia (20). Actualmente disponemos de él en forma de preparados de liberación inmediata en solución para su inyección subcutánea y también de una formulación de liberación prolongada que se emplea en inyecciones intramusculares, el llamado octreotide LAR (21). El lanreotide es otro análogo de somatostatina disponible en formulación de liberación prolongada (LP) y, sólo para estudios experimentales, en formulación de liberación inmediata (22-25). Ambos fármacos son octapéptidos cíclicos que poseen un aminoácido no natural en su composición, el D-triptófano, lo que limita su hidrólisis enzimática e incrementa su vida media plasmática. El octreotide contiene además un residuo D-fenilalanina en el extremo N-terminal y un residuo aminoalcohólico en el extremo C-terminal (20). El lanreotide contiene el grupo 3-(2-naftil)-D-Ala en la parte exterior al anillo, lo que incrementa la selectividad del compuesto con relación a la somatostatina nativa por los receptores situados en las células somatotropas de la hipófisis. El grupo terminal treonina-NH₂ reduce la afinidad del fármaco por los receptores centrales (26).

Los preparados farmacéuticos que permiten la liberación prolongada de los análogos de somatostatina contienen el principio activo formando un complejo con un polipéptido biodegradable. El complejo forma unas microesferas biocompatibles que permiten la liberación sostenida y prolongada en el tiempo del análogo de somatostatina una vez que se ha inyectado por vía intramuscular.

Propiedades farmacológicas

La vida media del octreotide es de unos 100 minutos. El máximo de concentración plasmática se alcanza a los 15-30 minutos después de una inyección subcutánea. El efecto supresor de la secreción de GH dura entre 3 y 6 horas. Estas características farmacocinéticas hacen que el fármaco deba administrarse en 2-4 inyecciones subcutáneas al día, o bien mediante una bomba de infusión continua a dosis que oscilan entre 300 y 1500 µg/día (27). El octreotide LAR contiene el principio activo incorporado en unas microesferas biodegradables de un polímero de poli(D,L-lactato-co-glicolato)D-(+)-glucosa. El perfil cinético de los niveles plasmáticos del fármaco tras la inyección

intramuscular es bifásico. Se produce un rápido ascenso a los 60 minutos, seguido de una caída que dura unas 12 horas. Los niveles de octreotide permanecen bajos durante 2-7 días ascienden formando una meseta de 14-42 días de duración, en función de la dosis (21). El efecto supresor de GH dura entre 4 y 6 semanas, y las dosis empleadas oscilan entre 10 y 30 mg en inyección intramuscular cada 4 semanas (28).

La cinética del lanreotide LP también presenta un perfil bifásico, con un rápido ascenso de niveles a las dos horas de la inyección seguido de un descenso de unas 48 horas. A continuación, los niveles plasmáticos de lanreotide ascienden y se mantienen en rango terapéutico durante unas 2 semanas (22). El efecto supresor de GH se mantiene entre 7 y 14 días en la mayoría de los pacientes. La dosificación recomendada es una inyección de lanreotide LP de 30 mg cada 7-14 días, en función de la respuesta del paciente. Recientemente se ha comenzado a utilizar un nuevo preparado farmacéutico de lanreotide conocido como Autogel. Esta formulación está constituida exclusivamente por el octapéptido lanreotide y agua como materias primas formando una mezcla en fase sólida. La cinética de este preparado permite su administración a intervalos mucho más prolongados que los conocidos hasta ahora y que llegan hasta los 56 días.

Los análogos de somatostatina empleados en clínica se unen a los receptores del polipéptido nativo que se encuentran en los tumores productores de GH (29). De los cinco receptores que se han caracterizado hasta el momento, son los llamados SSTR-2 y SSTR-5 los que ligan con mayor afinidad tanto octreotide como lanreotide. La unión a estos receptores induce el acoplamiento con proteínas Gi, lo que produce una inhibición de la adenil-ciclasa y una reducción de la síntesis intracelular de AMP cíclico.

Eficacia clínica

La mayoría de los pacientes tratados con octreotide experimentan una rápida mejoría de sus síntomas. Se reducen de la hiperhidrosis y la astenia, disminuyen las partes blandas, en ocasiones los pacientes refieren un manifiesto alivio de sus cefaleas, dolores articulares o parestesias (30,31). El octreotide subcutáneo presenta el inconveniente de la necesidad de múltiples inyecciones diarias, por lo que el cumplimiento del tratamiento puede verse dificultado. Las nuevas formulaciones de liberación prolongada de octreotide y lanreotide han superado este inconveniente y permiten una administración cómoda con una liberación del principio activo desde sus depósitos intramusculares. La mejoría de los síntomas en pacientes tratados con estos preparados es muy evidente en la cefalea, astenia, aumento de partes blandas, hiperhidrosis, macroglosia, artralgias y apnea del sueño (21,23,24,28,32,33-35).

El octreotide es muy eficaz en la disminución de las concentraciones de GH e IGF I. Hasta un 80-90% de los pacientes tratados con este fármaco consiguen una reducción significativa de sus concentraciones de GH. La normalización de los valores de IGF I se logra en un porcentaje de pacientes variable que ha oscilado entre un 40 y 66% de los casos (30,36). En general, los pacientes con tumores más pequeños y con una moderada hipersecreción de GH son los que tienen mayor probabilidad de lograr una curación bioquímica tras tratamiento con análogos de somatostatina. Algunos otros, por el contrario, presentan una respuesta escasa en relación con una disminución del número o afinidad de los receptores de somatostatina en las células adenomatosas.

Los ensayos clínicos han demostrado un similar control de las cifras de GH y de IGF I en pacientes que se transfieren del tratamiento con octreotide subcutáneo a la formulación depot de este octapéptido. Un estudio reciente realizado en 36 pacientes con acromegalia activa ha mostrado que tras tratamiento con octreotide LAR se logra un control de la hipersecreción de GH en el 69% de los casos y una normalización de las cifras de IGF I en el 61% de los pacientes tratados (34). En lo que se refiere al lanreotide LP la experiencia de diversos autores ha mostrado una inhibición de la hipersecreción de GH en un 43-89% de los pacientes tratados, así como una normalización de la concentración de IGF I en el 23-68% (26).

Se han realizado algunos estudios que pretenden comparar la eficacia de octreotide y lanreotide. La interpretación de estos estudios no siempre es fácil debido a la heterogeneidad de los pacientes y los diferentes criterios de normalización de GH y de IGF I que utilizan los autores. En algunas ocasiones se ha comparado el efecto de ambos fármacos en el mismo grupo de pacientes, con lo que se reduce la variabilidad de la muestra. Por lo general, la tasa de respuesta en lo que se refiere a la reducción de concentraciones hormonales ha sido similar con ambos fármacos. Algunos estudios con un número limitado de pacientes han mostrado que el tratamiento con octreotide LAR da lugar a unos concentraciones medias de GH algo más bajas que las que se alcanzan con lanreotide LP en los mismos pacientes (37). Con los datos disponibles, sin embargo, se puede afirmar que tanto octreotide LAR como lanreotide LP son agentes efectivos en el control de la hipersecreción de GH

Uno de los más relevantes efectos de los análogos de somatostatina consiste en una reducción del tamaño del adenoma hipofisario. Este fenómeno se ha observado en un 20-50% de los pacientes tratados con octreotide subcutáneo y en un 11-60% de los tratados con lanreotide LP (26). En pacientes tratados con octreotide LAR se ha descrito una reducción en un 29-72% de los pacientes tratados. Este efecto, además, ha sido especialmente llamativo en pacientes en los que se ha empleado el análogo de somatostatina como tratamiento primario de la acromegalia (34).

Los efectos indeseables más frecuentes de los análogos de somatostatina son de índole digestiva. Son habituales las molestias abdominales, diarrea o deposiciones blandas, malabsorción, flatulencia y náusea, así como el dolor en el sitio de la inyección (21,23,24,28,32-34). Con menos frecuencia se presentan depresión, bradicardia, disfunción tiroidea, caída de cabello y deficiencia de vitamina B12. El metabolismo glucídico puede verse afectado, ya que estos compuestos inhiben la secreción de insulina y glucagón, pero la importancia clínica de este fenómeno parece ser escasa. Uno de los efectos adversos de mayor trascendencia es la formación de cálculos biliares o de barro biliar, que aparece en un porcentaje variable de pacientes que ha oscilado entre 3 y 44%, según los estudios. La coledocistitis se produce por inhibición de la motilidad biliar, alteraciones en el vaciado de la vesícula biliar y cambios en la composición de la bilis. Como profilaxis y tratamiento de la coledocistitis inducida por análogos de somatostatina se ha empleado el ácido ursodesoxicólico, aunque en muchos casos el proceso es asintomático y no requiere ninguna actitud especial.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

Los antagonistas de receptores de GH son la más reciente opción terapéutica en el tratamiento farmacológico de la acromegalia. El único agente estudiado hasta la fecha,

el pegvisomant, es una proteína análoga a la GH humana con capacidad de unirse al receptor de GH y de inhibir la dimerización funcional de este receptor, con lo que se bloquea la transducción de la señal y la estimulación de la síntesis de IGF I (38).

Propiedades farmacológicas

La proteína presenta una vida media muy corta y su efectividad precisa una administración mediante infusión continua. No obstante, la unión covalente de moléculas de polietilenglicol da lugar a una molécula menos inmunogénica y con una vida media de unas 72 horas. El fármaco se ha empleado, por tanto, por vía subcutánea con administraciones diarias de 10 a 30 mg, o bien semanales de 30 a 80 mg.

La molécula de GH contiene dos sitios de unión al receptor que interaccionan con idénticos receptores de superficie celular. La unión de dos receptores a una molécula de GH provoca la dimerización del dominio extracelular de los receptores e inicia, de esta manera, la transducción de señales y la síntesis de IGF I. El pegvisomant contiene ocho sustituciones de aminoácidos en el primer sitio de unión, lo cual aumenta la afinidad por el receptor y compite favorablemente frente a la GH. Sin embargo, una sustitución de un aminoácido en el segundo sitio de unión hace que se pierda afinidad por el segundo receptor de GH, con lo cual la dimerización no se produce.

Eficacia clínica

El objetivo del tratamiento con antagonistas de GH no es reducir las concentraciones circulantes de esta hormona, sino inhibir sus efectos, por lo que el IGF I es el mejor marcador bioquímico de su eficacia. Los efectos del pegvisomant se han estudiado en sujetos normales, en los que se observó una reducción de la concentración de IGF I sin incremento en la secreción de GH (39). Cuando se ensayó en pacientes con acromegalia, el pegvisomant, a la dosis de 10-20 mg/día, indujo una disminución dosis-dependiente de las concentraciones séricas de IGF I (40). Dos datos disponibles indican que se alcanzan concentraciones normales en el 54% de los pacientes tratados con 10 mg/día, en el 81% de los tratados con 15 mg/día, y en el 89% de los tratados con 20 mg/día (40). No se ha observado un incremento significativo en el tamaño tumoral en los pacientes estudiados hasta la fecha.

RESUMEN Y CONCLUSION

La cirugía transesfenoidal y la radioterapia han sido los tratamientos más empleados en pacientes con acromegalia. Sin embargo, los más notables avances de los últimos años se han producido en el tratamiento farmacológico de esta enfermedad, hasta el punto de poder desplazar, en algunos casos, a la cirugía como primera elección terapéutica (41). El tratamiento médico ha mejorado extraordinariamente con la introducción en clínica de los análogos de somatostatina y con los nuevos agonistas dopaminérgicos de duración prolongada como la quinagolida y la cabergolina. Los datos actuales indican que los primeros son más eficaces que estos últimos. La intervención farmacológica está indicada en pacientes como tratamiento único en pacientes con contraindicación quirúrgica. En pacientes sometidos a radiación, deben emplearse fár-

macos durante el tiempo necesario, generalmente años, para que la radioterapia muestre su efectividad. Los análogos de somatostatina desempeñan también un papel importante en el manejo preoperatorio de los pacientes acromegálicos que han de ser sometidos a intervención quirúrgica. Además, en los pacientes con enfermedad persistente o con recidiva tras cirugía el tratamiento médico es incuestionable. Hoy en día está fuera de duda que la supresión de la hipersecreción de GH mejora el pronóstico y la expectativa de vida de los pacientes acromegálicos.

Las nuevas formulaciones de análogos de somatostatina de liberación prolongada son los agentes de elección en la acromegalia no curada con cirugía. Estos compuestos alivian los síntomas y reducen considerablemente el exceso de GH e IGF I circulantes. En algunos pacientes incluso reducen el tamaño del adenoma hipofisario. Los pacientes que presentan tumores secretores de GH y prolactina presentan una mayor probabilidad de responder a los agentes dopaminérgicos. El antagonismo de receptores de GH con pegvisomant puede ser una útil opción terapéutica en el futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Díez JJ. Conceptos actuales en el diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. *Rev. Clín. Esp.* (1996) **196**:622-635.
- Gómez-Pan A, Díez JJ. Acromegalia. *Medicine* (1993) **6**:1285-1293.
- Melmed S: Acromegaly. *N. Engl. J. Med.* (1990) **322**:966-977.
- Duncan E, Wass JAH. Investigation protocol: acromegaly and its investigation. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* (1999) **50**:285-293.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q. J. Med.* (1993) **86**:293-299.
- Fahlbusch F, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* (1992) **21**:669-692.
- Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinologic follow-up after transsphenoidal surgery for acromegaly. *J. Neurosurg.* (1998) **89**:353-358.
- Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RCL, Adams CBT, Wass JAH. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* (1999) **50**:561-567.
- Jho HD. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Proceedings of the 6th International Pituitary Congress.* Long Beach, California, USA (1999):29.
- Eastman RC, Gorden P, Glatstein E, Roth J. Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* (1992) **21**:693-712.
- Landolt AM, Haller D, Lomax N, *et al.* Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J. Neurosurg* (1998) **88**:1002-1008.
- Ciccarelli F, Miola C, Grottoli S, Avataneo T, Lancranjan I, Camanni F. Long-term therapy of patients with macroprolactinoma using repeatable injectable bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1993) **76**:484-488.
- Jaspers C, Haase R, Pflingsten H, *et al.* Long-term treatment of acromegalic patients with repeatable parenteral depot-bromocriptine. *Clin Invest.* (1993) **71**:547-551.
- Chiodini PG, Attanasio R, Cozzi R, *et al.* CV 205-502 in acromegaly. *Acta*

- Endocrinol. (Copenh)* (1993) **128**:389-393.
15. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M, *et al.* Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment? *Eur. J. Endocrinol.* (1998) **139**:516-521.
 16. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* (1992) **21**:713-735.
 17. Colao A, Ferone D, Marzullo P, *et al.* Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1997) **82**:518-523.
 18. Lombardi G, Colao A, Ferone D, *et al.* CV 205-502 treatment in therapy-resistant acromegalic patients. *Eur. J. Endocrinol.* (1995) **132**:559-564.
 19. Abs R, Verhelst J, Maiter D, *et al.* Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1998) **83**:374-378.
 20. Lamberts SWJ, Van der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N. Engl. J. Med.* (1996) **334**:246-254.
 21. Lancranjan I, Burns C, Grass P, *et al.* Sandostatin LAR®: pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and tolerability in acromegalic patients. *Metabolism* (1995) **44**(suppl 1):18-26.
 22. Heron I, Thomas F, Dero M, *et al.* Pharmacokinetics and efficacy of a long-acting formulation of the new somatostatin analog BIM 23014 in patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1993) **76**:721-721.
 23. Morange I, de Boisvilliers F, Chanson P, *et al.* Slow release lanreotide treatment in acromegalic patients previously normalized by octreotide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1994) **79**:145-151.
 24. Marek J, Hana V, Krsek M, Justova V, Catus F, Thomas F. Long-term treatment of acromegaly with the slow-release somatostatin analogue lanreotide. *Eur. J. Endocrinol.* (1994) **131**:20-26.
 25. Al-Maskari M, Gebbie J, Kendall-Taylor P. The effect of a new slow-release, long-acting somatostatin analogue, lanreotide, in acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* (1996) **45**:415-421.
 26. Díez JJ. Lanreótida: una nueva opción terapéutica en la acromegalia. *Med. Clín. (Barc)* (1996); **107**:247-269.
 27. Díez JJ, Salvador J, Gómez-Pan A. Aplicaciones actuales y nuevas perspectivas terapéuticas de los análogos de somatostatina. *Endocrinología* (1992) **39**:456-467.
 28. Lancranjan I, Atkinson AB, the Sandostatin® LAR® Group. Results of a European Multicentre Study with Sandostatin® LAR® in acromegalic patients. *Pituitary* (1999) **1**:105-114.
 29. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocr. Rev.* (1995) **16**:427-442.
 30. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, *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.
 31. Newman CB, Melmed S, George A, *et al.* Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1998) **83**:3034-3040.
 32. Giusti M, Ciccarelli E, Dallabonzana D, *et al.* Clinical results of long-term slow-release lanreotide treatment of acromegaly. *Eur. J. Clin. Invest.* (1997) **27**:277-284.
 33. Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P. Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1997) **82**:18-22.

34. Colao A, Ferone D, Marzullo P, *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.
35. Baldelli R, Ferretti E, Jaffrain-Rea ML, *et al.* Cardiac effects of slow-release lanreotide, a slow-release somatostatin analogue, in acromegalic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999) **84**:527-532.
36. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, *et al.* Octreotide treatment of acromegaly: a randomized, multicenter study. *Ann. Intern. Med.* (1992) **117**:711-718.
37. Turner HE, Vadivale A, Keenan J, Wass JAH. A comparison of lanreotide and octreotide LAR for treatment of acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* (1999) **51**:275-280.
38. Kopchick JJ, Okada S. Growth hormone receptor antagonists: discovery and potential uses. *Growth Horm. IGF Res.* (2001) **suppl A**:S103-S109.
39. Thorner MO, Strasburger CJ, Wu Z, *et al.* Growth hormone (GH) receptor blockade with a PEG-modified GH (B2036-PEG) lowers serum insulin-like growth factor-I but does not acutely stimulate serum GH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999) **84**:2098-2103.
40. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, *et al.* Treatment of acromegaly with the growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *N. Engl. J. Med.* (2000) **342**:1171-1177.
41. Giustina A, Barkan A, Casanueva F, *et al.* Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2000) **85**:526-529.