



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESPUESTA INICIAL
A OCTREÓTIDO LAR

EN PACIENTES CON ACROMEGALIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL
NÚMERO DE FOLIO: 239.2016

OPTA PARA GRADO EN:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

ARTURO PEÑA VELARDE

TUTOR:

ALMA VERGARA LÓPEZ

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017



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.

**Este trabajo fue realizado en el Centro Médico Nacional
20 de Noviembre, en la División de Medicina Interna,
Servicio de Endocrinología bajo la dirección del Dr.
Miguel Ángel Javier Guillén y González.**

Este trabajo de tesis con No. 239.2016 presentado por el alumno Arturo Peña Velarde se presenta en formato con visto bueno por el investigador responsable de la tesis Dra. Alma Vergara López con fecha del 01 febrero de 2017 para su impresión final.

**Investigadora Responsable
Dra. Alma Vergara López**

AUTORIZACIONES

**SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS**

**JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA Y PROFESOR TITULAR
DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA
DR. MIGUEL ÁNGEL GUILLÉN GONZÁLEZ**

ASESORA DE TESIS DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ

**MEDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE ENDOCRINOLOGÍA
DR. ARTURO PEÑA VELARDE**

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
2. MARCO DE REFERENCIA	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	8
4. JUSTIFICACIÓN	8
5. HIPÓTESIS	9
6. OBJETIVO	9
7. DISEÑO DEL ESTUDIO	10
8. MATERIALES Y MÉTODO	10
9. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	18
10. DISCUSIÓN	22
11. CONCLUSIÓN	23
12. CONFLICTO DE INTERÉS	23
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

ABREVIATURAS

GH = Hormona de Crecimiento

IGF-1= Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

LAR: Long acting release

ng = nanogramos

mL = mililitro

RMN = resonancia magnética

INTRODUCCIÓN

En México, existe literatura escasa sobre el tratamiento y la respuesta al mismo en pacientes con diagnóstico de acromegalia. Sólo existe una publicación en la cual se describe el porcentaje de pacientes con respuesta inicial a manejo médico a base de análogos de somatostatina. De estos, octreótido LAR es utilizado actualmente como primera línea en los pacientes con diagnóstico de acromegalia ya sea para manejo médico inicial o como terapia posterior a falla en manejo quirúrgico. La evaluación inicial es después de 6 aplicaciones de 20 mg vía intramuscular profunda de este medicamento; cada una de ellas de manera mensual. El objetivo es lograr niveles de hormona de crecimiento (GH) por debajo de 1.0 ng/mL y niveles de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) en ng/mL en límites normales para edad y género. En este estudio se estudiara la respuesta inicial a los análogos de somatostatina de depósito asociado a las características clínicas de los pacientes. Con los resultados del presente estudio se espera conocer la respuesta real al manejo medico inicial en dichos pacientes. De esta manera se podrá argumentar y hacer recomendaciones en un futuro sobre las diferentes vías alternativas o aditivas al manejo de acromegalia en pacientes mexicanos.

ANTECEDENTES (MARCO DE REFERENCIA)

El término Acromegalia se refiere al síndrome clínico que resulta de la secreción excesiva de hormona de crecimiento (GH).¹ Cuenta con una incidencia anual de 4 a 6 casos por millón de habitantes y la edad promedio de

diagnóstico se encuentra entre los 40 y 45 años de edad.² La causa más común de acromegalia es un tumor hipofisario secretor de GH.³

Las características clínicas y efectos metabólicos son atribuibles al exceso de secreción de GH y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1); así como a la extensión anatómica del tumor. Tiene un inicio insidioso provocando retraso en el diagnóstico de alrededor de 10 años en promedio. Alrededor del 75% de los pacientes tienen un tumor mayor de 1 cm de diámetro (macroadenoma) al momento del diagnóstico.^{2,3}

Existe un aumento de hasta el 72% en la mortalidad de los pacientes.^{4,5} La causa principal de mortalidad es un aumento en la enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que tanto el tratamiento médico como el quirúrgico pueden disminuir el exceso de mortalidad en estos pacientes.^{6,7,8}

El diagnóstico de dicha enfermedad se realiza mediante la medición inicial de IGF-1. En caso de salir por encima de los niveles para edad y sexo se procede a realizar una curva de supresión de GH con carga de glucosa. En caso de no suprimir los niveles de GH por debajo de 0.4 en ensayos altamente sensibles se realiza el diagnóstico de Acromegalia. Una vez realizado dicho diagnóstico se procede a la realización de estudios de imagen. El estudio por excelencia es la resonancia magnética (RMN). Una vez localizado el tumor se procede a observar la probabilidad de realizar tratamiento quirúrgico o médico.⁵

Las metas de dicho tratamiento son: disminuir los niveles de IGF-1 y llevarlos al rango normal para edad y sexo, llevar los niveles de GH por debajo de 1.0 ng/mL. El manejo inicial es realizado por vía quirúrgica con algunas raras excepciones. En caso de no lograr control de la enfermedad por vía quirúrgica o que no se haya realizado este tratamiento, se debe iniciar manejo médico.

Existen diversos fármacos para el control de la acromegalia. Estos actúan disminuyendo la secreción de GH o antagonizando sus efectos.^{1,5}

Los análogos de somatostatina (octreótido y lanreótido) inhiben la secreción de GH por unión específica a los receptores de somatostatina.⁹ Los análogos de somatostatina de depósito (octreótido LAR y lanreótido autogel) son los pilares en el manejo farmacológico de acromegalia. Estudios iniciales reportaron una eficacia tan alta como el 60%; sin embargo sufrían de sesgos en la selección de pacientes ya que sólo se seguía a los que previamente habían respondido a la formulación subcutánea.¹⁰ Además, la mayoría de estos estudios evaluaban

desenlaces bioquímicos basados en análisis de la población por protocolo que a su vez sobreestima las tasas de éxito.

Estudios multicéntricos más recientes sin estos sesgos, establecen tasas de eficacia que van desde el 25 al 30%.¹¹ Entonces, existe un número considerable de pacientes que no responden a análogos de somatostatina que permanecen con enfermedad clínica y bioquímica activa.¹²⁻¹⁶

Existe sólo un estudio en nuestro país que explora la respuesta a octreótido. Se evaluó de manera retrospectiva a pacientes con uso mínimo de 6 meses. Definieron respuesta bioquímica como niveles de GH por debajo de 2.5 ng/mL e IGF-1 por debajo del límite superior para edad y sexo. De un total de 157 pacientes seleccionados se encontró una respuesta del 35.5% de los pacientes. Cuando la meta de GH fue por debajo de 1.0 ng/mL solamente el 24% de los pacientes lograron control bioquímico de la enfermedad.¹⁷

El manejo de acromegalia en la práctica clínica difiere por mucho de lo que se encuentra en estudios clínicos controlados. De igual manera existen pocos estudios que evalúan la eficacia de análogos de somatostatina en este escenario más real. En el presente estudio se pretende explorar la respuesta inicial a análogos de somatostatina en nuestro centro para el manejo de pacientes con acromegalia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la respuesta al tratamiento con octreótido LAR de los pacientes con acromegalia del Servicio de Endocrinología del CMN “20 de Noviembre” y cuáles son las características clínicas de los pacientes que influyen en la respuesta?

JUSTIFICACIÓN

La producción excesiva de hormona de crecimiento de origen hipofisario es una entidad clínica rara, con una incidencia calculada de hasta 6 casos por millón de habitantes. Se sabe que este exceso tiene efectos adversos sobre todos los tejidos corporales. Estas alteraciones provocan un aumento en la mortalidad por causas cardiovasculares de manera predominante. La literatura

mundial acerca de esta entidad es escasa y actualmente sólo existe un estudio con las mismas características en pacientes mexicanos. Con los resultados del presente estudio se espera conocer la respuesta real al manejo médico inicial en dichos pacientes. De esta manera se podrá argumentar y hacer recomendaciones en un futuro sobre las diferentes vías alternativas o aditivas al manejo de acromegalia en pacientes mexicanos

HIPÓTESIS

Hipótesis de investigación: Existe una respuesta inicial adecuada en niveles séricos de GH e IGF-1 al manejo con 20 mg vía intramuscular de octreótido LAR por seis meses en más del 40 % de los pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre.”

Hipótesis nula: Existe una respuesta inicial adecuada en niveles séricos de GH e IGF-1 al manejo con 20 mg vía intramuscular de octreótido LAR por seis meses en menos del 40 % de los pacientes con acromegalia del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre.”

Hipótesis alternativa: No existe respuesta inicial adecuada en niveles séricos de GH e IGF-1 al manejo con 20 mg vía intramuscular de octreótido LAR por seis meses en pacientes con acromegalia en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre.”

OBJETIVO GENERAL

Conocer el porcentaje de pacientes con acromegalia con respuesta inicial adecuada al manejo con octreótido LAR en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre.”

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir el porcentaje de pacientes que logró niveles de GH por debajo de 1.0 ng/mL después de la sexta aplicación mensual de octreótido LAR.
2. Describir el porcentaje de pacientes que logró niveles de IGF-1 debajo del límite superior para edad y género.
3. Describir las características demográficas generales de dicha población.
4. Describir las características clínicas generales de dicha población.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

Diseño y tipo de estudio

Es un estudio descriptivo, retrolectivo, de revisión de expedientes, analítico.

- Se utilizará estadística descriptiva
- Se utilizarán medidas de tendencia central: media, moda y mediana
- Se plasmarán los resultados en el texto y en gráficas de barras

Población de estudio

Es un muestreo no probabilístico por conveniencia, que incluye el universo de pacientes de la base de datos de acromegalia del servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre, que incluye 120 pacientes

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

Diseño y tipo de estudio

- Es un estudio descriptivo, retro lectivo, de revisión de expedientes, analítico.
- Se utilizará estadística descriptiva
- Se utilizaran medidas de tendencia central: media, moda y mediana
- Se plasmaran los resultados en el texto y en gráficas de barras

UNIVERSO DEL ESTUDIO

Pacientes de la base de datos de acromegalia del servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre, que incluye 120 pacientes.

Tiempo de ejecución

Serán necesarios alrededor de 6 meses para lograr dicho estudio

Esquema de selección

Definición del grupo control

Al ser un estudio retrospectivo de revisión de expedientes no requiere de un grupo control

Definición del grupo a intervenir

Al ser un estudio retrospectivo de revisión de expedientes no requiere de un grupo de intervención

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de acromegalia dentro del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre."
- Que se haya realizado diagnóstico de acromegalia entre los años de 1990 y 2015.
- Que presenten edad mayor a los 18 años.
- Expedientes de pacientes con manejo médico inicial a base de octreótido LAR.
- Expedientes de pacientes con manejo quirúrgico inicial; sin presentar criterios de cura y que posteriormente recibieron octreótido LAR.
- Que hayan sido tratados con octreótido LAR de manera inicial con al menos 6 aplicaciones (cada una mensual) de dicho medicamento.
- Que cuenten con niveles basales de GH e IGF-1.

- Que cuenten con niveles de GH e IGF-1 posterior a la sexta aplicación de octreótido LAR.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes que fueron manejados con radioterapia a hipófisis o sistema nervioso central previo al inicio de manejo médico con octreótido LAR.
- Expedientes de pacientes que recibieron manejo médico (octreótido LAR) asociado a cabergolina.

Criterios de eliminación

Expedientes incompletos o de pacientes que hayan perdido el seguimiento.

Muestreo probabilístico

No se utilizará muestreo probabilístico

Muestreo no probabilístico

Muestreo por conveniencia

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

No se requiere calcular tamaño de la muestra

Descripción operacional de las variables

Niveles séricos iniciales de GH

Definición conceptual: niveles séricos de hormona de crecimiento medidos previo al inicio del tratamiento médico.

Definición operacional: niveles de GH mediante inmunoensayo previos al inicio de manejo con octreótido LAR.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: en ng/mL.

Niveles séricos iniciales de IGF-1

Definición conceptual: niveles séricos de IGF.1 medidos previo al inicio del tratamiento médico.

Definición operacional: niveles de IGF1 mediante inmunoensayo previo al inicio de tratamiento.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: en ng/mL.

Niveles séricos de GH posterior a la sexta aplicación de octreótido LAR.

Definición conceptual: niveles séricos de hormona de crecimiento medidos posterior al tratamiento médico mediante inmunoensayo.

Definición operacional: niveles de GH mediante inmunoensayo posterior a cumplir 6 aplicaciones de octreótido LAR.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: en ng/mL.

Niveles séricos de IGF-1 posterior a la sexta aplicación de octreótido LAR en ng/mL.

Definición conceptual: niveles séricos de IGF-1 medidos posterior al tratamiento médico mediante inmunoensayo.

Definición operacional: niveles de IGF-1 mediante inmunoensayo posterior a cumplir 6 aplicaciones de octreótido LAR.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: en ng/mL.

Edad al momento de diagnóstico.

Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de acromegalia.

Definición operacional: mediante interrogatorio se verificara el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de acromegalia.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: años.

Género

Definición conceptual: hombre o mujer.

Definición operacional: definición de género en base al interrogatorio y fenotipo del paciente.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: mujer u hombre.

Peso

Definición conceptual: volumen del cuerpo expresado en kilogramos.

Definición operacional: medición en kg, obtenido por medio de báscula de palanca y plataforma.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: kilogramos.

Talla

Definición conceptual: longitud de la planta de los pies a la parte superior del cráneo expresada en centímetros.

Definición operacional: longitud del paciente mediante estadiómetro de palanca y plataforma.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: centímetros.

Índice de masa corporal

Definición conceptual: es un número que pretende determinar, a partir de la estatura y el peso, el rango más saludable de masa que puede tener una persona.

Definición operacional: valor numérico resultante de la división de la masa en kilogramos y el cuadrado de la estatura en metros. $IMC = \text{peso (kg)} / \text{talla}^2 (\text{m}^2)$.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Nivel de medición: kg/m².

Diabetes mellitus

Definición conceptual: elevación de glucosa sérica por encima de los niveles establecidos por la Asociación Americana de Diabetes.

Definición operacional: antecedente por interrogatorio.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: presente o ausente.

Hipertensión arterial sistémica

Definición conceptual: elevación de la presión arterial sistémica por encima de los niveles establecidos por la JNC 8.

Definición operacional: antecedente por interrogatorio, uso de antihipertensivos.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: presente o ausente.

Neoplasias malignas

Definición conceptual: diagnóstico previo o actual de algún tipo de neoplasia maligna.

Definición operacional: antecedente por interrogatorio.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: presente o ausente.

Póliposis colónica

Definición conceptual: presencia de pólipos en colon mediante estudio de colonoscopia.

Definición operacional: antecedente ya sea por interrogatorio o por colonoscopias previas.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: presente o ausente.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Definición conceptual: presencia de disfunción ventricular.

Definición operacional: presencia de disfunción ventricular mediante ecocardiograma transtorácico o antecedente por interrogatorio.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: presencia o ausencia.

Valvulopatías Cardiacas

Definición conceptual: presencia de alteración en cualquiera de las válvulas cardiacas que limita la dinámica cardiaca.

Definición operacional: presencia de alteración en cualquiera de las válvulas cardiacas mediante ecocardiograma transtorácico.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: presencia o ausencia.

Alteraciones de campos visuales

Definición conceptual: presencia de alguna alteración de los campos visuales

Definición operacional: presencia de alguna alteración visual medido mediante campimetría formal.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: presencia o ausencia.

Tamaño tumoral

Definición conceptual: dimensiones de tumoración de hipófisis en milímetros

Definición operacional: dimensiones de tumoración de hipófisis en milímetros obtenidos a partir de resonancia magnética.

Tipo de variable: cuantitativa.

Nivel de medición: milímetros.

Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Definición conceptual: alteraciones en la dinámica ventilatoria durante el sueño que provocan alteraciones metabólicas secundarias.

Definición operacional: alteraciones en la dinámica ventilatoria durante el sueño medido mediante polisomnografía.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Nivel de medición: presencia o ausencia.

Técnicas y procedimientos a emplear

Es un estudio descriptivo, retrolectivo, de revisión de expedientes, por lo que no se emplearán técnicas y / o procedimientos.

Procesamiento y análisis estadístico

Es un estudio descriptivo, retrolectivo, de revisión de expedientes, analítico.

- Se utilizará estadística descriptiva.
- Se utilizarán medidas de tendencia central: media, moda y mediana.
- Se plasmarán los resultados en el texto y en gráficas de barras.

PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).

No se requiere del uso de una prueba piloto.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica (Helsinki Finlandia 1964 última enmienda en la 52 Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2012).

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, según el Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I de Disposiciones Comunes en el Artículo 16: salvaguardando la privacidad del individuo sujeto de investigación.

No existen riesgos para los pacientes incluidos en dicho estudio

No se requiere la participación activa de dichos pacientes.

No es necesario la firma de un consentimiento informado.

Consentimiento informado.

No se requiere consentimiento informado.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra inicial de 107 pacientes que han recibido tratamiento con octreótido en nuestro instituto. De estos se descartó a 4 pacientes por tener diferente indicación del medicamento (ej. gastrinoma, tiotropinoma). Se descartaron 9 pacientes por presentar manejo previo a base de radioterapia. 5 pacientes recibieron manejo previo con octreótido fuera de nuestro instituto por lo que no fue posible valorar resultados de laboratorio. Finalmente no fue posible incluir a 55 pacientes ya que no contaban con datos completos en el expediente. Se obtuvo una muestra final de 34 pacientes que contaban con las características completas del estudio.

Las características basales de los pacientes se encuentran resumidas en la tabla 1. Del total de pacientes incluidos el 68% eran de género masculino, con una media de edad de 47.8 años. La mayoría de los pacientes se encontraban en sobrepeso. En cuanto a comorbilidades, el 20% padecen diabetes mellitus tipo 2, el 38% cuentan con diagnóstico de hipertensión arterial, el 29% presentaba alteraciones en lípidos, el 2% de los pacientes contaban con diagnóstico de algún tipo de cáncer, no existieron pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca o valvulopatía al diagnóstico.

Del total de los pacientes el 41 % presentaba alteraciones en la campimetría, con una media de diámetro de tumoración selar de 15 mm. El 67% de los pacientes recibió cirugía previa al inicio de octreótido y en todos se realizó un promedio de 5 aplicaciones previas a valorar respuesta a dosis de octreótido.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

Género (%)	
Masculino	68
Femenino	32
Edad (años)	47.8

Peso (kg)	74.46
Talla (cm)	160
IMC (kg/m ²)	28.79
Comorbilidades (%)	
Diabetes Mellitus	20.6
Hipertensión arterial Sistémica	38.2
Dislipidemia	29.4
Cáncer	2.94
Insuficiencia cardiaca congestiva	0
Apnea obstructiva del sueño	11.8
Presencia de valvulopatía	0
Presencia de pólipos colon	2.94
Alteraciones en campimetría	41.2
Diámetro de tumor (mm)	15.1
Cirugía previa (%)	67.6
Número de aplicaciones	5.21

Los niveles iniciales de hormona de crecimiento se encontraban con una media de 8.19 ng/mL, posterior a las aplicaciones de octreótido se encontró una disminución en estos niveles logrando una media de 3.65 ng/mL (Figura 1). De igual manera se encontraron niveles iniciales de IGF-1 de 607 ng/mL con una disminución logrando una media en los niveles de 374 ng/mL (Figura 2).

Figura 1. Cambio en los niveles de GH posterior a aplicación de octreótido

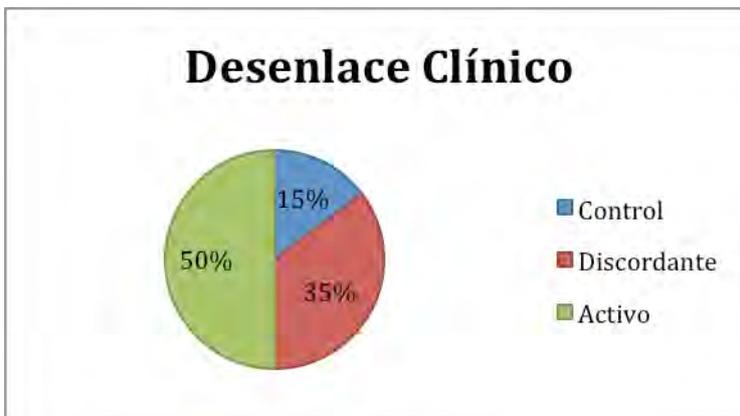


Figura 2. Cambio en los niveles de IGF-1 posterior a aplicación de octreótido



Después de un promedio de 5 aplicaciones en dichos pacientes se logró un control de la enfermedad en sólo 15% de los pacientes, 35% se encontraban con resultados de GH e IGF 1 discordantes y 50% se encontraban con enfermedad activa (Figura 3).

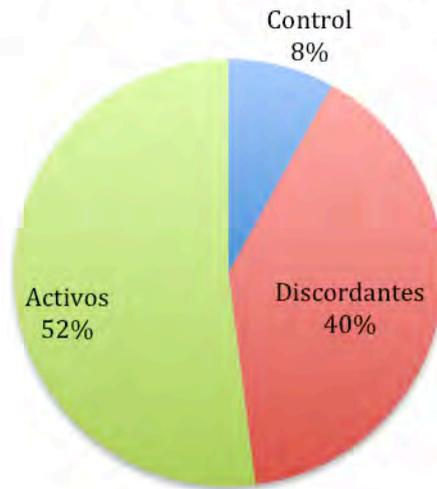
Figura 3. Resultado clínico tras la aplicación de octreótido



Dentro de los pacientes que recibieron un procedimiento quirúrgico previo al inicio de octreótido, sólo se obtuvo control en 8% de éstos, 40% se encontraron discordantes y el 52% se encontraban activos.

Figura 4. Resultado clínico tras la aplicación de octreótido en pacientes con cirugía previa

Pacientes con cirugía previa



En pacientes que no recibieron cirugía previa al inicio de octreótido, se logró el control en aproximadamente 27% de los pacientes, el 46% se encontraban activos y el 27% fueron discordantes (Figura 5).

Figura 5. Resultado clínico tras la aplicación de octreótido en pacientes sin cirugía previa

Pacientes sin cirugía previa



DISCUSIÓN

El manejo médico de los pacientes con diagnóstico de acromegalia queda restringido a aquellos que no tuvieron cura posterior a un procedimiento quirúrgico o que tenían alguna contraindicación para el mismo. Los análogos de somatostatina de depósito (octreótido LAR y lanreótido autogel) son los pilares en el manejo farmacológico de acromegalia.

Se ha descrito un control bioquímico en hasta el 60% de los pacientes que reciben octreótido. Cifras más actuales reflejan que solamente existe un control entre el 25 y 30% de dichos pacientes, este porcentaje refleja diferentes dosis así como diferentes tipos de manejo asociados. En nuestro estudio se observó un control de tan sólo 15% al manejo inicial con octreótido. De igual manera se muestra que hasta la mitad de los pacientes sometidos a esta dosis inicial continúan bioquímicamente activos. Esto refleja una necesidad importante de sobre ajustes de dosis así como asociación a otras terapias no farmacológicas (radioterapia, reintervención quirúrgica).

Estos porcentajes fueron similares tanto en pacientes que fueron intervenidos de manera quirúrgica previamente como en los que no recibieron este manejo. No es posible realizar un análisis estadístico de dicha alteración por la muestra tan pequeña. Sin embargo esto puede reflejar un manejo quirúrgico subóptimo de pacientes con adenomas productores de GH. Por lo que se debe reforzar esta destreza dentro de nuestro centro.

Entre las fortalezas de este estudio se encuentra lo poco común que es dicha enfermedad, la posibilidad de poder utilizar octreótido en nuestros pacientes, el poco número de estudios que evalúan este desenlace en nuestro país y el seguimiento realizado durante las primeras aplicaciones de dicho medicamento.

Entre las debilidades de nuestro estudio se encuentra la muestra pequeña, la pérdida de pacientes por no tener datos completos dentro del expediente, el origen retrospectivo del estudio y la naturaleza descriptiva del mismo.

CONCLUSIONES

Finalmente se puede decir que a pesar de que existe una disminución importante en los niveles de GH e IGF-1 asociados a aplicaciones iniciales de octreótido en pacientes activos que no fueron operados o pacientes operados que continuaron con enfermedad activa, solamente se observa un control en aproximadamente 15% de ellos. De igual manera se observó que existía mayor control en pacientes que no fueron operados de primera instancia, así como un porcentaje similar de pacientes activos tanto en pacientes operados como en pacientes que no recibieron cirugía. Esto es indicativo de una necesidad de mayor número de medidas necesarias para el manejo y control de pacientes con diagnóstico de acromegalia y enfermedad activa a base de tratamiento farmacológico.

La mayor limitante de este estudio es la pérdida importante de pacientes que no contaban con información completa para dicho análisis.

Conflicto de intereses

Declaro no tener conflicto de intereses con ninguna institución pública o privada
Por las características del estudio no se requieren consideraciones de bioseguridad

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006; 355:2558.
2. Fernández A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72:377.
3. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004; 25:102.
4. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992; 21:597.
5. Ribeiro-Oliveira A Jr, Barkan A. The changing face of acromegaly--advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8:605.
6. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, et al. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:2731.
7. López-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:1047.
8. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, et al. Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 55:307.
9. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:4554–4563.
10. Colao A, Pivonello R, Rosato F, Tita P, De Menis E, Barreca A et al. First-line octreotide-LAR therapy induces tumor shrinkage and control hormone excess in patients with acromegaly: results from an open, prospective, multicenter trial. *Clin Endocrinol.* 2002; 64:342–352.
11. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S 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;88:3090–3098.

12. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:1397–1403.
13. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang T, Chervin A, Farral A 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.* 2007;66:859–868.
14. Andries M, Glintborg D, Kvistborg A, Hagen C, Andersen M. A 12-month, randomized cross-over study on the effects of lanreotide autogel and octreotide long acting repeatable on GH and IGF-1 levels in acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2008; 68:473–480
15. Melmed S, Cook D, Schopohl J, Goth M, Lam K, Marek J et al. Rapid and sustained reductions of serum growth hormone and insulin-like growth factor 1 in patients with acromegaly receiving lanreotide autogel therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary.* 2010; 13:18–28.
16. Howlett T, Willis D, Walker G, Wass J, Trainer P. UK Acromegaly Register Study Group (UKAR-3): control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clin Endocrinol.* 2013; 79:689–69.
17. Espinosa-de-los-Monteros AL, Gonzalez B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. Octreotide LAR treatment of acromegaly in "real life": long-term outcome at a tertiary care center. *Pituitary.* 2015; 18(3): 290-6.