

# Acromegalia

## Tratamiento de la acromegalia

# Tratamiento médico de la acromegalia con antagonistas del receptor de GH

A. ABAD, J. ALLER Y T. LUCAS-MORANTE

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

Los pacientes con acromegalia presentan una morbilidad y mortalidad entre 2 y 3 veces superior a la de la población general, especialmente por enfermedad cardiovascular. A pesar de los tratamientos disponibles actualmente (cirugía transesfenoidal, radioterapia, agonistas dopaminérgicos y análogos de somatostatina), un porcentaje importante de pacientes con acromegalia no alcanza un buen control de su enfermedad. Pegvisomant es el primero de un nuevo grupo de fármacos para el tratamiento de la acromegalia, son antagonistas del receptor de la hormona del crecimiento, que no actúan directamente sobre el adenoma hipofisario, sino que bloquean la acción de la hormona de crecimiento en los tejidos periféricos. Los estudios publicados hasta el momento muestran que se trata del fármaco más eficaz y específico para el tratamiento de la enfermedad, consiguiendo la normalización de los valores de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) en más del 90% de los pacientes, con independencia de las características del tumor. Pegvisomant ha sido bien tolerado hasta la fecha, con apenas efectos secundarios, entre los que destaca la hepatotoxicidad. Datos extraídos de los primeros estudios publicados parecen demostrar un efecto beneficioso de pegvisomant sobre la resistencia a la insulina, en comparación con los análogos de somatostatina. Su alto coste, los dilemas planteados por la necesidad de utilizar el IGF-I como único marcador de la actividad de la enfermedad y la posibilidad de crecimiento tumoral son los principales inconvenientes del tratamiento. En la actualidad pegvisomant es un tratamiento de segunda línea eficaz en el tratamiento de la acromegalia, especialmente útil en los pacientes resistentes a otras alternativas terapéuticas.

**Palabras clave:** Acromegalia. Adenomas. Análogos y derivados. Antagonistas e inhibidores. Tratamiento médico. Hormona del crecimiento. Tumores hipofisarios.

### ABSTRACT

**Morbidity and mortality in patients with acromegaly is between 2 and 3 times higher than in the general population, especially that due to cardiovascular disease. In a substantial percentage of patients, currently available treatments**

Correspondencia: Dra. A. Abad.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Puerta de Hierro.  
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid.  
Correo electrónico: ainhoaabad@yahoo.es

(transphenoidal surgery, radiotherapy, dopaminergic agonists and somatostatin analogs) fail to adequately control the disease. Pegvisomant is the first of a new group of drugs for the treatment of acromegaly, GH receptor antagonists, which do not act directly on the pituitary adenoma but rather block the action of GH in the peripheral tissues.

Studies published to date show that pegvisomant is the most effective and specific drug for the treatment of acromegaly, achieving a return to normal insulin-like growth factor (IGF)-I values in more than 90% of patients, independently of the characteristics of the tumor. So far, this drug has been well tolerated, with few adverse effects, the most important of which is hepatotoxicity.

Data from the first published studies seem to demonstrate a beneficial effect of pegvisomant on insulin resistance in comparison with somatostatin analogs. The main disadvantages of this treatment are its high cost, the dilemmas posed by the need to use IGF-I as the only marker of disease activity and the possibility of tumoral growth. Currently, pegvisomant is a second-line drug in the treatment of acromegaly and is especially useful in patients who do not respond to other therapeutic alternatives.

**Key words:** Acromegaly. Adenomas. Analogs and derivatives. Antagonists and inhibitors. Drug therapy. Growth hormone. Pituitary neoplasms.

### INTRODUCCIÓN

La acromegalia está causada por tumores secretores de hormona del crecimiento (GH) localizados habitualmente en la hipófisis. Los pacientes acromegálicos presentan una morbilidad y una mortalidad claramente superiores a las de la población general, especialmente por enfermedad cardiovascular<sup>1,2</sup>.

A pesar de los tratamientos disponibles en la actualidad (cirugía transesfenoidal, radioterapia, agonistas dopaminérgicos y análogos de somatostatina), un porcentaje importante de pacientes con acromegalia (entre un 30 y un 35%) no alcanza un buen control de su enfermedad<sup>3</sup>. Pegvisomant es el primero de un nuevo grupo de fármacos para el tratamiento de la acromegalia, los antagonistas del receptor de GH, que no actúan directamente sobre el adenoma hipofisario, sino que bloquean la acción de la GH en los tejidos periféricos.

### DESCRIPCIÓN DE LA MOLÉCULA Y MECANISMO DE ACCIÓN

La GH es una hormona peptídica compuesta por 191 aminoácidos y ejerce su acción mediante la unión a un receptor

de superficie (GHR) que pertenece a la superfamilia de receptores de citocinas de clase I. Dicha unión desencadena la transducción de señales intracelulares, entre las que se encuentran implicadas las vías JAK2, STAT, MAP y PI3. Estudios publicados a principios de los años noventa demostraron que, para la transducción inicial de la señal es necesaria la unión de la molécula de GH a 2 monómeros del receptor de GH, a través de 2 sitios diferentes de unión (sitios 1 y 2). En un intento de conseguir un análogo de GH con muy alta actividad biológica se realizaron diversos ensayos sustituyendo ciertos aminoácidos por otros, en el sitio de unión 2, con el resultado inesperado de una nueva molécula que antagonizaba los efectos de la GH. Posteriores estudios han demostrado que la sustitución de glicina (Gly) por cualquier otro aminoácido distinto de alanina (Ala) en la posición 120 de la tercera hélice alfa de la molécula de GH es la que determina dicho antagonismo<sup>4</sup>.

Las moléculas de GH así modificadas presentaban una vida media muy corta, similar a la GH nativa, y un potencial inmunogénico importante. Para evitar este fenómeno y permitir su utilidad clínica se recurrió a la adición de polietilenglicol a una molécula de GH con una mutación de Gly por lisina (Lys) en la posición 120, proceso conocido como pegilación. De este modo se logra aumentar la masa molecular y retrasar su eliminación renal, por lo que se prolonga la vida media del análogo de GH, al tiempo que se disminuye su inmunogenicidad<sup>4</sup>. Para aumentar la afinidad de la molécula de GH por el sitio de unión 1 al GHR se sustituyeron otros 8 aminoácidos, lo que permitió conseguir una molécula que fuera un antagonista más potente. Pegvisomant es una molécula muy selectiva; no presenta reactividad cruzada con otros receptores de la superfamilia de receptores de citocinas de clase I, incluido el de prolactina (PRL)<sup>5</sup>.

## EFICACIA. ESTUDIOS PUBLICADOS Y RESULTADOS

Hay 2 estudios publicados que evalúan la eficacia del tratamiento con pegvisomant en pacientes acromegálicos. Un primer estudio de 12 semanas de duración se realizó para evaluar la eficacia y la tolerabilidad del antagonista de GH en pacientes acromegálicos; se asignó a 112 pacientes a pegvisomant subcutáneo diario en dosis de 10, 15, 20 mg o placebo<sup>6</sup>. Las concentraciones plasmáticas del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) a las 12 semanas disminuyeron hasta valores normales para sexo y edad en los 3 grupos de tratamiento: el 38% con 10 mg/día, el 75% con 15 mg/día y el 82% con 20 mg/día. También se observó una reducción, dependiente de la dosis, de las concentraciones plasmáticas de IGF-I libre, IGFBP-3 y de la subunidad ácidolabil de IGFBP-3. En los pacientes tratados con pegvisomant, la concentración de GH aumentó al inicio (segunda-tercera semanas) del tratamiento y posteriormente se estabilizó. Este aumento fue dependiente de la dosis y se correlacionaba con la magnitud de la reducción de los valores de IGF-I. En los 3 grupos se observó una mejoría de los signos y síntomas de acromegalia a las 12 semanas, con una reducción significativa del grosor del pliegue cutáneo, la sudación, la astenia y la valoración global. A mayor dosis hubo una mayor reducción del tamaño del anillo. Para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con pegvisomant a largo plazo se prolongó el estudio anterior; fueron incluidos 152 pacientes y seguidos hasta 18 meses<sup>7</sup>. Se administró pegvisomant subcutáneo diario y fue ajustado hasta que los valores de IGF-I estuvieron dentro de los límites normales para la edad y el sexo, con una dosis máxima de 40 mg/día. En el 97% de los pacientes (87 de 90) tratados durante 12 o más meses se consiguió normalizar las cifras de IGF-I. No se evidenció ninguna relación significativa entre

los valores basales de GH e IGF-I y el grado de control posterior. Los valores de GH aumentaron de forma inversamente proporcional a la reducción de IGF-I, pero a partir del sexto mes de tratamiento las concentraciones se estabilizaron. Asimismo, el tratamiento fue efectivo en pacientes resistentes a tratamiento con análogos de somatostatina y/o agonistas dopaminérgicos, puesto que su efecto es independiente del grado de expresión de los receptores funcionales de la somatostatina o dopaminérgicos. Apoyando esta afirmación, hay 3 trabajos que publican los resultados obtenidos con el tratamiento con pegvisomant en series de pacientes no controlados o resistentes a análogos de la somatostatina en dosis máximas en monoterapia o asociados con agonistas dopaminérgicos. En 26 de 29 pacientes se consiguieron normalizar los valores de IGF-I<sup>8-10</sup>. La dosis necesaria de pegvisomant para alcanzar el control bioquímico de la enfermedad parece correlacionarse únicamente con el peso y con los valores basales de GH e IGF-I, sin que se haya encontrado relación con otros parámetros clínicos ni analíticos<sup>11</sup>. En los pacientes tratados se observa un descenso plasmático de los valores de IGF-I que va acompañado de una elevación de los de GH; la secreción de GH puede ser estimulada, por una acción directa del fármaco sobre el adenoma hipofisario o en la eminencia media, o más probablemente, por una acción indirecta al descender los valores circulantes de IGF-I y desaparecer el *feedback* fisiológico<sup>12</sup>. La elevación progresiva de los valores de GH podría superar el bloqueo del receptor realizado por la molécula de pegvisomant y, por tanto, disminuir su eficacia. En los estudios realizados hasta el momento se ha observado que los valores de GH ascienden inicialmente y que se estabilizan con posterioridad, sin que se altere la eficacia del tratamiento.

## Tratamiento combinado

Actualmente no está aceptado el tratamiento combinado, y en la mayoría de los estudios realizados hasta el momento, el pegvisomant se ha utilizado en monoterapia. El tratamiento combinado con análogos de somatostatina y/o agonistas dopaminérgicos podría tener interés para obtener un control bioquímico próximo al 100% en todos los casos, reducción de las concentraciones de GH y estabilización del tamaño tumoral, disminuir las necesidades de pegvisomant o añadir un beneficio adicional, como la disminución de las cefaleas al añadir análogos de somatostatina. El primer caso descrito de tratamiento combinado: se trata de un varón tratado con pegvisomant en monoterapia en dosis de 40 mg/día en el que no se conseguía normalizar los valores plasmáticos de IGF-I. Durante el seguimiento aumentó el tamaño tumoral, con la consiguiente afección campimétrica, y se decidió añadir al tratamiento octreótida-LAR; de este modo se consiguió un adecuado control bioquímico, así como una mejoría de los defectos campimétricos<sup>13</sup>. Diecinueve pacientes acromegálicos no controlados con dosis máximas de análogos de somatostatina fueron incluidos en un ensayo clínico en el que se asociaba una dosis única semanal de pegvisomant; a las 42 semanas de seguimiento los valores de IGF1 se normalizaron en 18 de ellos (95%). La dosis media semanal de pegvisomant empleada fue de 60 mg (rango 40-80 mg)<sup>14</sup>. En un estudio multicéntrico se ha evidenciado un aumento de los niveles plasmáticos de pegvisomant al asociar análogos de somatostatina, el mecanismo de esta interacción aún no ha sido aclarado<sup>15</sup>.

## CAMBIOS EN EL VOLUMEN TUMORAL

La elevación de los valores plasmáticos de GH por un aumento de su secreción (al no haber el *feedback* negativo

## Acromegalia

realizado por los elevados valores de IGF-I), podría conllevar un posible crecimiento tumoral (síndrome Nelson-like). En los estudios de seguimiento a largo plazo (media de 11,5 meses) no se han observado cambios significativos en el volumen tumoral. Sólo en 2 pacientes se observó crecimiento del adenoma; no se correlacionó con la duración del tratamiento. Como características comunes, los pacientes eran jóvenes, tenían un gran tumor residual post-cirugía y no habían recibido tratamiento previo con radioterapia<sup>7</sup>. Datos no publicados de 313 pacientes incluidos en diversos ensayos clínicos de tratamiento con pegvisomant, muestran otros 7 casos en los que se evidenció aumento del volumen tumoral durante el mismo. La probabilidad de progresión tumoral durante el tratamiento con pegvisomant a medio plazo es aproximadamente del 2-3%. El crecimiento probablemente tenga más relación con la historia natural del tumor que con el tratamiento. La radioterapia parece disminuir el potencial de crecimiento tumoral durante el tratamiento. Es recomendable tener una prueba de imagen reciente antes de iniciar el tratamiento con pegvisomant y controlar el posible crecimiento tumoral con resonancias magnéticas periódicas.

## MODO DE USO Y DOSIFICACIÓN

Pegvisomant se comercializa con el nombre farmacológico de Somavert® (Pegvisomant for injection), en viales de 10, 15 y 20 mg para su administración vía subcutánea. Está disponible como polvo liofilizado que debe ser reconstituido con un diluyente (agua esterilizada) antes de su administración. El vial con la solución de pegvisomant debe ser levemente movido, sin agitar, ya que desnaturizaría el fármaco. La dosis debe administrarse antes de las 6 h después de haberse reconstituido. El fármaco tiene que conservarse refrigerado a 2-8 °C y no puede congelarse.

### Dosis de carga

No hay estudios publicados en los que se evalúe la necesidad de administrar una dosis de carga. En el primer estudio realizado se administró a los pacientes que iban a iniciar tratamiento con pegvisomant una dosis de carga de 80 mg<sup>6</sup>. La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de una dosis de carga de 40 mg sobre la base de un pequeño estudio no publicado en el que se encontraron características farmacocinéticas y dinámicas, así como parámetros de efectividad y seguridad similares con una dosis de carga de 80 o 40 mg. La FDA ha recomendado la realización de un estudio que aclare la necesidad o no de una dosis de carga y su magnitud idónea. Hasta entonces, nosotros, al igual que la mayoría de los grupos, no usamos ninguna dosis de carga, ya que su trascendencia clínica parece escasa y comenzamos el tratamiento en todos los casos con 10 mg subcutáneos de pegvisomant en administración diaria.

### Intervalo de administración del fármaco

La administración del fármaco es diaria. Hasta el momento, la eficacia del tratamiento con pegvisomant se ha demostrado cuando éste se ha administrado diariamente. Hay diferentes estudios que han demostrado que el pegvisomant administrado en dosis única subcutánea tiene una vida media > 100 h<sup>16</sup>. Según este dato, recientemente se ha publicado un artículo en el que 5 de 10 pacientes no requerían una dosis diaria para mantener los valores de IGF-I dentro de la normalidad (1 paciente a días alternos; 2, dos de cada 3 días y 2, dos veces por semana)<sup>17</sup>. Algunos pacientes de los primeros estudios a corto plazo llegaron a alcanzar el control bioquímico con una única administración semanal<sup>18</sup>. Se recomienda individualizar los regímenes de tratamiento; así, aumentaremos el cumplimiento

del tratamiento, evitaremos el riesgo de sobre-dosificación y los pacientes ganarán en comodidad y flexibilidad.

### Ajuste de dosis

Al inicio del tratamiento se recomienda determinar cada 4-6 semanas los valores de IGF-I; si están por encima de los valores normales para el sexo y la edad habrá que aumentar la dosis de 5 en 5 mg. Una vez estabilizados los valores de IGF-I en la normalidad, las revisiones pueden ir espaciándose, aunque es recomendable realizar un control cada 4-6 meses. Los valores plasmáticos de GH no pueden utilizarse como marcador de actividad de la enfermedad en pacientes acromegálicos que están en tratamiento con pegvisomant, ya que éste no disminuye los valores de GH; además, hay una homología estructural entre la GH nativa y el antagonista de GH (difieren en 9 aminoácidos), lo que provoca que la molécula de pegvisomant interfiera con la mayoría de los métodos de determinación de GH disponibles. En la actualidad, el parámetro de control de la enfermedad durante el tratamiento con pegvisomant es la concentración plasmática de IGF-I, que se ha correlacionado con parámetros de mejoría clínicos, bioquímicos y de calidad de vida, si bien no está exento de ciertas limitaciones<sup>19</sup>. Algunos grupos han propuesto el uso de otros parámetros, como la IGFBP-3 o la subunidad ácido-lábil (ALS) de ésta; sin embargo, la evidencia que apoya la correlación de éstos con la actividad clínica y la morbimortalidad de los pacientes con acromegalia es aún escasa<sup>20,21</sup>. En los pacientes acromegálicos en tratamiento médico es frecuente la suspensión de éste para comprobar la persistencia de actividad de base de la enfermedad, especialmente en los que han sido tratados con radioterapia. En un estudio realizado en 13 pacientes, a los que se suspendía el pegvisomant, los valores de IGF-I ascendieron progresivamente hasta estabilizarse entre las semanas cuarta a sexta. Debido a la variabilidad interindividual, debe suspenderse el tratamiento con pegvisomant al menos 6 semanas antes de reevaluar la actividad<sup>22</sup>.

### Dosis máxima

La dosis máxima diaria recomendada es de 30 mg. En los principales estudios de eficacia y seguridad se llegó hasta los 40 mg/día, sin que hubiera un aumento de los efectos adversos, pero sí un mayor control de la enfermedad por lo que en un futuro, probablemente podrá usarse esta dosis mayor.

### Sobret ratamiento

El empleo de IGF-I como único parámetro de control del tratamiento con pegvisomant en pacientes con acromegalia dificulta la evaluación de un posible déficit de GH secundario a sobret ratamiento. Las pruebas habitualmente utilizadas para el diagnóstico de déficit de GH en el adulto no son válidas en estos pacientes, ya que presentan valores elevados de GH aun en una situación clínica de déficit de ésta. Los valores de IGF-I no predicen de manera importante la respuesta a las pruebas de estímulo para el diagnóstico de déficit de GH, especialmente en los pacientes de mayor edad<sup>23</sup>. Alcanzar unos valores de IGF-I en torno a percentil 50 de los valores normales para la edad y el sexo parece un objetivo razonable, ya que por debajo de éste la prevalencia de déficit de GH aumenta claramente<sup>17,19,24</sup>.

### Interacciones

#### *Tratamiento con opiáceos*

Los pacientes en tratamiento con opiáceos necesitan dosis mayores de pegvisomant para conseguir normalizar los valores de IGF-I. Se desconoce el mecanismo.

### Tratamiento sustitutivo con corticoides en pacientes con insuficiencia suprarrenal

La GH inhibe la enzima 11 $\beta$ -hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1, clave en el paso de hidrocortisona a cortisol. El bloqueo del receptor de GH con el tratamiento con pegvisomant restaura la actividad de esta enzima. Por tanto, hay un riesgo de sobretreatmento en pacientes acromegálicos con insuficiencia adrenal secundaria en tratamiento sustitutivo con hidrocortisona<sup>25</sup>.

## EFFECTOS ADVERSOS

### Hepatotoxicidad

Puede provocar una hepatitis asintomática que se define bioquímicamente por una elevación plasmática de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) 10 veces por encima de los valores máximos normales. La desarrollaron 2 pacientes acromegálicos (0,8%) de los 241 sujetos expuestos al fármaco durante los estudios iniciales de eficacia y seguridad. Los valores de transaminasas descendieron hasta valores normales en aproximadamente 8 semanas una vez suspendido el tratamiento. En uno de los pacientes volvieron a ascender cuando se reintrodujo la medicación, lo que parece mostrar una clara relación causal. El mecanismo de este efecto no es conocido<sup>7</sup>.

Se han observado incrementos de las transaminasas inferiores a 3 veces el límite de la normalidad en el 1,2% de los pacientes tratados con pegvisomant. No tienen relación con la dosis administrada y habitualmente ocurren entre las semanas 4 a 12 de tratamiento. En muchos casos, estas elevaciones fueron transitorias<sup>7</sup>.

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y, una vez comenzado, mensualmente durante los primeros 6 meses y con posterioridad cada 6 meses. Se debe suspender el tratamiento con pegvisomant cuando las transaminasas se eleven 5 veces por encima de lo normal o 3 veces cuando se asocia con elevación de las concentraciones de bilirrubina total o hay síntomas o signos de hepatitis.

### Otros efectos adversos

1. *Infección, dolor y/o reacción en el sitio de inyección.* Aparece en aproximadamente el 10% de los pacientes, suele ser leve y autolimitada. En general no requiere tratamiento.

2. *Astenia y síndrome pseudogripal.*

3. *Cefalea.* Aunque no parece presentarse con mayor frecuencia que en los pacientes que reciben placebo, hasta un 26% de los pacientes tratados con pegvisomant presentó cefalea en el mayor ensayo clínico publicado hasta el momento<sup>7</sup>. Su aparición probablemente guarda relación con la actividad de la acromegalia, puede deberse a un efecto rebote tras la retirada del tratamiento con análogos de somatostatina y siempre debe alertar sobre la posibilidad de crecimiento tumoral. Una anamnesis dirigida, una campimetría por confrontación y un estudio de resonancia magnética en aquellos casos en que se considere necesario serán suficientes para descartarlo. Debe tratarse de acuerdo con la escala analgésica de la OMS, teniendo en cuenta la posible interacción de los opiáceos con pegvisomant.

4. *Anticuerpos antipegvisomant.* Se han determinado títulos bajos de anticuerpos en el 16,9% de los pacientes tratados. No se ha correlacionado con disminución de su eficacia ni se ha observado taquifilaxia en ningún sujeto en tratamiento<sup>7</sup>.

## Contraindicaciones

No hay más contraindicaciones para el tratamiento con pegvisomant que la presencia de hepatopatía grave o de causa no filiada y la hipersensibilidad a algún componente del fármaco.

## EFFECTOS METABÓLICOS

Los pacientes con acromegalia presentan resistencia a la insulina y tienen una alta prevalencia de intolerancia a la glucosa<sup>2</sup>. El exceso de GH interfiere con la actividad de la insulina en los tejidos periféricos, pero aún no se conoce el mecanismo molecular exacto implicado<sup>26,27</sup>. La curación de la acromegalia mediante cirugía transesfenoidal ha mostrado una mejoría de la resistencia a la insulina tras la normalización de los valores de GH e IGF-I<sup>28</sup>. Los efectos de los análogos de somatostatina octreótida y lanreótida sobre la glucemia plasmática son controvertidos, ya que éstos no sólo inhiben la liberación de GH, sino también la de insulina y glucagón<sup>29</sup>. Uno de los principales efectos secundarios observados en los ensayos clínicos en desarrollo con el nuevo análogo de somatostatina, SOM230, es la elevación de los valores de glucemia plasmática en ayunas. El tratamiento de la acromegalia con pegvisomant se ha asociado con una disminución de los valores basales de insulina y glucosa, de la resistencia a la insulina (calculada por HOMA) y de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>)<sup>7,30,31</sup>. No hay estudios en los que se comparen los efectos de pegvisomant y los análogos de la somatostatina sobre el control glucémico en pacientes con acromegalia. Un estudio realizado en pacientes sanos mostró un perfil glucémico más favorable durante el tratamiento con pegvisomant en comparación con octreótida<sup>32</sup>. En otros estudios realizados en 7 y 53 pacientes con acromegalia en tratamiento con octreótida se evidenció una mejoría de la tolerancia a la glucosa tras el cambio a pegvisomant<sup>33,34</sup>. Se necesitan estudios prospectivos aleatorizados para confirmar estas diferencias.

La normalización de los valores de IGF-I con pegvisomant en pacientes acromegálicos se acompaña de alteraciones de los lípidos plasmáticos: aumenta los valores de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, habitualmente reducidos en la acromegalia, hasta los valores normales de la población general, produce un descenso en los valores de Lp(a) y eleva los de Apo A-1, sin cambios en el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad ni en los triglicéridos<sup>35,36</sup>.

En un estudio se ha mostrado la presencia de valores bajos de proteína C reactiva (PCR) en pacientes con acromegalia. Estos valores se normalizaron tras alcanzar el control de la enfermedad con pegvisomant; el significado de este hallazgo sobre la morbimortalidad cardiovascular es aún incierto<sup>36</sup>.

Los pacientes con acromegalia presentan valores de leptina más bajos que los de la población general. En un estudio se ha demostrado que el tratamiento con pegvisomant produce un incremento en los valores de leptina independiente de cambios en el índice de masa corporal<sup>37</sup>.

## Densidad mineral ósea

El metabolismo óseo se encuentra alterado en los pacientes con acromegalia, que presentan una formación y resorción ósea incrementadas. Pegvisomant normaliza los marcadores de recambio óseo, si bien sus efectos a largo plazo sobre la densidad mineral ósea aún no han sido comprobados<sup>38,39</sup>.

## OTROS EFECTOS

Estudios actualmente en curso tratan de dilucidar un posible efecto beneficioso del tratamiento de pegvisomant sobre

## Acromegalia

el desarrollo de nefropatía y retinopatía diabéticas, y su papel como inhibidor de la proliferación celular en diversos tumores (adenocarcinoma de colon y mama, meningiomas) en humanos, sin que hayan sido publicados resultados concluyentes hasta el momento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med.* 1993;86:293-9.
2. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25:102-52.
3. Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res.* 2003;13 Suppl A:S144-51.
4. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, PJ Trainer. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev.* 2002;23:623-46.
5. Goffin V, Bernichtein S, Carriere O, Bennett WF, Kopchick JJ, Kelly PA. The human growth hormone antagonist B2036 does not interact with the prolactin receptor. *Endocrinology.* 1999;140:3853-6.
6. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, Van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med.* 2000;342:1171-7.
7. Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet.* 2001;24:1754-9.
8. Herman-Bonert VS, Zib K, Scarlett JA, Melmed S. Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2958-61.
9. Drake WM, Parkinson C, Akker SA, Monson JP, Besser GM, Trainer PJ. Successful treatment of resistant acromegaly with a growth hormone receptor antagonist. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:451-6.
10. Colao A, Pivonello R, Cappabianca P, Auriemma RS, De Martino MC, Ciccarelli A, et al. The use of a GH receptor antagonist in patients with acromegaly resistant to somatostatin analogs. *J Endocrinol Invest.* 2003;26 Suppl:53-6.
11. Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. The influence of gender and weight on the dose of pegvisomant required to normalize serum IGF1 in patients with active acromegaly. Program of the 86th Annual Meeting of The Endocrine Society, New Orleans, LA; 2004. p. 133 (abstract OR40-6).
12. Veldhuis JD, Bidlingmaier M, Anderson SM, Wu Z, Strasburger CJ. Lowering total plasma insulin-like growth factor I concentrations by way of a novel, potent and selective growth hormone (GH) receptor antagonist, pegvisomant (B2036-Peg), augments the amplitude of GH secretory bursts and elevates basal/nonpulsatile GH release in healthy women and men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3304-10.
13. Van der Lely AJ, Muller A, Janssen JA, Davis RJ, Zib KA, Scarlett JA, et al. Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in a acromegalic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:478-81.
14. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SMTH, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JAMJL et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet.* 2005;365:1644-46.
15. Jorgensen JO, Feldt-Rasmussen U, Fryssyk J, Chen JW, Kristensen LO, Hagen C et al. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analogue and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; (Epub ahead of print).
16. Rodvold KA, Bennett WF, Zib KA. Single-dose safety and pharmacokinetics of B2036-PEG (Somavert) after subcutaneous administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1997;37:869.
17. Jehle S, Reyes CM, Sondeen RE, Freda PU. Alternate-day administration of Pegvisomant maintains normal serum Insulin-Like Growth Factor-I levels in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1588-93.
18. Van der Lely AJ, Lamberts SWJ, Barkan A, Panadya N, Besser GM, Trainer PJ, et al. A six week, double blind, placebo controlled study of a growth hormone antagonist, B2036-PEG (Trovert) in acromegalic patients. Program of the 80th Annual Meeting of The Endocrine Society, New Orleans, LA; 1998. p. 57 (abstract OR4-1).
19. Paisley AN, Trainer PJ. The challenges of reliance on insulin-like growth factor I in monitoring disease activity in patients with acromegaly. *Horm Res.* 2004;62 Suppl 1:83-8.
20. Parkinson C, Flyvbjerg A, Trainer PJ. High levels of 150-kDa insulin-like growth factor binding protein three ternary complex in patients with acromegaly and the effect of pegvisomant-induced serum IGF-I normalization. *Growth Horm IGF Res.* 2004;14:59-65.
21. Morrison KM, Wu Z, Bidlingmaier M, Strasburger CJ. Findings and theoretical considerations on the usefulness of the acid-labile subunit in the monitoring of acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2001;11 Supl A:S61-3.
22. Drake WM, Loureiro RA, Parkinson C, Monson JP, Besser GM, Trainer PJ. Disease activity in acromegaly may be assessed 6 weeks after discontinuing of pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:47-51.
23. Hilding A, Hall K, Wivall-Hellelyrd IL, Saaf M, Melin AL, Thoren M. Serum levels of insulin-like growth factor I in 152 patients with growth hormone deficiency, aged 19-82 years, in relation to those in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;85:1686-94.
24. Mukherjee A, Monson JP, Jonsson PJ, Trainer PJ, Shalet SM. Seeking the optimal target range for insulin-like growth factor I during the treatment of adult growth hormone disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5865-70.
25. Trainer PJ, Drake WM, Perry LA, Taylor NF, Besser GM, Monson JP. Modulation of cortisol metabolism by the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2989-92.
26. Hansen I, Taslikian E, Beaufre B, Gerich J, Haymond M, Rizza R. Insulin resistance in acromegaly: defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. *Am J Physiol.* 1986;250:E269-73.
27. Foss MC, Saad MJ, Paccola GM, Paula FJ, Piccinato CE, Moreira AC. Peripheral glucose metabolism in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:1048-53.
28. Wasada T, Aoki K, Sato A, Katsumori K, Muto K, Tomonaga O, et al. Assessment of insulin resistance in acromegaly associated with diabetes mellitus before and after transphenoidal adenectomy. *Endocr J.* 1997;44:617-20.
29. Koop BL, Harris AG, Ezzat S. Effect of octreotide on glucose tolerance in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:581-6.
30. Rose RD, Clemmons DR. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2002;12:418-24.
31. Trainer PJ. Metabolic effects of GH antagonism in patients with acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2003;13 Suppl A:S152-6.
32. Parkinson C, Drake WM, Roberts ME, Meeran K, Besser GM, Trainer PJ. A comparison of the effects of pegvisomant and octreotide on glucose, insulin, gastrin, cholecystokinin, and pancreatic polypeptide responses to oral glucose and a standard mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1797-804.
33. Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK, Besser GM, Monson JP, et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:521-7.
34. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; (Epub ahead of print).
35. Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, Yates AP, Besser GM, Trainer PJ. Serum lipoprotein changes following IGF-I normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:303-11.
36. Sessimo G, Fairfield WP, Katznelson L, Pulaski K, Freda PU, Bonert V, et al. Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1692-9.
37. Parkinson C, Whatmore AJ, Yates AP, Drake WM, Brabant G, Clayton PE, et al. The effect of pegvisomant-induced serum IGF-I normalization on serum leptin levels in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59:168-74.
38. Fairfield WP, Sessimo G, Katznelson L, Pulaski K, Freda PU, Stavrou S, et al. Effects of a growth hormone receptor antagonist on bone markers in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:385-90.
39. Parkinson C, Kassem M, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Trainer PJ. Pegvisomant-induced serum insulin-like growth factor-I normalization in patients with acromegaly returns elevated markers of bone turnover to normal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5650-5.