



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE  
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

"TRATAMIENTO DE ACROMEGALIA CON ANÁLOGOS DE  
SOMATOSTATINA CON INTERVALOS DE DOSIS EXTENDIDOS".

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN: CLÍNICA

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:  
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTADO POR:  
**DRA. VIRIDIANA MANCILLA HERNÁNDEZ**

DIRECTOR DE TESIS:  
**DRA. ADRIANA BALDERRAMA SOTO**

-Ciudad de México 24 julio del 2023-

Folio de registro: 263.2023.





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**“TRATAMIENTO DE ACROMEGALIA CON ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA  
CON INTERVALOS DE DOSIS EXTENDIDOS”**

**NÚMERO DE REGISTRO: 263.2023.**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE” ISSSTE**

**FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**



**Dra. Denisse Añorve Bailón**

Subdirectora de Enseñanza e investigación del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” ISSSTE



**Dr. José Luis Aceves Chimal**

Encargado de Coordinación y Enseñanza del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” ISSSTE



**Dr. Ángel Alfonso Garduño Pérez**

Jefe de servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” ISSSTE



**Dra. Alma Vergara López**

Profesor titular del curso de posgrado en Endocrinología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” ISSSTE



**Dra. Adriana Balderrama Soto**

Asesor de tesis del servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” ISSSTE



**Dra. Viridiana Mancilla Hernández**

Autor de tesis del servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” ISSSTE



**DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO**

**TESIS PARA TITULACION**

La vulneración de los derechos de autor es un delito contra la propiedad de intelectual catalogado como plagio, el cual puede tener graves consecuencias, como la anulación de la matrícula y la anulación del título. y, por consiguiente, puede ser sancionada.

La adopción de ideas ajenas vertidas en un texto y presentarlas en uno propio se califica como plagio o robo de propiedad intelectual, el cual puede ser por copiar directamente, por hacer una traducción y no indicarla como tal o tomar una idea ajena sin indicar su bibliografía, lo cual va en contra del código de honor de la ciencia

Bajo protesta de decir verdad los firmantes al calce de este documento deberán lo siguiente:

1. Se realizó revisión de la bibliografía publicada en la literatura nacional e internacional, seleccionando la considerada apropiada para respaldar el conocimiento científico en el que se basa la tesis titulada Tratamiento de Acromegalia con análogos de somatostatina con intereses de tesis extendidos y esta bibliografía fue citada apropiadamente en el texto.
2. Los hallazgos de la investigación fueron contrastados con la información científica publicada, la cual fue debidamente citada en el texto.
3. Para la divulgación de la información científica, nos conduciremos en todo momento protegiendo los derechos de autor, en términos de los artículos 1, 18 y 19 y demás disposiciones aplicables a la ley federal de derechos de autor, así como de su reglamento.

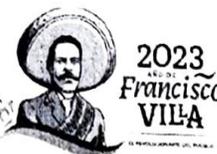
Nombre y firma autógrafa del tutor Dra Adriana Balderama Soto

Nombre y firma autógrafa del Médico Residente tesista Dra Vindica Manilla Hernández

Nombre y firma autógrafa del Jefe de Servicio César Alfonso Jarama Pérez

Fecha de entrega de tesis 24/07/23

**El llenado de este documento deberá ser realizado a mano por las personas que lo firman**



## **HOJA DE DECLARATORIA DE ORIGINALIDAD**

El trabajo de investigación presentado a continuación ha sido aprobado y no ha sido aceptado o empleado para el otorgamiento del título o grado diferente o adicional al actual.

La tesis es producto de las investigaciones del autor, exceptuando las fuentes de información consultadas donde se indican respectivamente.

El autor otorga su consentimiento para la reproducción del documento con el fin de intercambio bibliotecario siempre y cuando se indique la fuente.

<b>INDICE</b>	
Resumen	5
Introducción	6
Antecedentes y marco teórico	7
Planteamiento del problema	9
Justificación	9
Hipótesis	10
Objetivo General	10
Objetivos Específicos	10
Material y métodos	11
Aspectos éticos	16
Resultados	17
Análisis estadístico	18
Discusión	22
Fortalezas y limitaciones	24
Conclusiones	25
Perspectivas	25
Referencias bibliográficas	26

## RESUMEN

**Introducción:** El tratamiento principal de la acromegalia es la resección del tumor causante de esta hipersecreción. En caso de que el tratamiento quirúrgico no sea efectivo, se utilizan análogos de somatostatina (AS).

**Objetivos:** Describir el impacto del tratamiento de acromegalia activa con intervalos de dosis extendidos de análogos de somatostatina y su repercusión en el costo anual.

**Metodología:** Estudio transversal, retrospectivo y descriptivo. Se revisaron expedientes del 1º de enero de 2018 a 31 de diciembre de 2022. Se incluyeron pacientes tratados con análogos de somatostatina con intervalos de aplicación de 4, 6, 8, 10 y 12 semanas y que llevaron seguimiento con determinaciones de GH y IGF-1. Se describieron los datos con frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas, medias y desviaciones estándar para cuantitativas.

**Resultados:** Durante el intervalo de 4 semanas, de 44 pacientes, el 38.6% (17 pacientes) manifestó una respuesta completa, el 15.9% (7 pacientes) exhibió una respuesta parcial, el 38.8% (14 pacientes) mostró una respuesta discordante, y el 13.6% (6 pacientes) no tuvo ninguna respuesta al tratamiento. En el intervalo de 6 semanas, de 17 pacientes evaluados, el 82.4% alcanzó una respuesta completa, el 11.8% tuvo una respuesta parcial y el 5.9% presentó una respuesta discordante, y ausencia de respuestas nulas. Para el intervalo de 8 semanas, con 14 pacientes, el 71.4% logró una respuesta completa, el 21.4% una respuesta parcial y el 7.1% una respuesta discordante. Al aumentar el intervalo a 10 semanas en una muestra de 10 pacientes, se observó un 30% con respuesta completa, el 40% presentó respuestas parciales y discordante el 30%. En el intervalo de 12 semanas, el 100% obtuvo una respuesta completa al tratamiento. Al extender el intervalo de tratamiento, el costo anual se redujo drásticamente en un 66.68%

**Conclusiones:** Se describe que en pacientes con acromegalia activa posible ampliar el intervalo de aplicación de AS teniendo un adecuado control bioquímico.

**Palabras clave:** acromegalia, hormona del crecimiento, análogos de somatostatina.

## INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad rara y crónica causada por la hipersecreción de la hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) debido en su mayoría a un tumor hipofisario<sup>1</sup>. Los pacientes con acromegalia presentan una variedad de síntomas, como crecimiento acral, hipertrofia de los órganos internos, alteraciones metabólicas, entre otros<sup>2</sup>.

El tratamiento principal para esta enfermedad es la resección del tumor causante de esta hipersecreción en la adenohipófisis a través de una cirugía transesfenoidal<sup>3</sup>, en muchos casos dicho tratamiento no llega a ser exitoso por lo que es necesario complementarlo con el tratamiento médico en el que se utilizan análogos de somatostatina<sup>4</sup>.

Los análogos de somatostatina son uno de los tratamientos médicos más utilizados en el tratamiento de la acromegalia<sup>5</sup>. Estos compuestos actúan inhibiendo la secreción de GH a nivel hipofisario y, por lo tanto, controlan los niveles de GH en el cuerpo<sup>6</sup>. Sin embargo, la eficacia de los análogos de somatostatina puede variar entre pacientes y algunos pueden presentar resistencia a esta terapia<sup>7</sup>.

En este estudio, se describirá la respuesta bioquímica de los pacientes con el aumento del intervalo de tiempo en las dosis de los análogos de somatostatina en el control de la acromegalia<sup>6</sup>. Se describirán los resultados obtenidos en pacientes que recibieron dosis estándar (cada 4 semanas) y el cómo respondieron cuando se les amplió el intervalo de tiempo de dosis a 6, 8, 10 y 12 semanas, determinando cuántos tuvieron una respuesta total, parcial o discordante para identificar posibles diferencias en la respuesta al tratamiento<sup>8,9</sup>.

## ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

La **acromegalia** es una enfermedad crónica que es causada por una producción excesiva de **GH y de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1)**. Esta sobreproducción hormonal conlleva a manifestaciones clínicas caracterizadas por crecimiento acral e hipertrofia de los órganos<sup>10,11</sup>.

Los niveles elevados de GH e IGF-1 provocan resistencia a la insulina, además de una serie de complicaciones médicas graves, como diabetes, hipertensión arterial, apnea del sueño, enfermedades cardiovasculares, problemas neurológicos, neoplasias, entre otros<sup>12,4</sup>.

El **diagnóstico** de la acromegalia se basa en la medición **IGF-1** en sangre, así como en la evaluación clínica del paciente. La determinación de **IGF-1** es el mejor estudio de escrutinio para el diagnóstico de acromegalia debido a que sus niveles varían poco durante el día<sup>3,13</sup>.

El **tratamiento de la acromegalia** puede ser quirúrgico, médico o con el uso de radioterapia, cuyo objetivo es **normalizar los niveles de GH e IGF-1**, así como una resección total o parcial del tumor para lograr el control de las comorbilidades de la enfermedad<sup>7,14</sup>.

La **cirugía hipofisaria transesfenoidal** es el tratamiento de elección de los adenomas productores de GH. Aproximadamente el 70% de los pacientes con micro adenomas productores de GH logran la curación de la enfermedad, sin embargo, esto solo ocurre en el 50% de los macro adenomas<sup>15,16</sup>.

**Después de doce semanas del tratamiento quirúrgico**, se recomienda realizar pruebas para determinar la remisión quirúrgica. Estas pruebas incluyen la realización de una resonancia magnética hipofisaria, la medición de los niveles de GH e IGF-1, así como una prueba de supresión de GH mediante carga oral de glucosa de 75 gramos<sup>17, 14</sup>.

Un paciente con **acromegalia curado** es aquel que ha recibido un tratamiento quirúrgico y ha logrado normalizar los niveles de GH e IGF-1 en suero (GH basal menor a 1 µg/L, IGF-1 menor a 1.2 del límite superior de normalidad y GH post glucosa nadir menor de 0.4 µg/L)<sup>2</sup>.

Un paciente con **acromegalia activa** es aquel que ha sido diagnosticado con acromegalia, y que ha recibido tratamiento quirúrgico, pero que posterior al mismo aún presenta síntomas clínicos y/o bioquímicos persistentes de la enfermedad (GH basal mayor a 1 µg/L, IGF-1 mayor a 1.2 del límite superior de normalidad y GH post glucosa nadir mayor de 0.4 µg/L)<sup>2</sup>.

En los pacientes no curados o cuando los tratamientos quirúrgicos no están disponibles o los pacientes los rechazan, las opciones de **tratamiento médico** incluyen análogos de somatostatina (octreotide, lanreotide y pasireotide), antagonistas de los receptores de GH (pegvisomant) o agonistas orales de la dopamina (cabergolina) para obtener un control de la enfermedad<sup>14,18</sup>.

El **Tercer Consenso Nacional de Acromegalia** establece las siguientes definiciones para la respuesta bioquímica al tratamiento con análogos de somatostatina<sup>19,2</sup>:

- **Una respuesta completa** al tratamiento se define como una reducción de los niveles de GH por debajo de 1 µg/L y de los niveles de IGF-1 por debajo de 1.2 del límite superior de la normalidad.
- **Una respuesta parcial** al tratamiento se define como una disminución de más del 50% en los niveles basales de GH y/o IGF-1. Aunque no se alcanza una cura completa, esta respuesta es considerada una reducción significativa en los niveles de GH y puede mejorar los síntomas y reducir el riesgo de complicaciones.

- **Una respuesta discordante** al tratamiento se presenta cuando se alcanza una respuesta completa en uno de los parámetros (GH o IGF-1), pero no en el otro.
- **Una respuesta nula** al tratamiento se define como una ausencia de reducción de los niveles de GH e IGF-1.

Actualmente el tratamiento estándar consiste en aplicar los análogos de la somatostatina en un **intervalo de 4 semanas**<sup>18</sup>.

La **Sociedad de Endocrinología** indica extender el intervalo de dosis cuando los objetivos del tratamiento se logran con dosis bajas de análogos de somatostatina<sup>20,21</sup>.

Se recomienda **ampliar el intervalo de dosificación** de los análogos de somatostatina en pacientes cuyos niveles de GH han disminuido por debajo de 2.5 µg/L y han logrado un control clínico de los síntomas durante 3 meses o más<sup>1,22</sup>.

Estudios clínicos han investigado la eficacia y seguridad de la ampliación del intervalo de dosis en pacientes con acromegalia activa, como el **estudio LEAD** (Lanreotide Extended ATG Duration) que ha demostrado que los efectos terapéuticos se mantienen en pacientes con actividad estable de la enfermedad después de más de 6 meses de tratamiento con octreotide LAR a 10 o 20 mg cada 4 semanas, después de cambiarlos a lanreotide ATG 120 mg con un intervalo de dosificación extendido a 6 u 8 semanas. Además, se observó que la ampliación del intervalo de dosificación mejoró la adherencia de los pacientes al tratamiento al requerir dosis menos frecuentes y reducir los costos del tratamiento<sup>20,22</sup>.

En el **estudio observacional multicéntrico Lanro**, se encontró que los costos del tratamiento se redujeron al ampliar el intervalo de dosificación a 8 semanas en pacientes que recibieron 120 mg de lanreotide ATG<sup>23,24</sup>.

Es importante realizar **evaluaciones periódicas de los parámetros bioquímicos** del paciente (niveles séricos de GH e IGF-1), así como de las comorbilidades durante el tratamiento con análogos de somatostatina, especialmente cuando se decide ampliar el intervalo de dosificación terapéutica<sup>25</sup>.

Uno de los **predictores de éxito del tratamiento con análogos de somatostatina** es que los tumores presenten una granulación densa de GH en el estudio histopatológico en comparación con los adenomas con poca densidad de gránulos. Por otro lado, se ha observado que los tumores hiperintensos en T2 son menos propensos a responder a los análogos de somatostatina en comparación con otros tipos de tumores<sup>23,26</sup>.

En caso de que el tratamiento médico de primera línea no logre normalizar los niveles de IGF-1, se recomienda agregar una segunda línea de tratamiento, que puede incluir el aumento de la dosis del análogo del receptor de somatostatina y/o la frecuencia de la dosificación. Además, se puede considerar la adición de cabergolina si los niveles de IGF-1 están por debajo de 2.5 veces el límite superior de la normalidad durante la administración de análogos de somatostatina<sup>27</sup>.

En conclusión, el control bioquímico de la prolongación del intervalo de dosis con el uso de análogos de somatostatina en pacientes con acromegalia activa es una estrategia de tratamiento que ha mostrado ser efectiva para reducir los costos del tratamiento, mejorar la adherencia del paciente y mantener el control bioquímico de la enfermedad.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que esta estrategia de tratamiento no es efectiva para todos los pacientes y se debe evaluar cuidadosamente en cada caso individual. Es importante realizar evaluaciones periódicas de los parámetros bioquímicos del paciente y ajustar la terapia según sea necesario para lograr una respuesta óptima al tratamiento.

En resumen, la prolongación del intervalo de dosis con el uso de análogos de somatostatina es una estrategia de tratamiento prometedora que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con acromegalia activa.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La acromegalia es una enfermedad hormonal rara que se produce por la producción excesiva de GH debida a un tumor hipofisiario y que su tratamiento inicial es quirúrgico mediante la extirpación de este mediante un abordaje transesfenoidal y cuando este procedimiento no llega a curar la enfermedad es necesario la administración de análogos de somatostatina para el control de la enfermedad.

El intervalo de dosificación es uno de los factores clave en el tratamiento con análogos de somatostatina, ya que se refiere al tiempo que transcurre entre una y otra aplicación del tratamiento. Actualmente **la mayoría de los pacientes reciben el tratamiento cada 28 días**, pero se ha sugerido que prolongar el intervalo de dosis a 56 días puede ser una opción viable para ciertos pacientes, lo que podría mejorar la calidad de vida y reducir la carga financiera asociada con el tratamiento.

Basado en lo anterior proponemos la siguiente pregunta de investigación

**¿Cuál es la respuesta del tratamiento de acromegalia activa con análogos de somatostatina con intervalos de dosis extendidos?**

## JUSTIFICACIÓN

Se han propuesto modificaciones al intervalo de aplicación de dosis de análogos de somatostatina para mejorar el grado de respuesta en pacientes con acromegalia activa, sin embargo, la información disponible sobre la efectividad de estas modificaciones para el control de la enfermedad es muy pobre.

Actualmente no se cuentan con suficientes datos sobre la respuesta con octreotide LAR con intervalos de dosis extendidos, aplicando los nuevos criterios de control bioquímico de la enfermedad y los disponibles para lanreotide LAR corresponden a estudios de corto seguimiento.

El presente trabajo aporta información importante que permitirá la optimización del tratamiento de estos pacientes, impactando significativamente en su calidad de vida y para el instituto podría significar menores costos de tratamiento al reducir el número de aplicaciones necesarias

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes que reciben análogos de somatostatina para el tratamiento de la acromegalia activa, con intervalos de dosis extendidos, mantienen el control bioquímico de la enfermedad.

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir la respuesta al tratamiento de acromegalia activa con análogos de somatostatina con intervalos de dosis extendidos.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Describir el tipo de respuesta bioquímica, definida como completa, parcial, discordante o nula, ante el prolongamiento del intervalo de dosis de los análogos de somatostatina en pacientes con acromegalia activos, mediante la evaluación de los niveles de GH e IGF-1.
2. Describir en los pacientes:
  - a. Características demográficas (edad, sexo)
  - b. Características antropométricas (peso, talla e índice de masa corporal)
  - c. Tensión arterial
  - d. Duración de la acromegalia e intervalo de dosificación en los pacientes con diagnóstico de acromegalia activa.
3. Describir las características bioquímicas en pacientes con acromegalia activa:
  - a. HbA1c
  - b. niveles séricos de glucosa en ayuno
  - c. colesterol, triglicéridos
  - d. GH
  - e. IGF-1
4. Describir la dosis de análogos de somatostatina que se utilizó al prolongar el intervalo de dosis en pacientes con acromegalia activa.
5. Determinar si el prolongamiento del intervalo de dosis de los análogos de somatostatina reduce el costo financiero asociado con el tratamiento de la acromegalia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño:** Se trata de un estudio de tipo retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo, en donde se seleccionaron pacientes con acromegalia activa con expediente en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

**Universo de estudio:** Pacientes con acromegalia activa atendidos en el servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

**Población de estudio:** Pacientes con acromegalia activa que recibieron tratamiento con análogos de somatostatina y que fueron atendidos en el servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, ISSSTE, durante el periodo comprendido entre el 1º de enero de 2018 a 31 de diciembre de 2022.

**Tiempo de ejecución:** La ejecución del estudio se realizará del mayo a junio de 2023. Se consultarán los expedientes clínicos del servicio de endocrinología del periodo comprendido entre el año 2018 y 2022.

El estudio que se propone es de tipo observacional y no contempla ninguna intervención. Se evaluará el tratamiento de la acromegalia activa con análogos de somatostatina con intervalos extendidos en pacientes atendidos en el servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

### **Criterios de inclusión:**

- Diagnóstico de acromegalia activa confirmado por médico endocrinólogo.
- Mayores a 18 años al momento del diagnóstico de acromegalia.
- Tratamiento con análogos de somatostatina.
- Contar con al menos tres determinaciones de GH e IGF-1 en el expediente clínico.
- Tener al menos 12 meses de tratamiento con análogos de somatostatina.

### **Criterios de exclusión:**

- Embarazo o lactancia.
- Paciente con tratamiento médico-quirúrgico para acromegalia de más de 12 meses iniciado en otro centro hospitalario.

### **Criterios de eliminación:**

- Falta de datos demográficos esenciales como edad y género.
- Historial de tratamiento con análogos de somatostatina incompleto.
- Mediciones de GH e IGF-1 incompletos.

### **Muestreo no probabilístico**

Se realizará un muestreo por conveniencia consecutivo, de acuerdo con los criterios de selección.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra

Para el cálculo de la muestra se utilizará la **fórmula de Cochran** para el tamaño de muestra es:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * (1-p)}{d^2}$$

Donde:

- **n** es el tamaño de muestra necesario
- **Z $\alpha$**  es el valor de la distribución normal estándar correspondiente al nivel de confianza deseado (1.96 para un nivel de confianza del 95%, 2.576 para un nivel de confianza del 99%)
- **p** es la proporción estimada del evento o característica de interés en la población (si no se conoce, se puede utilizar  $p = 0.5$  como valor conservador)
- **d** es el margen de error tolerable (también conocido como precisión) tomando el 20%.

Entonces:

$$n = (1.96^2 * 0.5 * (1-0.5)) / 0.2^2$$

Utilizando la fórmula proporcionada, realizamos los cálculos despejando los valores:

$$n = (3.8416 * 0.5 * 0.5) / 0.04$$

$$n = (1.9208 * 0.5) / 0.04$$

$$n = 0.9604 / 0.04$$

$$n \approx 24.01$$

El resultado es de aproximadamente **24 pacientes con diagnóstico de acromegalia activa**, que se encuentran recibiendo tratamiento farmacológico con análogos de la somatostatina y que fueron diagnosticados y tratados durante los últimos 5 años (2018-2022) en el Centro Médico Nacional "20 de noviembre" ISSSTE.

**Descripción operacional de las variables**

<b>Nombre de la Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo Variable</b>	<b>Unidad de medida</b>
Edad	La edad de los pacientes.	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	El género de los pacientes.	Cualitativa dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Tensión Arterial	La presión sanguínea de los pacientes.	Cuantitativa continua	mmHg (milímetros de mercurio)
Hemoglobina Glucosilada (HbA1c)	Una medida del nivel promedio de glucosa en sangre durante los últimos 2-3 meses.	Cuantitativa continua	%
Niveles Séricos de Glucosa en Ayuno	Niveles de glucosa en la sangre después de un ayuno nocturno de 8 horas.	Cuantitativa continua	mg/dL (miligramos por decilitro)
Colesterol	Una medida de la concentración de colesterol en la sangre.	Cuantitativa continua	mg/dL (miligramos por decilitro)
Triglicéridos	Una medida de la concentración de triglicéridos en la sangre.	Cuantitativa continua	mg/dL (miligramos por decilitro)
Tamaño del tumor	El tamaño del tumor en pacientes con acromegalia.	Cuantitativa continua	mm (milímetros)
Niveles de GH	Concentración de la hormona del crecimiento en la sangre.	Cuantitativa continua	µg/L
Niveles de IGF-1	Concentración de IGF-1 en sangre	Cuantitativa continua	ng/mL
Duración de la acromegalia	El tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con análogos de somatostatina.	Cuantitativa discreta	Meses
Intervalo de dosificación	El tiempo entre cada dosis de análogos de somatostatina.	Cuantitativa discreta	Semanas

Índice de masa corporal	El índice de masa corporal (IMC) es una medida utilizada para evaluar la relación entre el peso y la altura de una persona, y así estimar si el peso es adecuado según la estatura.	Variable cuantitativa continua	kg/m <sup>2</sup> (kilogramos por metro cuadrado)
Peso	Fuerza con la que la tierra atrae un cuerpo por acción de la gravedad. Medida de esta propiedad de los cuerpos.	Variable cuantitativa continua	Kilogramos (kg)
Talla	La talla de una persona es la distancia vertical desde el suelo hasta la parte más alta de la cabeza cuando está de pie en posición erguida.	Variable cuantitativa continua	Metros (m)
Respuesta al Tratamiento completa	GH menor a 1 µg/L e IGF-1 menor a 1.2 del límite superior de la normalidad	Variable dicotómica	1.- Sí 2.- No
Respuesta al tratamiento parcial	Disminución de más del 50% de los niveles basales de GH y/o IGF-1	Variable dicotómica	1.- Sí 2.- No
Respuesta al Tratamiento discordante	GH menor a 1 µg/L e IGF-1 mayor a 1.2 del límite superior de la normalidad o GH mayor a 1 µg/L e IGF-1 menor a 1.2 del límite superior de la normalidad	Variable dicotómica	1.- Sí 2.- No
Respuesta al tratamiento Nula	No hay reducción de los niveles de GH e IGF-1	Variable dicotómica	1.- Sí 2.- No
Costo anual del tratamiento con octreotide	Costo anual en pesos mexicanos (mxn) del tratamiento empleado en un paciente con acromegalia activa, contemplando el número de aplicaciones de dosis por año, según el intervalo de dosis extendida.	Cuantitativa continua	Pesos mexicanos

Costo anual del tratamiento con lanreotide	Costo anual en pesos mexicanos (mxn) del tratamiento empleado en un paciente con acromegalia activa, contemplando el número de aplicaciones de dosis por año, según el intervalo de dosis extendida.	Cuantitativa continua	Pesos mexicanos
Diabetes	Número de pacientes que tenían el diagnóstico previo de diabetes	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Hipertensión	Número de pacientes que tenían el diagnóstico previo de hipertensión	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Radioterapia	Aquellos pacientes que recibieron radioterapia para lograr el control de la acromegalia	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Cabergolina	Aquellos pacientes que recibieron cabergolina para lograr el control de la acromegalia	Cualitativa dicotómica	1. Si 2.No

**Técnicas y procedimientos a emplear.**

Con la aprobación del protocolo por el Comité de Bioseguridad, Ética e Investigación institucional, el Investigador responsable realizará una revisión de expedientes clínicos y electrónicos de pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” que cumplan con los criterios de selección.

**Procedimientos**

Se identificaron y seleccionaron a través del expediente electrónico los pacientes con diagnóstico de acromegalia atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del periodo del 2018 a 2022, que cumplieran con los criterios de selección.

Se recabó de manera inicial la siguiente información a través de un instrumento de recolección de datos:

- Variables: edad, sexo, tensión arterial, índice de masa corporal, peso, talla, HbA1c, glucosa sérica, colesterol, triglicéridos, GH, IGF-1 -tamaño del tumor al diagnóstico y posquirúrgico.
- Datos sobre el diagnóstico de acromegalia: meses del inicio del padecimiento, cuadro clínico y fecha de diagnóstico.

Es importante describir el procedimiento que se realizó en todo paciente del Centro Médico Nacional 20 de noviembre diagnosticado con acromegalia activa que acudió a consulta de primera vez al servicio de endocrinología y que fueron tratados con el uso de análogos de somatostatina.

El procedimiento fue el siguiente:

***Todo paciente valorado por primera vez y que se confirmó el diagnóstico de acromegalia activa, se iniciaba un régimen estándar de tratamiento con un análogo de somatostatina, el cual se administró de manera inicial en un intervalo de cuatro semanas y de manera simultánea se realizaron seguimientos con determinaciones séricas de GH e IGF-1.***

***Al cabo de 12 semanas, es decir, tras tres aplicaciones del análogo de somatostatina, se evaluó el control bioquímico de cada paciente. Si se demostró que el paciente tenía una respuesta completa, se extendió dos semanas más el intervalo de aplicación del análogo de somatostatina (en caso de que el intervalo actual fuese de cuatro semanas, se ampliaba a 6 semanas, y si ya se encontraba en un intervalo de 6 semanas, se prolongaba a 8 semanas, de 8 semanas a 10 semanas y de 10 semanas a 12 semanas, en caso contrario se mantenía el último intervalo de administración donde se obtuvo un control bioquímico).***

#### **Procesamiento y análisis estadístico.**

Se utilizará el sistema SPSS en su versión 24 para el procesamiento y análisis de datos. Las características demográficas durante el periodo basal serán reportadas usando estadística descriptiva. Las variables cualitativas se reportaron en frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se calcularon las medidas de tendencia central: media, mediana y moda, así como también su medida de dispersión la desviación estándar (DE).

Para evaluar las diferencias en las respuestas de los pacientes a lo largo de los distintos intervalos, se llevaron a cabo análisis descriptivos detallados. Se calcularon frecuencias y porcentajes para cada tipo de respuesta (completa, parcial, discordante o nula) en cada intervalo de tiempo. Además, se presentaron gráficos y tablas que mostraron la distribución de las respuestas a lo largo de los intervalos.

El costo anual en relación con la extensión del intervalo de tratamiento se describió comparando las medias de los costos en los diferentes intervalos.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este trabajo será evaluado por el Comité de Investigación y Ética del Centro Médico Nacional 20 de noviembre. Y ha sido analizado y diseñado para cumplir y respetar los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la

ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

La confidencialidad de los registros de cada paciente será resguardada al utilizar para su registro en la base de datos un número de folio no identificable codificado para cada paciente en archivo Excel encriptado y con acceso al mismo solo por los investigadores responsables. Ningún dato identificable del paciente será publicado.

## RESULTADOS

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

La determinación del tamaño de la muestra en esta investigación se llevó a cabo de manera meticulosa y precisa. Durante el **mes de abril del 2023**, se realizó una revisión exhaustiva de los expedientes médicos de los pacientes diagnosticados con **acromegalia activa**, utilizando para ello **el Sistema Integrado de Atención Hospitalaria (SIAH)**.

El SIAH, como herramienta electrónica de gestión de expedientes médicos, permitió un acceso eficiente, sistemático y detallado a la información relevante de los pacientes. Este uso de la tecnología no solo optimizó el tiempo de revisión y selección de los expedientes, sino que también contribuyó a mejorar la precisión y la fiabilidad de los datos recogidos.

A lo largo del **mes de abril 2023**, se recolectó la muestra y se implementaron los criterios de inclusión para seleccionar los expedientes que serían objeto de estudio. Dichos criterios establecidos con anterioridad aseguraron que todos los pacientes integrantes de la muestra compartiesen atributos fundamentales, contribuyendo así a la validez y fiabilidad de los resultados obtenidos.

En total, se identificaron **177 pacientes** en el **periodo comprendido entre el año 2018 y 2022** diagnosticados con **acromegalia activa en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre**, sin embargo, **únicamente 44** cumplieron con los criterios de inclusión establecidos (fueron excluidos 98 y se eliminaron 35).

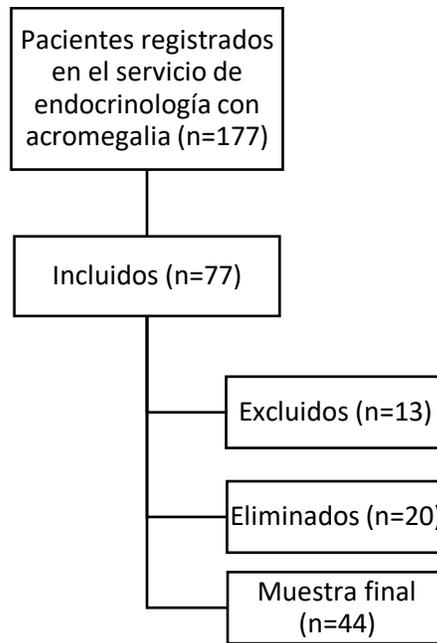


Figura 1. Diagrama de CONSORT sobre el proceso de selección de pacientes

Cada expediente electrónico fue evaluado exhaustivamente, ofreciendo un conjunto de datos detallado e integral para el análisis de la investigación.

## ANALISIS ESTADISTICO

En el transcurso de nuestro estudio, se examinó un total de **44 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de acromegalia activa en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”** donde se recopilaron una serie de valores demográficos y antropométricos significativos.

A pesar del tamaño muestral calculado, se buscó revisar la mayor cantidad de expedientes disponibles, es por ello que se obtuvo una mayor cantidad de expedientes que el tamaño de muestra calculado.

Dentro de los **datos demográficos** recabados, se incluyeron variables como la edad y el sexo de los individuos. Asimismo, las **medidas antropométricas** que comprendieron el peso (kg), la talla (metros) y el índice de masa corporal (IMC) (**Tabla 1**).

En la muestra seleccionada de **44 pacientes**, se realizó un análisis detallado de su **edad**. Los resultados indicaron una **edad media de 60.43 años** con una **desviación estándar de 11.74 años**, con una **mediana de 62 años**. Se determinó que **el sexo masculino** representó el **27.27% del total**, mientras que las **mujeres** constituían alrededor del **72.73%** de la muestra.

En cuanto a el **índice de masa corporal (IMC)**, expresado en **kg/m<sup>2</sup>**, mostró los siguientes resultados: una **media de 29.49 kg/m<sup>2</sup>**, una **mediana de 29.80 kg/m<sup>2</sup>**, y una **desviación estándar de 4.99 kg/m<sup>2</sup>**.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes con acromegalia**

Variable	n = 44
<b>Sexo (No. y %)<sup>a</sup></b>	
<b>Masculino</b>	13 (27.7%)
<b>Femenino</b>	31 (66%)
<b>Edad (años)<sup>b</sup></b>	62 (33-83)
<b>Peso (kg)<sup>b</sup></b>	72.5 (45-112.6)
<b>Talla 1.59 (m)<sup>b</sup></b>	1.59 (1.46-1.77)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)<sup>c</sup></b>	29.49 ± 4.99
<b>Comorbilidades<sup>a</sup></b>	
<b>Diabetes</b>	18 (40.91%)
<b>Hipertensión</b>	19 (43.18%)
<b>GH basal (ng/ml)<sup>c</sup></b>	9.85 ± 11.8
<b>IGF-1 basal (ng/ml)<sup>c</sup></b>	716.5 ± 827.2
<b>Hemoglobina glucosilada (%)<sup>c</sup></b>	6.18 ± 0.94
<b>Colesterol total (mg/dl)<sup>c</sup></b>	180.64 ± 37.48
<b>Triglicéridos (mg/dl)<sup>c</sup></b>	166.77 ± 86.65
<b>Otros tratamientos<sup>a</sup></b>	
<b>Radioterapia</b>	29 (65.91%)
<b>Cabergolina</b>	21 (47.73%)

**Abreviaturas:** IMC (índice de masa corporal), GH (hormona del crecimiento), IGF-1 (factor de crecimiento insulinoide tipo 1). <sup>a</sup>Los valores son presentados en frecuencias y porcentajes. <sup>b</sup>Los valores son presentados en mediana y rango. <sup>c</sup>Los valores son presentados en media y desviación estándar.

Posteriormente, se realizó un análisis de las **características bioquímicas basales** en pacientes con diagnóstico de acromegalia activa. **Los parámetros bioquímicos evaluados incluyeron la hemoglobina glucosilada (HbA1c), los niveles séricos de glucosa en ayuno, colesterol, triglicéridos, la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1).**

Los **resultados basales de la hemoglobina glucosilada (HbA1c)** mostraron una media de **6.18**. Los valores basales obtenidos para la **glucosa en ayuno, medida en mg/dL**, en la muestra de pacientes analizada mostraron una **media de 103.55 mg/dL**, una **mediana de 99.50 mg/dL**, una **moda de 97.00 mg/dL**, y una **desviación estándar de 24.08 mg/dL**.

En relación con el **colesterol total basal**, medido en mg/dL, en la muestra de estudio se registró una **media de 180.64 mg/dL**, una **mediana de 190.50 mg/dL** y una **desviación estándar de 37.48 mg/dL**.

En lo que respecta a los **triglicéridos**, los valores basales en mg/dL, en los pacientes estudiados presentaron una **media de 166.77 mg/dL**, una **mediana de 145.00 mg/dL**, una **moda de 144.00 mg/dL**, y una **desviación estándar de 86.65 mg/dL**. Estas cifras ofrecen un vistazo inicial a los niveles de triglicéridos en los pacientes con acromegalia activa que se evaluaron en nuestro estudio. En cuanto a la **Hormona del Crecimiento (GH) basal**, los niveles medidos en ng/mL en los pacientes del estudio arrojaron una **media de 9.85 ng/mL**, una **mediana de 3.75 ng/mL**, una **moda de 37.1 ng/mL**, y una **desviación estándar de 11.81 ng/mL**. Esta información ofrece una visión inicial de los niveles de GH basal en los pacientes con acromegalia activa que participaron en nuestra investigación.

Con respecto al **Factor de Crecimiento Insulínico tipo 1 (IGF-1) basal**, los niveles detectados en ng/mL en los pacientes del estudio reflejaron una **media de 716.53 ng/mL**, una **mediana de 474.50 ng/mL**, una **moda de 410 ng/mL**, y una **desviación estándar de 827.20 ng/mL**.

De la muestra total de **44 pacientes estudiados**, se encontró que **42 de ellos se encontraban recibiendo un tratamiento octreotide**, lo que representa el **95.45%** de la muestra. Mientras que, solo 2 pacientes, equivalentes al **4.55%** de la muestra estudiada, **se encontraban bajo un régimen de lanreotide**. Esto destaca el predominio del uso del octreotide como tratamiento ya establecido sobre el lanreotide en los pacientes con diagnóstico de acromegalia activa valorados por primera vez en el servicio de endocrinología del centro médico nacional 20 de noviembre.

También se identificó que **19 pacientes** de los 44 equivalente al **43.18%**, requirieron usar **cabergolina** como parte de su tratamiento para el control bioquímico de la acromegalia. En contraste, 25 pacientes, correspondientes al **56.82% del total**, **no usaron cabergolina** como parte del tratamiento.

Para evaluar los resultados después de **4 semanas** de tratamiento, se categorizaron las respuestas en cuatro tipos: completa, parcial, discordante y nula. Los pacientes que se encontraron, bajo un **régimen de tratamiento en un intervalo de 4 semanas**, fueron un total de **44 pacientes** los cuales presentaron las siguientes respuestas bioquímicas al tratamiento: El **38.6% (17 pacientes)** de la muestra presentó una **respuesta completa** al tratamiento, el **15.9% (7 pacientes)** tuvo una **respuesta parcial**, el **31.8% (14 pacientes)** tuvo una **respuesta discordante**, y el **13.6% (6 pacientes)** no tuvo respuesta al tratamiento es decir **respuesta nula**.

En la evaluación de la respuesta al tratamiento en **un intervalo de 6 semanas**, de 17 pacientes evaluados, los resultados se distribuyeron de la siguiente manera: el **82.4% de los pacientes (14 individuos)** demostraron una **"respuesta completa"** al régimen terapéutico. Por otro lado, **2 pacientes, equivalentes al 11.8%** de la muestra, manifestaron una **"respuesta parcial"**. **1 paciente, que representan el 5.9%** de la muestra estudiada, mostraron una **"respuesta discordante"**. Es relevante mencionar que **no se registró ninguna "respuesta nula"** en la muestra durante este período de evaluación.

Para el intervalo de 8 semanas, con 14 pacientes se encontró que el **71.4% de los pacientes (10 pacientes)** tuvieron una **"respuesta completa"**. El **"respuesta parcial"** fue observada en el **21.4% de los pacientes (3 de 14)**. Por otro lado, la **"respuesta discordante"** fue registrada en el

**7.1% de los pacientes (1 de 14).** Cabe mencionar que **no se registraron casos de "respuesta nula"** en este intervalo de tiempo.

Después de examinar los resultados de control bioquímico a las **10 semanas**, en una muestra de 10 pacientes se observó lo siguiente: el **30% de los pacientes (3 de 10)** mostraron una **"respuesta completa"** a la terapia. En tanto, una **"respuesta parcial"** fue evidenciada en el **40% de los pacientes (4 de 10)**. Respecto a **—"respuesta discordante"** se observó **3 pacientes correspondiente al 30%** o **"respuesta nula"** en este período de seguimiento.

De los resultados obtenidos del **control bioquímico a las 12 semanas**, aunque solo 3 pacientes de la muestra total de 44 pacientes, **todos manifestaron una "respuesta completa" al tratamiento**. Es evidente que, al incrementar el intervalo de aplicación de los análogos de somatostatina, se observa una tendencia al alza en la proporción de pacientes que alcanzan una respuesta completa. Con relación a las respuestas nulas al tratamiento solo se detectaron en el intervalo más corto de 4 semanas. Estos hallazgos insinúan que la duración del tratamiento con análogos de somatostatina podría ser un factor determinante en su eficacia.

<b>Tabla 2.</b> Respuesta bioquímica al tratamiento con uso de análogos de somatostatina en los intervalos de tratamiento de 4,6,8,10 y 12 semanas.					
<b>Intervalo de semanas</b>	<b>Total de pacientes</b>	<b>Respuesta completa</b>	<b>Respuesta parcial</b>	<b>Respuesta discordante</b>	<b>Respuesta nula</b>
4	44	17 (38.6%)	7 (15.9%)	14(31.8%)	6 (13.6%)
6	17	14 (82.4%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)	0
8	14	10 (71.4%)	3 (21.4%)	1 (7.1%)	0
10	10	3 (30%)	4 (40%)	3 (30%)	0
12	3	3 (100%)	0	0	0

El **octreotide de 20 mg** tiene un costo unitario de **13,283.85 mxn**, para el sector público en México<sup>30</sup>.

Para entender mejor el impacto económico del tratamiento con octreotide a lo largo del año, es crucial considerar el régimen de dosificación de los pacientes. Es importante mencionar que todos los pacientes recibieron, como protocolo inicial, 3 dosis administradas en intervalos de 4 semanas, lo que representa un **gasto inicial de 39,851.55 mxn**.

Sin embargo, la extensión del intervalo entre dosis, basada en la respuesta bioquímica de los pacientes, influyó significativamente en el costo total anual del tratamiento. El desglose de estos costos, dependiendo del intervalo de aplicación, se encuentra presentado en la **Tabla 3**.

<b>Tabla 3. Cálculo de Costo Anual de Dosis de Octreotide según Rango de Aplicación</b>			
<b>Rango de Aplicación (semanas)</b>	<b>Dosis Anuales</b>	<b>Desglose de Dosis</b>	<b>Costo Anual en mantenimiento (mxn)*</b>
4	13	13 dosis cada 4 semanas	\$ 172,690.05
6	9	3 dosis cada 4 semanas + 6 dosis cada 6 semanas	\$ 115,126.70
8	8	3 dosis cada 4 semanas + 1 dosis cada 6 semanas + 4 dosis cada 8 semanas	\$ 86,345.03

10	7	3 dosis cada 4 semanas + 1 dosis cada 6 semanas + 1 dosis cada 8 semanas + 2 dosis cada 10 semanas	\$ 69,076.02
12	7	3 dosis cada 4 semanas + 1 dosis cada 6 semanas + 1 dosis cada 8 semanas + 1 dosis cada 10 semanas + 1 dosis cada 12 semanas	\$ 57,563.35

\* Representa el costo total anual cuando el paciente se mantuvo en el intervalo de dosis especificado.

## DISCUSIÓN

El presente estudio arroja información sobre la eficacia derivada de la extensión en los intervalos de administración de análogos de somatostatina. Esto se alinea con investigaciones previas; por ejemplo, en el trabajo de Shlomo Melmed, donde se amplió el intervalo de tratamiento con Lantreotide (Lan-Autogel) un análogo de somatostatina en 108 pacientes, valorándose hasta 52 semanas de la aplicación se logró un efectivo control de los niveles de GH e IGF-1<sup>28</sup>.

Por otro lado, Annamaria Colao ha señalado que incrementar la dosis de Octreotide-LAR a 40 mg cada 8 semanas puede ser una estrategia más eficiente para disminuir los niveles hormonales y reducir el tamaño tumoral en determinados pacientes. Esta estrategia parece ser particularmente beneficiosa en pacientes jóvenes con tumores de mayor tamaño. Así, la dosificación ajustada a 40 mg cada 28 días podría representar una alternativa óptima para aquellos pacientes que muestran resistencia a dosis inferiores del fármaco<sup>29</sup>.

Tras analizar los datos de nuestro estudio, de los 44 pacientes seleccionados, notamos un claro predominio femenino, representando el 72.73% del total. La edad media de los participantes fue de 62 años. Sin embargo, la amplia dispersión en las edades, evidenciada por una desviación estándar de 11.74 años, suscita preguntas acerca de cómo la edad puede influir en la manifestación clínica y la eficacia del tratamiento para la acromegalia activa. Aunque diversos estudios describen una edad media entre 50 y 60 años para esta condición, nuestra muestra parece tener una edad promedio ligeramente superior.

La información presentada en cuanto a la valiosa perspectiva sobre la distribución del peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC) en la muestra de pacientes estudiados. En cuanto a la distribución del peso y la talla, los valores medios, medianas y modas brindan un resumen general de estas características entre la muestra de pacientes. Aunque es fundamental tomar en cuenta la desviación estándar, que en el caso del peso es de 15.13 kg, lo que indica una significativa variabilidad en comparación con la media de 75.79 kg. Esta misma variabilidad se aprecia, aunque en menor grado, en la talla de los pacientes. Este nivel de variabilidad podría deberse a factores tales como edad, sexo y genética, y sería útil indagar más sobre cómo estos factores influyen en el peso y la talla de los pacientes.

Al considerar el índice de masa corporal (IMC), es relevante mencionar que el promedio en la muestra se ubica en el rango de sobrepeso, conforme a las categorías establecidas por la Organización Mundial de la Salud.

Analizando las características bioquímicas basales en pacientes con diagnóstico de acromegalia activa ofrece una visión profunda sobre el estado general de salud de estos individuos y podría proporcionar indicaciones valiosas sobre el manejo y pronóstico de la enfermedad. Se estudiaron múltiples parámetros, incluyendo la hemoglobina glucosilada (HbA1c), los niveles séricos de glucosa en ayuno, colesterol, triglicéridos, la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1).

La HbA1c, que proporciona una evaluación del control glucémico a largo plazo, se encontró con una media de 6.18%. Esto podría estar relacionado con la acromegalia, ya que esta condición puede provocar resistencia a la insulina y, por tanto, un mal control glucémico. Cabe resaltar que 40.91% de la muestra eran pacientes diabéticos y 43.18% hipertensos lo cual corresponde con el resto de la bibliografía estas comorbilidades son frecuente encontrarlas en pacientes con acromegalia.

La media de glucosa en ayuno fue de 103.55 mg/dL, que está por encima del rango normal de 70 a 100 mg/dL, lo cual es concordante la bibliografía revisada acerca de los pacientes con acromegalia activa.

Los niveles medios de colesterol total y triglicéridos fueron de 180.64 mg/dL y 166.77 mg/dL, respectivamente. Estos valores, particularmente para los triglicéridos, están en el límite superior o por encima de lo que se considera normal, lo que podría indicar un perfil lipídico alterado y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

Los niveles de GH y de IGF-1 fueron notablemente altos, con una media de 9.85 ng/mL y 716.53 ng/mL, respectivamente. Esto es esperable, ya que la acromegalia es causada por un exceso de GH, que a su vez causa un incremento en los niveles de IGF-1.

El análisis de los regímenes de tratamiento entre los 44 pacientes con acromegalia activa reveló una predominancia del uso de octreotide, con el 95.45% (42 pacientes) bajo este medicamento. Solo el 4.55% (2 pacientes) se encontraban bajo tratamiento con Lanreotide. Estos datos podrían reflejar una preferencia o mayor familiaridad de los clínicos con el octreotide en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Respecto al resto de estudios encontrados el lanreotide es el análogo de somatostatina más empleado para prolongación de intervalo de dosis extendida, solo un estudio de Turner et al evaluó el uso de octreotide comprobando que es seguro su uso al extender el intervalo de administración.

Además, se observó que cerca de la mitad de los pacientes, el 43.18% (19 pacientes) ya estaban utilizando cabergolina como parte de su tratamiento. La cabergolina es un agonista de la dopamina que se ha demostrado que reduce los niveles de hormona del crecimiento y mejora los síntomas de la acromegalia en algunos pacientes, y se puede utilizar solo o en combinación con los análogos de la somatostatina. El hecho de que más de la mitad de los pacientes (56.82%, 25 pacientes) no estuvieran utilizando cabergolina sugiere que podría haber margen para optimizar aún más el tratamiento en este grupo de pacientes.

En este estudio el 65.91% de los pacientes requirieron emplear radioterapia. La radioterapia es un tratamiento efectivo para lograr el control de la acromegalia, sin embargo, el control se logra tras 5 a 10 años de iniciar el tratamiento por ello se acompaña de usar análogos de somatostatina.

Durante el intervalo de 4 semanas, de 44 pacientes, el 38.6% (17 pacientes) manifestó una respuesta completa, el 15.9% (7 pacientes) exhibió una respuesta parcial, el 38.8% (14 pacientes) mostró una respuesta discordante, y el 13.6% (6 pacientes) no tuvo ninguna respuesta al tratamiento. En el intervalo de 6 semanas, de 17 pacientes evaluados, el 82.4% alcanzó una respuesta completa, el 11.8% tuvo una respuesta parcial y el 5.9% presentó una respuesta discordante, con la notable ausencia de respuestas nulas. Para el intervalo de 8 semanas, con 14 pacientes, el 71.4% logró una respuesta completa, el 21.4% una respuesta parcial y el 7.1% una respuesta discordante. Al aumentar el intervalo a 10 semanas en una muestra de 10 pacientes, se observó un destacado 30% con respuesta completa, solo el 40% presentó respuestas parciales y discordantes 30%. Notablemente, en el intervalo de 12 semanas, aunque la muestra fue de tan solo 3 pacientes, todos manifestaron una respuesta completa al tratamiento, sin presencia de respuestas parciales, discordantes o nulas.

Aquellos que no lograban tener una respuesta bioquímica completa en el tratamiento con uso de análogos de somatostatina tenían que continuar con el mismo esquema e intervalo de tratamiento,

hasta lograr una respuesta completa, o si empeoraba esta respuesta se regresaba al intervalo extendido usado previamente.

Diversos estudios han evaluado la prolongación del intervalo de aplicación sin embargo en todos ellos se han aplicado los criterios de respuesta bioquímica en control con GH < 2.5 µg/l e IGF normalizado, sin embargo, en este estudio se ocuparon los criterios actuales considerando una GH <1 µg/l e IGF normalizado.

La ampliación del intervalo de dosis de análogos de somatostatina se presenta como una decisión clínica trascendental por múltiples motivos. Primero, al igual que con una amplia variedad de medicamentos, **el uso constante y frecuente de análogos de somatostatina puede llevar a efectos adversos**, entre los cuales destacan síntomas gastrointestinales como náuseas, dolor abdominal y diarrea, y problemas hepáticos manifestados en elevaciones de las enzimas hepáticas. **La disminución en la frecuencia de dosificación podría mitigar la incidencia o gravedad de estos síntomas, potenciando así la calidad de vida del paciente.** Segundo, un intervalo dosificador más extendido podría fomentar un **mayor apego al tratamiento**, debido a que los pacientes tendrían que enfrentar una menor frecuencia de administración del medicamento, simplificando su rutina y reforzando su compromiso con el tratamiento.

Finalmente, el análisis de costos de los diferentes intervalos de tratamiento revela una tendencia evidente: los costos anuales decrecen conforme se extiende el intervalo de tratamiento. Es notable cómo el costo promedio disminuye desde \$172,690.05 MXN para un intervalo de 4 semanas hasta \$57,563.3 MXN para uno de 12 semanas. Esta adaptación representa una reducción del 66.68% en el costo anual del tratamiento con octreotide.

A continuación, se comentarán las fortalezas y limitaciones que tuvo nuestro estudio.

#### **Fortalezas:**

En México no se ha realizado un estudio donde se describa el mantenimiento de la respuesta completa en pacientes con acromegalia activa.

#### **Limitaciones:**

- Tamaño de la Muestra en Intervalos Largos: Especialmente en el intervalo de 12 semanas, donde solo se evaluaron 3 pacientes. Estos resultados, aunque prometedores, deben ser interpretados con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra.
- Falta de Grupo Control
- Estudio unicéntrico. Al solo haber incluido pacientes de un único centro médico, los resultados podrían no ser generalizables a una población más amplia.
- Datos Basados en Expedientes Médicos: Depender únicamente de los expedientes médicos puede llevar a posibles errores o imprecisiones en la data.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio subraya la eficacia del uso de análogos de somatostatina en intervalos extendidos, ya sea como primera o segunda línea de tratamiento para la acromegalia activa.

En nuestro estudio, el análogo de somatostatina más frecuentemente utilizado fue el octreotide. Este hallazgo contrasta con la mayoría de la literatura existente, donde el lanreotide ha sido el tratamiento preferido para extender el intervalo de administración de análogos de somatostatina. Tras analizar nuestros hallazgos, podemos concluir que la extensión en el intervalo de tiempo del tratamiento con octreotide podría ser efectiva para aquellos pacientes que son candidatos para prolongar su período de terapia. Si bien la mayoría de las investigaciones y literatura existente se centran en el uso extendido del lanreotide, nuestros resultados al emplear octreotide sugieren que este fármaco podría ser considerado una alternativa viable y efectiva para estos pacientes.

Es importante destacar que este es el único estudio hasta la fecha en el que se han aplicado los nuevos criterios de control bioquímico en la acromegalia. En lugar del anterior umbral de GH  $\leq 2.5$   $\mu\text{g/l}$  e IGF normalizado, hemos considerado una respuesta completa al tratamiento como una GH  $< 1$   $\mu\text{g/l}$  e IGF1 normalizado para la edad y el sexo del paciente. Creemos que este enfoque más riguroso proporciona una imagen más precisa del impacto real del tratamiento en los pacientes con acromegalia.

Estos hallazgos tienen el potencial de mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes con acromegalia y abrir nuevos caminos para la investigación futura en este campo.

## PERSPECTIVAS

Las perspectivas futuras del uso de análogos de la somatostatina en intervalos extendidos parecen ser prometedoras. Aquí se detallan algunas posibles direcciones para la investigación y la práctica clínica:

**Personalización del tratamiento:** En vista de los resultados prometedores obtenidos al seleccionar cuidadosamente a los pacientes para el tratamiento con análogos de somatostatina a intervalos extendidos, se espera que en el futuro haya un mayor énfasis en la personalización del tratamiento. Esto puede implicar un mayor uso de pruebas diagnósticas avanzadas para identificar a aquellos pacientes que probablemente se beneficiarán más del tratamiento en intervalos extendidos.

**Estudios de comparación de tratamientos:** Aunque este estudio encontró que el octreotide fue eficaz en el tratamiento de la acromegalia activa, todavía hay una necesidad de realizar estudios comparativos entre los diferentes análogos de la somatostatina. Esto ayudará a establecer si existen diferencias significativas en la eficacia o en los efectos secundarios entre los diferentes análogos en relación a uso del tratamiento en intervalos extendidos.

**Desarrollo de nuevos análogos:** Si bien los análogos de la somatostatina actuales han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la acromegalia, todavía existe un gran potencial para el desarrollo de nuevos análogos que puedan ser aún más eficaces o que puedan ofrecer menos efectos secundarios.

**Investigación en el impacto en la calidad de vida:** Las futuras investigaciones podrían también centrarse en estudiar el impacto de los análogos de somatostatina en intervalos extendidos en la

calidad de vida de los pacientes. Esto incluiría no solo el control de los síntomas de la acromegalia, sino también el impacto en la vida diaria del paciente, incluyendo factores como el bienestar psicológico y la capacidad para realizar actividades diarias.

**Estrategias de optimización de costos:** Con el costo de la atención médica siendo una preocupación creciente, las futuras investigaciones también podrían centrarse en estrategias para optimizar el costo de los análogos de somatostatina. Esto podría incluir la identificación de estrategias de dosificación que minimicen el costo sin comprometer la eficacia.

**Realizar estudios clínicos aleatorizados:** para valorar el tipo de respuesta bioquímica en el control de la acromegalia activa con uso de octreotide en los diferentes intervalos de administración

En conjunto, estas perspectivas apuntan a un futuro en el que los análogos de la somatostatina en intervalos extendidos jueguen un papel cada vez más importante en el tratamiento de la acromegalia, lo que a su vez tendrá un impacto positivo en la vida de los pacientes con esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. National Organization for Rare Disorders (NORD). (2021). Acromegaly. <https://rarediseases.org/rare-diseases/acromegaly/>
2. Giustina, A., Mazziotti, G., & Cannavò, S. (2014). Current concepts and management of acromegaly. *Journal of Endocrinological Investigation*, 37(1), 31-39. <https://doi.org/10.1007/BF03346559>
3. Bernabeu, I., Cámara, R., Marazuela, M., & Puig-Domingo, M. (2014). Documento de expertos sobre el manejo de la acromegalia. *Endocrinología y Nutrición*, 65(8):428-437
4. Chin, S. O., Ku, C. R., Kim, B. J., Kim, S. W., Park, K. H., Song, K. H., ... & Kim, C. H. (2019). Medical treatment with somatostatin analogues in acromegaly: Position statement. *Endocrinology and Metabolism*, 33(2), 185-198. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.185>
5. Gatto, F., Barbieri, F., Ciresi, A., Giuffrida, R., Giunta, F., Gullo, D., Cannavò, S. (2021). Long-acting somatostatin analogs in acromegaly: an update on clinical use and effectiveness. *Pituitary*, 24(1), 116-128. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01109-6>
6. Somri, M., Yaron, M., & Segev-Becker, A. (2021). Prolonged-Interval Dosing of Long-Acting Somatostatin Analogues in Patients with Acromegaly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and Metabolic Research*, 53(7), 458.
7. Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., Lombardi, G. (1998). Systematic review: efficacy and safety of somatostatin analogs in the treatment of acromegaly. *Annals of Internal Medicine*, 128(10), 922-932. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-10-199805150-00008>
8. Jenkins, P. J., Akker, S., Chew, S. L., Besser, G. M., Monson, J. P., & Grossman, A. B. (2000). Optimal dosage interval for depot somatostatin analogue therapy in acromegaly requires individual titration. *Clinical Endocrinology*, 58(2), 169-174. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01714.x>

9. Turner, H. E., Thornton-Jones, V. A., & Wass, J. A. H. (2004). Systematic dose-extension of octreotide LAR: the importance of individual tailoring of treatment in patients with acromegaly. *Clinical endocrinology*, 61, 224–231. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02084.x
10. Abrams, P., Alexopoulou, O., Abs, R., Maiter, D., & Verhelst, J. (2008). Optimization and cost management of lanreotide-Autogel therapy in acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, 159(1), 17-25. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0366>
11. Chanson, P., Borson-Chazot, F., Kuhn, J. M., Blumberg, J., Maisonobe, P., Delemer, B., & Lanreotide Acromegaly Study Group. (2008). Control of IGF-I levels with titrated dosing of lanreotide Autogel over 48 weeks in patients with acromegaly. *Clinical Endocrinology*, 68(2), 292-299. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03052.x>
12. Assaad, F., Salma, A., & Mrad, M. (2019). GH-Producing Pituitary Adenoma: The Current Criteria of Biochemical Cure. *Journal of pituitary research*, 1(1), 1-8.
13. Colao, A., Auriemma, R. S., Reboa, A., Galdiero, M., Resmini, E., Minuto, F., ... & Ferone, D. (2009). Significant tumour shrinkage after 12 months of lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-line in acromegaly. *Clinical Endocrinology*, 71(2), 237-245. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03448.x>
14. Gadelha, M. R., & Bronstein, M. D. (2019). Br bioquímico e farmacológico do tratamento da acromegalia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 63(1), 70-79. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000119>
15. Cordido, F., García Arnés, J. A., Marazuela Aspiroz, M., Torres Vela, E., & Neuroendocrinology Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. (2013). Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocrinología y Nutrición*, 57(1), 60(8):457.e1-e457.e15 doi: 10.1016/j.endonu.2009.10.006
16. Dal, J., Klose, M., Heck, A., Andersen, M., Kistorp, C., Nielsen, E. H., Bollerslev, J., Feldt-Rasmussen, U., & Jørgensen, J. O. L. (2018). Targeting either GH or IGF-I during somatostatin analogue treatment in patients with acromegaly: A randomized multicentre study. *European Journal of Endocrinology*, 179(5), 269-282. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0194>
17. Colao, A., Pivonello, R., Auriemma, R. S., Galdiero, M., Savastano, S., & Lombardi, G. (2007). Beneficial effect of dose escalation of Octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *European Journal of Endocrinology*, 154(1), 91-97.
18. Gadelha, M. R., Bronstein, M. D., Brue, T., Coculescu, M., Fleseriu, M., Guitelman, M., ... & Colao, A. (2014). Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6(4), 287-297. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-6)
19. Gilroy, J. J., & James, R. A. (2016). Optimizing somatostatin analog therapy in acromegaly: Long-acting formulations. *Endocrine Practice*, 22(3), 365-375. <https://doi.org/10.4158/EP151003.RA>
20. Hertfordshire Medicines Management Committee. (2011). Use of Somatostatin Analogues in Adult Patients with Acromegaly: Shared Care Guidelines. Hertfordshire, UK. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02047>
21. Lucas, T., Astorga, R., & Spanish-Portuguese Multicentre Autogel Study Group on Acromegaly. (2006). Efficacy of lanreotide Autogel® administered every 4–8 weeks in patients with acromegaly previously responsive to lanreotide microparticles 30 mg: a phase III trial. *Clinical Endocrinology*, 64(3), 251-258. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02447.x>

22. Melmed, S., Cook, D., Schopohl, J., Goth, M. I., Lam, K. S. L., & Marek, J. (2010). Rapid and sustained reduction 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*, 9(3), 173-181. doi: 10.1007/s11102-006-3522-2.
23. Melmed, S. (2006). Acromegaly pathogenesis and treatment. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(11), 2843-2853. <https://doi.org/10.1172/JCI30335>
24. Russo, G. T., Giuffrida, G., & Ferraù, F. (2020). Long-acting somatostatin analogs in acromegaly: An update on their clinical use. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21(15), 1847-1856. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1811137>
25. Petersenn, S., van der Lely, A. J., Schopohl, J., Caron, P., & Strasburger, C. J. (2015). Prolonged effect of the long-acting somatostatin analogue lanreotide depot/autogel on biochemical markers of acromegaly: A pooled analysis of lanreotide depot/autogel clinical trial data. *Pituitary*, 18(1), 128-135. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0546-z>
26. Schneider, H.-J., Sievers, C., Saller, B., Wittchen, H.-U., Stalla, G. K. (2006). High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated insulin-like growth factor-1 levels. *Clinical Endocrinology*, 64(2), 208-214. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02407>
27. Trocóniz, I. F., Cendros, J. M., Peraire, C., Ramis, J., Garrido, M. J., Boscani, P. F., & Obach, R. (2009). Population pharmacokinetic analysis of lanreotide Autogel® in healthy subjects: Evidence for injection interval of up to 2 months. *Clinical Pharmacokinetics*, 45(9), 931-941. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645090-00005>
28. Melmed, S., Cook, D., Schopohl, J., Goth, M. I., Lam, K. S. L., & Marek, J. (2010). Rapid and sustained reduction 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*, 13(1), 18-28. <https://doi.org/10.1007/s11102-009-0191-1>
29. Colao, A., Auriemma, R. S., Rebola, A., Galdiero, M., Resmini, E., Minuto, F., Lombardi, G., Pivonello, R., & Ferone, D. (2009). Significant tumour shrinkage after 12 months of lanreotide Autogel-120 mg treatment given first-line in acromegaly. *Clinical Endocrinology*, 71, 237-245. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03503.x>
30. Portal de compras del IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social). Compras IMSS. <http://compras.imss.gob.mx/?P=imsscomprofich&f=16569917>. Acceso en línea el 8 de septiembre de 2023