

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**"PRUEBA DE OCTREOTIDO SUBCUTÁNEO
COMO PREDICTOR DE RESPUESTA AL
TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON
ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA DE
LIBERACIÓN PROLONGADA"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGIA
P R E S E N T A:
DR. MARIO EDGAR GALEANA GARCÍA

ASESORES DE TESIS:
DR. MOISES MERCADO ATRI
DR. ERNESTO SOSA EROZA



MEXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2005

0351644



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A MIS PADRES MARIO Y VICKY
CON AMOR Y AGRADECIMIENTO**

A MI HERMANA JENNY

AL AMOR DE MI VIDA BEATRIZ

A MIS MAESTROS

DR. MOISES MERCADO

DR. ERNESTO SOSA

DR. MARIO MOLINA

AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL C.M.N. SIGLO XXI.

AL MAESTRO DR. GUARDADO


A DIOS, QUE AUN CREE EN MI


Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Nano Edgar Galeana García.

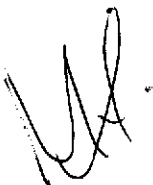
FECHA: 30-SEP-2005

FIRMA: 

PA 


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DRA. NORMA JUAREZ GONZÁLEZ
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades CMN siglo XXI



Dr. MOISES MERCADO ATRI
Profesor Titular del Curso de Endocrinología
Jefe del Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades CMN siglo XXI



Dr. ERNESTO SOSA EROZA
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ANTECEDENES.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIÓN.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23

RESUMEN

ANTECEDENTES

La acromegalia es la expresión clínica de la secreción crónica de hormona de crecimiento de manera excesiva. Mal controlada se asocia con una morbilidad significativa, y un incremento de dos a tres veces la mortalidad por causas cardiovasculares, seguido por las cerebrovasculares y enfermedades respiratorias. Los datos epidemiológicos muestran que la mortalidad de los pacientes con acromegalia es similar a la población en general cuando la concentración sérica de GH después del tratamiento, ya sea éste quirúrgico o médico (con octreótide) se encuentran en un nivel menor a 2.5 µg/L (5 mU/L). El tratamiento con octreótido, un análogo de somatostatina que disminuye los niveles séricos de Hormona de crecimiento e IGF-I, ha venido a ser la primera elección para pacientes con acromegalia. Actualmente, los análogos de somatostatina de depósito con acción prolongada (Octreotide LAR®) son los más utilizados como terapia primaria o adyuvante. Sin embargo, por el elevado costo del medicamento así como por sus efectos secundarios es necesario contar con una prueba capaz de predecir su respuesta a largo plazo, con el propósito de utilizar este recurso en aquellos pacientes que tengan la mayor probabilidad de verse beneficiados, lo cual sería potencialmente de gran valor en la práctica clínica.

OBJETIVOS

Conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo de la prueba de supresión con octreótido para predecir la respuesta al tratamiento con Octreótide LAR por tres meses.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un experimento antes y después en una muestra de la cohorte de pacientes con acromegalia atendidos en el Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades CMN siglo XXI.

El tamaño de la muestra fue acumulativo, es decir el número de pacientes que pudieron ser captados durante los tres primeros meses del inicio del estudio (Enero-Marzo del 2005). La prueba de octreótido subcutáneo se realizó citando al paciente a las 8 am, en ayuno de por lo menos 8 hrs, sentado el paciente y con 10min previos de reposo se canalizó una vía venosa periférica para tomar una muestra basal de GH e IGF-I (0 min), posteriormente se ministró 100 mcg de octreótido subcutáneo y se tomó nuevamente muestras séricas para medir Hormona de Crecimiento posteriormente a las 2 hrs, 2 hrs 30 min, 3hrs, 3 hrs 30 min, 4hrs, de haber aplicado el octreótido subcutáneo, obteniendo el porcentaje de supresión de GH comparando el nivel basal del mismo y el nadir posterior a la aplicación del octreótido. Se aplicó Octreotide LAR (Sandostatina®LAR®), según las instrucciones del fabricante 20 mg cada 4 semanas por espacio de tres meses (tres aplicaciones) previa prueba de octreótido para buscar hipersensibilidad o reacciones alérgicas. La respuesta al tratamiento después de 3 meses se evaluó con GH basal en el día número 28 después de la tercera aplicación de 20 mg IM de LAR.

RESULTADOS

Setenta y un pacientes cumplieron con el tiempo necesario para la realización del estudio. De éstos, 50 pacientes son del sexo femenino (70.4%). Con una edad promedio de 46 años (rango de 25-78 años). Sesenta y un pacientes tuvieron un macroadenoma hipofisario productor de GH (85.9%). Así del total de los 71 pacientes, 11 pacientes recibieron octreotide como tratamiento primario (15.49%) y 60 como tratamiento secundario o coadyuvante (84.51%). De estos 22 recibieron radioterapia (31%) como terapia coadyuvante, la mediana de cirugías realizadas en el grupo de tratamiento secundario con el objetivo de resección del adenoma productor de GH fue de 1.35 (1-3 cirugías en el mismo paciente).

Obtuvimos para el porcentaje de disminución de niveles séricos de Hormona de crecimiento durante la Prueba aguda de octreótido subcutáneo 100 µg una sensibilidad de 73% y una especificidad de 44% para predecir una respuesta adecuada a Octreótido LAR®. Sin embargo si tomamos como punto el nadir de hormona de crecimiento durante la prueba aguda de octreótido, obtenemos una sensibilidad de 79% y una especificidad de 86%. Así el valor Predictivo Positivo de la prueba de octreótido es de 88.50% cuando se utiliza un punto de corte de igual o menor de 0.5 ng/dl en el nadir y el Valor Predictivo Negativo es de 76.40%.

CONCLUSIONES

En conclusión, nuestro estudio sugiere que la prueba aguda de octreótido subcutáneo en pacientes con acromegalia activa, es útil para predecir una respuesta positiva (GH menor de 2.5 ng/dL tres meses posterior a tratamiento con Octreótido LAR) a análogos de somatostatina a largo plazo, cuando se toma un nadir de GH durante la prueba igual o menor a 0.5 ng/dL. Lo cual concuerda con lo reportado en estudios previos.

ANTECEDENTES

La acromegalia es la expresión clínica de la secreción crónica de hormona de crecimiento de manera excesiva (1). El tratamiento con octreótido, un análogo de somatostatina que disminuye los niveles séricos de Hormona de crecimiento e IGF-I, ha venido a ser la primera elección para pacientes con acromegalia en quienes la cirugía para la resección del adenoma no ha sido curativa o para aquellos casos en los que la cirugía no está indicada por características propias del tumor (invasión al seno cavernoso) o del paciente (comorbilidades graves) (2,3,4), además, con el advenimiento de las formulaciones de liberación prolongada (5) como Octreótido LAR® su uso se ha extendido, así mismo, la información sobre estas dos formulaciones se ha incrementado.

La acromegalia mal controlada se asocia con una morbilidad significativa, (6) y un incremento de dos a tres veces la mortalidad por causas cardiovasculares, seguido por las cerebrovasculares y enfermedades respiratorias (7, 8). Los datos epidemiológicos muestran que la mortalidad de los pacientes con acromegalia es similar a la población en general cuando la concentración sérica de GH después del tratamiento, ya sea éste quirúrgico o médico (con octreótido) se encuentra en un nivel menor a 2.5 µg/L (5 mU/L).

Actualmente, los análogos de somatostatina de depósito con acción prolongada (Octreotide LAR®) son los más utilizados como terapia primaria o adyuvante. Ellos actúan a través de la unión a receptores de somatostatina, específicamente en los subtipos 2 y 5, los cuales se expresan de manera abundante en la superficie celular del adenoma productor de GH hipofisario.

Sin embargo su elevado costo y sus efectos colaterales como la inhibición de la liberación de insulina, formación de litos vesiculares, disminución en los niveles de vitamina B12 y sus efectos gastrointestinales han limitado su uso. Despertando la necesidad de encontrar alguna herramienta que pueda anticipar la respuesta del paciente al tratamiento con análogos de liberación prolongada. Aún así existe muy poca información sobre pruebas que puedan predecir esta respuesta, y hasta el momento la supresión-aguda con octreótide subcutáneo es la que probablemente sea capaz de proporcionar esta información. (9,10)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La respuesta a una prueba aguda con octreótido SC predice la respuesta a octreótido LAR a largo plazo en pacientes acromegálicos activos en cuanto a la consecución de concentraciones séricas seguras de Hormona del Crecimiento?

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento con octreótido de depósito de liberación prolongada (LAR) es una de las terapias más nuevas y prometedoras para la acromegalia. Sin embargo, por el elevado costo del medicamento así como por sus efectos secundarios es necesario contar con una prueba capaz de predecir su respuesta a largo plazo, con el propósito de utilizar este recurso en aquellos pacientes que tengan la mayor probabilidad de verse beneficiados, lo cual sería potencialmente de gran valor en la práctica clínica. Hasta el momento no existe evidencia en la literatura para demostrar la utilidad de una prueba aguda de octreótido subcutáneo y los reportes son contradictorios. Es por esta razón que la búsqueda de una herramienta útil continúa. Realizamos este estudio con una muestra más grande y homogénea con el propósito de obtener datos metodológicamente válidos para aclarar estas interrogantes.

OBJETIVOS:

- 1.- En un grupo de pacientes con Acromegalia realizar la prueba de supresión con Octreótide previo al inicio del tratamiento con Octreotido LAR.
- 2.- Iniciar tratamiento posterior a la prueba de supresión con octreotide con Octreótido LAR® durante 3 meses, evaluando la respuesta al mismo.
- 3.- Comparar el resultado de la prueba de supresión con octreótido en los pacientes que respondieron y los que no lo hicieron al tratamiento con Octreótido LAR® durante 3 meses.
- 4.- Conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo de la prueba de supresión con octreotido para predecir la respuesta al tratamiento con Octreótido LAR por tres meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Se realizó un experimento antes y después en una muestra de la cohorte de pacientes con acromegalia atendidos en el Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades CMN siglo XXI.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con acromegalia activa tratados o no tratados previamente con diagnóstico de acromegalia (IGF-1 alto ajustado para edad y sexo y la falta de supresión de GH por debajo de 1 ng/mL después de una carga oral de 75 g de glucosa) en quienes se consideró al octreótido como el tratamiento médico de elección.

VARIABLES EN ESTUDIO

1.- RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON OCTRÉOTIDO LAR.

- Variable DEPENDIENTE

- Nivel de medición: nominal dicotómica

- Definición conceptual: Se considera como SI (buena respuesta al tratamiento) cuando se presenta una disminución importante de los niveles de GH.

- Definición operacional: Se considera como SÍ cuando se consigue una disminución en los niveles de GH $<2.5\text{ng/mL}$.

2.- PORCENTAJE DE SUPRESION DE GH EN LA PRUEBA DE OCTRÉOTIDE.

- Variable INDEPENDIENTE
- Nivel de medición: cuantitativo continuo.
- Definición conceptual: Disminución en porcentaje de los niveles de GH posterior a la aplicación de Octreótido subcutáneo.
- Definición operacional: Porcentaje de disminución en los niveles de GH nadir en comparación al basal, posterior a la aplicación de 100 μ g de octreótido subcutáneo.

3.- GH NADIR DURANTE LA PRUEBA DE SUPRESION CON OCTRÉOTIDE.

- Variable INDEPENDIENTE
- Nivel de medición: cuantitativo continuo
- Definición conceptual: Nivel más bajo de GH, independiente del tiempo, posterior a la aplicación de octreótido subcutáneo.
- Definición operacional: Nivel de GH más bajo que se logra posterior a la aplicación de 100 μ g de octreótido subcutáneo, independiente del tiempo.

TAMAÑO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fue acumulativo, es decir el número de pacientes que pudieron ser captados durante los tres primeros meses del inicio del estudio (Enero-Marzo del 2005) Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con diagnóstico bioquímico de acromegalia que son atendidos en la Clínica de Acromegalia del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, a los cuales se les haya realizado prueba de supresión con octreótido subcutáneo, y posterior a ello, iniciado tratamiento con octreótido LAR.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se incluyeron pacientes con acromegalia activa, independientemente del tratamiento establecido previamente e incluso pacientes sin tratamiento previo, es decir un nadir de GH sérico en la curva con carga oral de glucosa de 75 mg mayor de 1 ng/mL.

Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de acromegalia que presentaron tumor mixto secretor de GH y Prolactina, también se excluyeron a los pacientes con acromegalia que se sometieron a cirugía transesfenoidal o transcraneal y/o radioterapia que cumplieron criterios bioquímicos de curación (niveles de GH menor de 1 ng/mL en la curva de GH con carga oral de glucosa, así como IGF-1 en niveles normales ajustados para edad y sexo) y aquellos pacientes que tengan ya tratamiento con octreótide subcutáneo u octreótido LAR® que estén bioquímicamente inactivos.

Se eliminaron del estudio pacientes que tuvieron comprobado previamente o que desarrollaron intolerancia o hipersensibilidad al octreotide LAR®, que fueron sometidos a cirugía o radioterapia en los siguientes 6 meses del inicio

del estudio y los que perdieron su derecho de servicios en el Instituto Mexicano del Seguro Social por darse de baja.

PROCEDIMIENTO GENERAL

La prueba de octreótido subcutáneo se realizó citando al paciente a las 8 am, en ayuno de por lo menos de 8 hrs, sentado el paciente y con 10min previos de reposo se canalizó una vía venosa periférica para tomar una muestra basal de GH e IGF-I (0 min), posteriormente se ministró 100 mcg de octreótido subcutáneo y se tomó nuevamente muestras séricas para medir Hormona de Crecimiento posteriormente a las 2 hrs, 2 hrs 30 min, 3hrs, 3 hrs 30 min y 4hrs después, de haber aplicado el octreótido subcutáneo, obteniendo el porcentaje de supresión de GH comparando el nivel basal del mismo y el nadir posterior a la aplicación del octreótido.

Se aplico Octreótido LAR (Sandostatina®LAR®), según las instrucciones del fabricante 20 mg cada 4 semanas por espacio de tres meses (tres aplicaciones) previa prueba de octreótido para buscar hipersensibilidad o reacciones alérgicas. La respuesta al tratamiento después de 3 meses se evaluó con GH basal en el día número 28 después de la tercera aplicación de 20 mg IM de LAR.

Se realizó registro de los efectos colaterales durante la prueba de octreótido y en aquellos que se presentaron durante la terapia con octreótido LAR.

Se integraron los pacientes al protocolo de estudio, previo conocimiento informado, a partir del 1 de Enero del 2005 hasta el 30 de Marzo del 2005, durante este periodo al aceptar el tratamiento con Octreotide LAR, se le realizó la prueba de octreótido subcutáneo. Se aplicó la tercera dosis de octreótido LAR el último día de Junio del 2005. Se realizo en Julio del 2005 el análisis estadístico e informe final del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaboró una base de datos (en SPSS versión 10) con todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se registró nombre completo, número de afiliación al IMSS, Edad, Sexo, tratamiento previo con cirugía y el número de ellas, tratamiento con radioterapia, nivel de GH nadir e IGF-I pre-tratamiento, porcentaje de supresión de GH durante la prueba de Octreótido, nivel de GH nadir posterior al tratamiento (tres meses después de utilizar Octreotide LAR[®]) e IGF-I, IGF-I index, reducción del tamaño tumoral en porcentaje, normalización de IGF-I, si alcanzó un nivel de GH menor de 2.5 ng/dl postratamiento, si existieron mejoría en los síntomas y si presentaron síntomas colaterales al tratamiento con octreotide LAR[®].

Se realizaron comparaciones entre el grupo que respondió al tratamiento con Octreótide LAR[®] contra el que no lo hizo, así mismo entre cada grupo se realizaron comparaciones antes y después del tratamiento con Octreótide LAR[®]; esto se realizó con t de Student pareada, o en su defecto con la prueba U de Mann-Whitney para variables numéricas. Así mismo, se realizó coeficiente de correlación entre variables numéricas pre y postratamiento.

Se obtuvo la sensibilidad, especificidad, valor predictivo y negativos para la prueba de supresión con Octreótido mediante la realización de curvas ROC.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio no desvió o altero el tratamiento de los pacientes con acromegalia, no represento ningún gasto extra al paciente y tampoco requiere medicamentos o insumos que no estuvieran ya contemplados por el Instituto Mexicano del Seguro Social para la atención del paciente con acromegalia, así mismo tampoco se tomaron más muestras de las normalmente necesarias para su tratamiento por lo que no representó mayor riesgo para el paciente. Se informó por escrito al paciente y este firmó el consentimiento informado al estar de acuerdo con la investigación.

RESULTADOS.

La cohorte de acromegálicos en el Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades CMN siglo XXI asciende actualmente a 203 pacientes, de los cuales 73 tienen actividad bioquímica de la acromegalia, de ellos, y sólo 2 se encuentran sin tratamiento con octreotido LAR. Los 71 tratados cumplieron con el tiempo necesario para la realización del estudio, se excluyeron 2 pacientes para el análisis final porque la información bioquímica fue insuficiente. Cincuenta pacientes son del sexo femenino (70.4%), con una edad promedio de 46 años (rango de 25-78 años); 61 pacientes tuvieron un macroadenoma hipofisario productor de GH (85.9%). Así del total de los 71 pacientes, 11 pacientes recibieron octreotide como tratamiento primario (15.49%) y 58 como tratamiento secundario o coadyuvante (84.51%). De estos 22 recibieron radioterapia (31%) como terapia coadyuvante, la mediana de cirugías realizadas en el grupo de tratamiento secundario con el objetivo de resección del adenoma productor de GH fue de 1.35 (1-3 cirugías en el mismo paciente). Fig. 1

La media de GH basal o pretratamiento fue de 15.45 ng/dL (1-391) con una desviación estándar de 47.24, así mismo el nivel sérico promedio de IGF-I fue de 599.69 (293-1447) con una desviación estándar de 220.35, es decir con un IGF-I ajustado par edad y sexo de 1.89 promedio (desviación estándar de 0.61). Figura 1.

FIGURA 1. Datos Basales de los 71 pacientes Acromegálicos previos a la prueba de supresión con octreótido y a tratamiento con Octreótido LAR®

N=69			Total pacientes
SEXO	FEMENINO=50 (70.4%)	MASCULINO=21 (29.6%)	71
EDAD	46 años (25-78 años)		71
MICROADENOMAS	10 pacientes (14.1%)		10
MACROADENOMAS	61 pacientes (85.9%)		61
TRATAMIENTO PRIMARIO	11 pacientes (15.49%)		11
TRATAMIENTO SECUNDARIO	60 pacientes (84.51%)	Radioterapia 22 (31%) No. Cirugías 1.35(1-3)	60
GH PRE-TRATAMIENTO	15.45 ng/dL (1-391)		69
IGF- PRETRATAMIENTO	599.69 (293-1447)	IFG-I index 1.89	69

GH: Hormona de crecimiento, IGF-I: Insulin Growth Factor type I.

En el 100% de los pacientes (n=71), se inició tratamiento con octreótido LAR®, a dosis ya previamente mencionadas. Posterior a tres meses de tratamiento se realizó curva dinámica para Hormona de Crecimiento con supresión con carga oral de glucosa, para verificar respuesta al tratamiento. Con una GH postratamiento a octreótido LAR® promedio de 5.7 ng/dL (rango .06-89 ng/dL) con una desviación estándar de 14.97 y un IGF-I promedio de 392.15 (45-883) con una desviación estándar de 175.51, el IGF-I index que es ajustado para edad y sexo fue de 1.25 con una desviación estándar de 0.69 postratamiento. Fig. 2

Un nivel normal de IGF-I ajustado para edad y sexo y una GH menor de 2.5 ng/dL, la cual indica una morbilidad y mortalidad del paciente con acromegalia similar a la población en general se obtuvo en 22 pacientes (31%) para IGF-I y una GH menor de 2.5 en 38 pacientes (53.5%). Los datos previos no pudieron obtenerse en dos pacientes.

Figura.2. Niveles séricos pre y postratamiento con Octreótido LAR®

	PRE-TRATAMIENTO	POS-TRATAMIENTO	P
GH	15.45 ng/dL (1-391)	5.7 ng/dL (rango .06-89)	.0001
IGF-I	599.69 (293-1447)	392.15 (45-883)	.002
IGF-I Index	1.89	1.25	.033
GH menor de 2.5	-----	38 pacientes (53.5%).	-----
Normalización IGF-I	-----	22 pacientes (31%)	-----

GH: Hormona de crecimiento, IGF-I: Insulin Growth Factor type I.

Durante la prueba de supresión aguda con octreótido subcutáneo 100 µg, se obtuvo un porcentaje de reducción en los niveles de GH durante la misma de 75.47% (22-99%) con una desviación estándar de 19.90 en los 71 pacientes. Y un nadir promedio de GH 3.69 ng/dL (0.05-61 ng/dL) Fig. 3.

Fig.3. Resultados de la prueba de supresión aguda con Octreotido 100 µg subcutáneo.

	GH pre-tratamiento	% de reducción de GH durante la Pba. De Octreotido	GH nadir durante la Pba. De Octreotido ng/L	Gh postratamiento con Octreotido LAR*
Mediana	15.45 ng/dL	75.47%	3.69 ng/dL	5.72 ng/dL
Mínima	1 ng/dL	22%	0.05 ng/dL	.06 ng/dL
Máxima	391 ng/dL	99%	61 ng/dL	89.40 ng/dL

La mejoría clínica se registro en 24 (33.8%) de los 71 pacientes. Así mismo en 16 pacientes se registraron efectos colaterales del tratamiento como cefalea,

molestias gastrointestinales, predominando la cefalea y en solo un paciente se presento hiperglucemia.

Se dividieron a los pacientes a su vez en dos grupos de tratamiento. Los que presentaban un Microadenoma hipofisario (Fig.4) y los que presentaban un Macroadenoma Hipofisario y su respuesta al tratamiento con Octreótido LAR[®] se muestran a continuación (Fig. 5).

Fig. 4.

Resultados del Tratamiento con Octreotido LAR[®] en pacientes con *Microadenoma Hipofisario*

	N=10 (14.1%)	Mínima ng/dL	Máxima ng/dL	Promedio ng/dL	Desviación estándar
EDAD	10	25,00	78,00	49,6	17,39
GHPRE	10	1,00	24,00	7,72	6,96
GHPOST	10	,39	4,40	1,69	1,20
IGFINPRE	10	1,13	2,80	1,76	0,57
IGFINPOS	9	,20	1,92	0,92	0,55

GHPRE:GH pretratamiento,GHPOST: GH postratamiento, IFGINPRE: IGF-I Index pretratamiento, IGF-I Index postratamiento
1 pacientes no se obtuvieron datos de IFG-postratamiento

Fig. 5.

Resultados del tratamiento con Octreotido LAR[®] en pacientes con *Macroadenoma Hipofisario*

	N=61 (85.9%)	Mínima ng/dL	Máxima ng/dL	Promedio ng/dL	Desviación estándar
EDAD	61	25,00	69,00	45,85	11,20
GHPRE	61	1,50	391,00	16,59	50,49
GHPOST	60	0,06	89,40	6,39	16,08
IGFINPRE	61	0,85	4,08	1,92	0,62
IGFINPOS	60	0,17	2,62	1,30	0,56

GHPRE:GH pretratamiento,GHPOST: GH postratamiento, IFGINPRE: IGF-I Index pretratamiento, IGF-I Index postratamiento
1 paciente no se obtuvieron datos de GH e IGF-I postratamiento

En cuanto a los pacientes que tuvieron al Octreotido LAR[®] como tratamiento primario (11 pacientes) y al Octreotido LAR[®] como tratamiento secundario se muestran en la Fig. 6 y 7.

Figura 6.

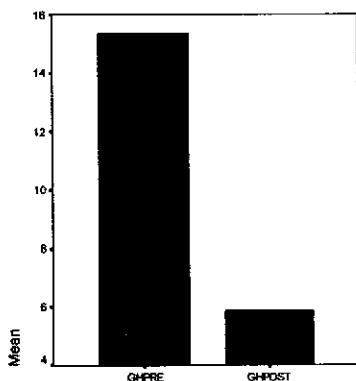
Resultados del tratamiento con Octreotido LAR[®] en pacientes donde se utilizó como tratamiento primario

	N=11 (15.49%)	Promedio ng/dL	DE
GHPRE	11	17,00	16,38
GHPOST	11	2,54	1,69
IGF1PRE	11	604,09	176,14
IGF1POST	11	392,04	192,27
IGFINPRE	11	2,08	0,44
IGFINPOS	11	1,26	0,58

GHPRE:GH pretratamiento, GHPOST: GH postratamiento, IGF1PRE: IGF-1 Index pretratamiento, IGF-1 Index postratamiento

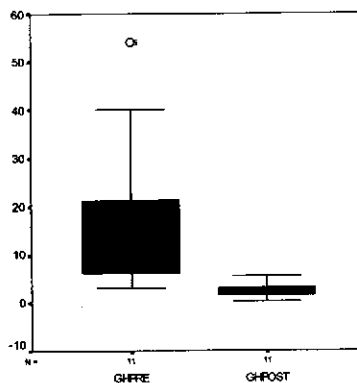
Fig. 7.

Niveles séricos pre-tratamiento y pos-tratamiento con Octreotide LAR[®]



GH en Tx secundario ng/dL.

GHPRE:GH pretratamiento, GHPOST: GH postratamiento



GH en Tx primario ng/dL

Se realizaron Curvas ROC para el porcentaje de supresión de GH durante la prueba aguda de octreótido subcutáneo y para el nadir de GH obtenido en la misma, para tratar de identificar un punto de corte a partir del cual se lograra obtener la mejor sensibilidad y especificidad para poder predecir los resultados a largo plazo (tres meses) con Octreótido LAR®. Ambas curvas se muestran en la figura 8 y 9 respectivamente.

Figura. 8. Curva ROC para porcentaje de supresión de GH durante la Pba. De Octreotido Subcutáneo. (Sensibilidad de 73.3% y especificidad de 44% con un porcentaje de disminución del 66%)

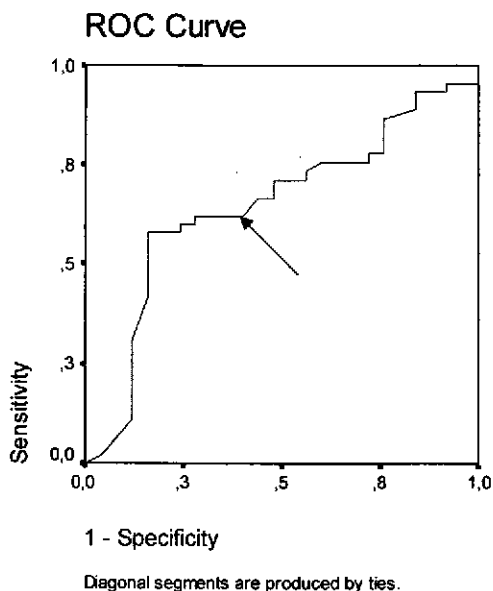
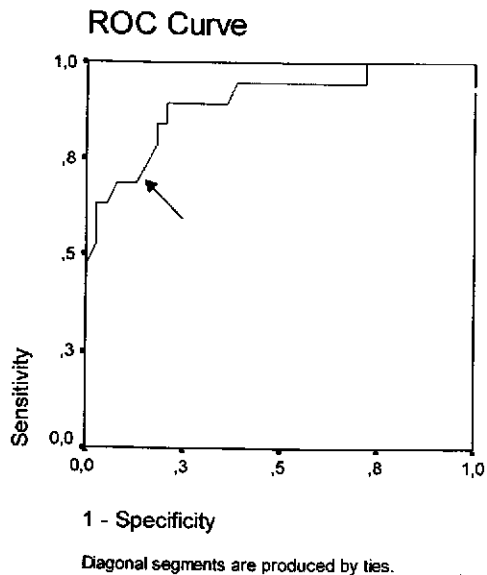


Figura.9. Curva ROC para nivel sérico (ng/dL) Nadir durante la Prueba de Octreotido subcutáneo (sensibilidad de 79% y especificidad de 86% con nadir igual o menor de 0.5 ng/dL)



Es así que obtuvimos para el porcentaje de disminución de niveles séricos de Hormona de crecimiento durante la Prueba aguda de octreotido subcutáneo 100 µg una sensibilidad de 73% y una especificidad de 44% para predecir una respuesta adecuada a Octreotido LAR®. Sin embargo si tomamos como punto el nadir de hormona de crecimiento durante la prueba aguda de octreotido, obtenemos una sensibilidad de 79% y una especificidad de 86%. Y tomando en cuenta que para que nuestro objetivo es encontrar la mejor sensibilidad. Definitivamente un nivel sérico nadir durante la prueba (supresión) de

octreotido menor de 0.5 ofrece mejor sensibilidad comparado con el porcentaje de supresión o disminución de GH durante la misma.

TABLA DE CONTINGENCIA DE 2 X 2 PARA EL PUNTO DE CORTE DE 0.5 EN LA GH NADIR DE LA PRUEBA AGUDA Y CÁLCULO DEL VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

Verdaderos Positivos 31	Falsos Positivos 4
Falsos Negativos 8	Verdaderos Negativos 26

Así el valor Predictivo Positivo de la prueba de octreótido es de **88.50%** cuando se utiliza un punto de corte de igual o menor de 0.5 ng/dl en el nadir y el Valor Predictivo Negativo es de **76.40%**.

DISCUSIÓN

El octreotido es un octapéptido análogo de la somatostatina, que inhibe la liberación de Hormona de Crecimiento hasta 45 veces más que la hormona nativa, por medio de la unión a receptores de somatostatina subtipos 2 y 5, los cuales son expresados abundantemente en los adenomas somatotropos. (9,10). La vida media del octreotido subcutáneo es de aproximadamente 113 minutos y los niveles de GH son mantenidos bajos durante este tiempo y hasta 9 horas en pacientes acromegálicos. Así se ha propuesto que la capacidad de supresión o disminución de los niveles de Hormona de Crecimiento por el octreotido SC reflejaría la densidad de receptores de somatostatina y en consecuencia la respuesta a largo plazo al utilizar Octreotido LAR.

Los análogos de somatostatina LAR (Octreotido LAR), son útiles para mantener un nivel sérico de la Hormona de Crecimiento bajos y en rango seguro por un tiempo mucho mayor en comparación al octreotido subcutáneo, de alrededor de 4 semanas. Sin embargo la respuesta del paciente es muy variable y difícil de pronosticar.

En la literatura la prueba de octreotido subcutáneo se utilizó en primera instancia para valorar reacciones alérgicas al medicamento. Existen reportes donde se empleo para pronosticar la respuesta a largo plazo para octreotido subcutáneo. Su utilidad como herramienta que pudiera pronosticar la respuesta

a largo plazo para análogos de somatostatina LAR (Octreotido LAR) no se había descrito.

Sin embargo aparecieron reportes poco a poco, que describieron su utilidad en este aspecto. Lamberts et al., Encontró correlación entre los niveles medios de Hormona de Crecimiento posterior a la administración de 50 mcg de octreotido y los niveles medios séricos de GH en 24 horas con 200-300 mcg de este agente. Arrojando evidencia que sustentaba la hipótesis de que la respuesta durante la prueba de octreotido subcutáneo aguda pudiera predecir la respuesta a largo plazo a octreotido, sin embargo Colao *et al* no encontró dicha asociación.

N. Karavitaki et al. En su estudio clínico reportó que una disminución de más del 50% de los niveles de Hormona de Crecimiento durante la prueba aguda de octreotido subcutáneo tiene apenas un Valor Predictivo Positivo de 53%. En nuestro estudio, no encontramos una correlación significativa entre el porcentaje de reducción de hormona de crecimiento durante la prueba de octreotido y la respuesta a largo plazo (tres meses) a análogos de somatostatina.

N. karavitaki *et al.* reporta una correlación positiva entre el nadir durante la prueba de octreotido y los resultados a largo plazo con análogos de somatostatina. Nuestro estudio, cuenta con un tamaño de muestra mayor y es

homogéneo con respecto al fármaco utilizado para el tratamiento y encontramos similitud entre los resultados de N. Karavitaki y los nuestros tomando como base el nadir de GH durante la prueba aguda de octreotido. Es decir, que el Valor Predictivo Positivo es de 88.50% cuando se utiliza un punto de corte de igual o menor de 0.5 ng/dL en el nadir y el Valor Predictivo Negativo es de 76.40%. Así nosotros no tuvimos la discrepancia reportada por este mismo autor, ya que el utilizaba dos compuestos, LAR y LAN los cuales tiene características farmacológicas diferentes y afinidad diferente, reportando una sensibilidad del 100% y especificidad del 80%, con un punto de corte de 2.5 ng/dL, en este aspecto nosotros encontramos una sensibilidad de 79% y una especificidad de 86%, esto con un punto de corte de 0.5 ng/dL (obtenido por Curva ROC) de hormona de Crecimiento durante la prueba aguda de Octreotido.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que la prueba aguda de octreotido subcutáneo en pacientes con acromegalia activa, es útil para predecir una respuesta positiva (GH menor de 2.5 ng/dL tres meses posterior a tratamiento con Octreotido LAR) a análogos de somatostatina a largo plazo, cuando se toma un nadir de GH durante la prueba igual o menor a 0.5 ng/dL.

homogéneo con respecto al fármaco utilizado para el tratamiento y encontramos similitud entre los resultados de N. Karavitaki y los nuestros tomando como base el nadir de GH durante la prueba aguda de octreotido. Es decir, que el Valor Predictivo Positivo es de 88.50% cuando se utiliza un punto de corte de igual o menor de 0.5 ng/dL en el nadir y el Valor Predictivo Negativo es de 76.40%. Así nosotros no tuvimos la discrepancia reportada por este mismo autor, ya que el utilizaba dos compuestos, LAR y LAN los cuales tiene características farmacológicas diferentes y afinidad diferente, reportando una sensibilidad del 100% y especificidad del 80%, con un punto de corte de 2.5 ng/dL, en este aspecto nosotros encontramos una sensibilidad de 79% y una especificidad de 86%, esto con un punto de corte de 0.5 ng/dL (obtenido por Curva ROC) de hormona de Crecimiento durante la prueba aguda de Octreotido.

En conclusión, nuestro estudio sugiere que la prueba aguda de octreotido subcutáneo en pacientes con acromegalia activa, es útil para predecir una respuesta positiva (GH menor de 2.5 ng/dL tres meses posterior a tratamiento con Octreotido LAR) a análogos de somatostatina a largo plazo, cuando se toma un nadir de GH durante la prueba igual o menor a 0.5 ng/dL.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Robert D. Utiger. Treatment of Acromegaly. N Engl J Med Volume 342:1210-1211
- 2.- Arosio M, Macchelli S, Rossi CM, et al. 1995 Effects of the treatment with octreotide in acromegalic patients—a multicenter Italian study. Eur J Endocrinol. 133:430–439
- 3.- Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al. 1992 Octreotide treatment of acromegaly: a randomized, multicenter study. Ann Intern Med. 117:711–718
- 4.- Vance ML, Harris AG. 1991 Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the internal multicenter acromegaly study group. Arch Intern Med. 151:1573–1578
- 5.- Fløgstad A.K., Halse J, Haldorsen T, Lancranjan I, Jervell J. 1995 Sandostatin® LAR® in acromegalic patients: a dose-response study. J Clin Endocrinol Metab. 80:3601–3607
- 6.- Colao, A. Ferone, D., Marzullo. P. et al.(2004) Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews*, 25, 102–152
- 7.- Alexander, L., Appleton, D., Hall, R., Ross, W.M. & Wilkinson, R. (1980) Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clinical Endocrinology*, 12, 71–79

8.- Karavitaki, Niki^{*}; Botusan The value of an acute octreotide suppression test in predicting long-term responses to depot somatostatin analogues in patients with active acromegaly *Clinic Endocrinology*, Vol 62(3), March 2005, p 282–288

9.- Plöckinger U, Dienemann D, Quabbe HJ. 1990 Gastrointestinal side-effects of octreotide during long term treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 71:1658–1662

10.- Bis.- Bauer W, Briner U, Doepfner R, et al. 1982 A very potent and selective octrapeptide analog of somatostatin with prolonged action. *Life Sci.* 31:1133–1140

11.- Lamberts, S.W., Uitterlinden, P., Schuijff, P.C. & Klijn, J.C. (1988)

Therapy of acromegaly with sandostatin: the predictive value of an acute test, the value of serum somatomedin-C measurements in dose adjustment and the definition of a biochemical 'cure'. *Clinical Endocrinology*, **29**, 411–420.