

S. WEBB

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Mediante la presentación de un caso clínico de acromegalia se repasan los tratamientos disponibles para esta enfermedad, tanto los primarios (aplicados tras el diagnóstico inicial), como los secundarios (aplicados tras un primer tratamiento ineficaz o insuficiente). Se pretende que la sesión sea interactiva mediante preguntas para las que existan diferentes respuestas, y cada una de ellas se comenta en la discusión posterior. Se repasan los tratamientos médicos (análogos de somatostatina, fármacos dopaminérgicos, inhibidores del receptor de hormona de crecimiento), el tratamiento neuroquirúrgico y la indicación de un abordaje transesfenoidal o transcraneal y las diversas formas de radioterapia (convencional, radiocirugía o *gamma-knife* y radioterapia estereotáxica fraccionada). Se discuten, asimismo, los criterios de curación en cuanto a las concentraciones circulantes de hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina tipo I y cómo éstas han cambiado a lo largo de los años, a la vista de la diferente morbimortalidad en los pacientes con acromegalia considerada activa. Por último, se discute la importancia de remitir al paciente a un servicio neuroquirúrgico con experiencia, dada la enorme diferencia que existe en los resultados en función de ésta.

## TREATMENT OF ACROMEGALY

**The presentation of a case of acromegaly will be used to review the available treatments for this disease, both primary (to be applied after initial diagnosis), and secondary (to be applied if the initial treatment is unsuccessful or insufficient). The session will be interactive through questions to which there are several answers, each of which will be commented on in the discussion that will follow. Medical treatments will be reviewed (somatostatin analogs, dopaminergic drugs, growth hormone receptor inhibitors), as well as neurosurgical treatments and the indications for transsphenoidal and transcranial approaches, and the different forms of radiotherapy (conventional, radiosurgery or gamma-knife and fractionated stereotaxic radiotherapy). We will also discuss the criteria for cure concerning circulating growth hormone and insulin-like growth factor-1 and how these have changed over the years, in view of the different morbidity and mortality in patients with active acromegaly. Finally, the importance of referring patients to a neurosurgery department with experience in this disease will be discussed, given the enormous difference in the results obtained according to this factor.**

*Key words:* Acromegaly. Treatment. Somatostatin analogs. Growth hormone-receptor antagonist.

## CASO CLÍNICO

Varón de 48 años que presentaba diabetes mellitus a la edad de 36 años, tratado con hipoglucemiantes orales durante 3 años y luego, tras un episodio de cetoacidosis, insulinizado. En los 6 meses previos a su primer ingreso, el paciente presenta varios episodios de pérdida de conciencia sin hipoglucemia, con caída al suelo, en el último de los cuales se rompe el quinto dedo del pie izquierdo. Una resonancia magnética craneal muestra un macroadenoma hipofisario masivo de 5 cm de diámetro, con extensión supra y lateroselar, que englobaba la arteria carótida y el quiasma óptico con dilatación ventricular. La función hipofisaria muestra unos valores de prolactina y cortisol basal normales; concentraciones de hormona de crecimiento (GH) (120 g/l) y factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) (> 580 g/l; valores normales [VN]: < 350) elevadas; deficiencia de gonadotropinas (hormona luteinizante [LH]: 1 mU/l, hormona foliculostimulante [FSH]: 1,6 mU/l y testosterona: 0,72 ng/ml [VN: 3-11,2]) y déficit de hormona tiroestimulante (TSH) (TSH: 0,17 mU/l [VN: 0,25-5]) y tiroxina [T<sub>4</sub>] libre: 0,71 ng/dL [VN: 0,8-1,79]). En 1997, es enviado a eva-

Correspondencia: Dra. S. Webb.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.

Manuscrito recibido el 23-09-2003; aceptado para su publicación el 1-12-2003.

*Palabras clave:* Acromegalia. Tratamiento. Análogos de somatostatina. Antagonista del receptor de hormona del crecimiento.

## Webb S. Tratamiento de la acromegalia

luación prequirúrgica. Hace 15 años que presenta cefaleas que han empeorado en el último año, impotencia desde hace 8 años, apnea del sueño desde hace 4 años, aumento de peso (20 kg en el último año), hiperdiaforesis, crecimiento acro progresivo y depresión grave desde hace 2 años.

1. *¿Qué tratamiento indicaría en este momento?*

- a) Fármacos dopaminérgicos.
- b) Análogos de somatostatina.
- c) Cirugía transesfenoidal.
- d) Cirugía transcraneal.
- e) Radioterapia.

Se procedió a una craneotomía en junio de 1997 con extirpación parcial del macroadenoma. Diecisiete días después de la cirugía, persiste la elevación de la GH (9,6 g/l) y el IGF-I (996 g/l) y se inicia tratamiento con lanreótida (30 mg por vía intramuscular cada 10 días). El paciente presenta panhipopituitarismo y recibe tratamiento con L-tiroxina, hidrocortisona e inyecciones intramusculares mensuales de 250 mg de enantato de testosterona.

2. *¿Llevaría a cabo algún tratamiento adicional en este momento?*

- a) No.
- b) Radioterapia convencional.
- c) Radiocirugía o *gamma-knife*.
- d) Reoperar.
- e) Radioterapia esterotáxica fraccionada.

El enfermo es sometido a radioterapia esterotáxica fraccionada en septiembre de 1998 (45 Gy en 25 sesiones), tras lo que las concentraciones de GH son de 5,8 g/l y las de IGF-I, de 434 g/l. En diciembre de 1998, el paciente pide cambiar el tratamiento a octreótida-LAR mensual (20 mg), para reducir la frecuencia de inyecciones.

3. *¿Qué cifras de GH/IGF-I considera "seguras" y, por tanto, constituirán su objetivo terapéutico?*

- a) Un 10% de las cifras iniciales.
- b) GH basal < 1 ng/ml.
- c) IGF-I < 350 g/l.
- d) GH tras sobrecarga oral de glucosa < 2 ng/ml.
- e) No puede valorarse si la sustitución de la función hipofisaria no es óptima.

4. *¿Considera la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud como un objetivo terapéutico en la acromegalia?*

- a) No.
- b) Sólo en los pacientes nuevos de diagnóstico reciente.
- c) Sí, en todos los casos.
- d) Sólo es posible con un cuestionario genérico.
- e) Sólo en las mujeres.

5. *En cuanto al tratamiento neuroquirúrgico de la acromegalia:*

a) Debe elegirse el centro más cercano al domicilio del paciente, para reducir los gastos.

b) El número de neurocirujanos que operan en un centro es inversamente proporcional a la tasa de curaciones.

c) Hoy día, no debe operarse si no se ha llevado a cabo tratamiento médico previo.

d) Al asociarse a complicaciones, sólo debe reservarse para los casos que no responden al tratamiento médico.

e) No debe plantearse en pacientes mayores de 60 años.

## COMENTARIOS

1. La radioterapia nunca es el tratamiento inicial de la acromegalia y, por tanto, en este momento esta opción terapéutica no sería la indicada. El paciente presenta un macroadenoma enorme que engloba la arteria carotídea y afecta el quiasma óptico produciendo dilatación ventricular, por lo que, al haber sintomatología compresiva, debe plantearse tratamiento quirúrgico. Dada la gran extensión supraselar, es inviable la cirugía transesfenoidal y debe plantearse un abordaje quirúrgico transcraneal. De todas maneras, dada la extensión y la invasión de estructuras vecinas, como por ejemplo la carótida, es prácticamente imposible que la cirugía consiga normalizar totalmente la acromegalia. De todas formas, éste sería el tratamiento que debería plantearse para disminuir la masa tumoral y mejorar la sintomatología compresiva.

Preoperatoriamente, puede plantearse tratamiento médico. El objetivo, en este caso, sería facilitar la intubación anestésica, ya que es capaz de reducir la macroglosia y ampliar las vías aéreas, al disminuir las partes blandas<sup>1</sup>. El fármaco de elección sería un análogo de somatostatina, que es más eficaz que los fármacos dopaminérgicos, una opción que se utilizaba antes de que aquellos existieran.

Existen 2 análogos de somatostatina de utilidad clínica: la octreótida y la lanreótida<sup>2</sup>. La octreótida fue la primera en introducirse, pero su corta vida media obligaba a una inyección subcutánea cada 8 h. Posteriormente, se introdujo la octreótida-LAR (*long-acting repeatable*; Sandostatín-LAR) que se administra mensualmente por vía intramuscular en dosis de 10, 20 o 30 mg. La lanreótida suele administrarse cada 2 semanas a la dosis de 30 mg. Recientemente, se ha introducido el autogel de lanreótida (Somatulina Autogel), en dosis de 60, 90 y 120 mg, que puede administrarse por vía intramuscular cada 2 meses.

Próximamente, se comercializará un antagonista del receptor de la GH, conocido con el nombre de Pegvisomant<sup>3,4</sup>. Este fármaco interactúa con los receptores de GH e impide la dimerización de 2 receptores que, a su vez, determinan la señalización intracelular para sintetizar IGF-I. De este modo, bloquea la síntesis de IGF-I de forma dependiente de la dosis en más del 95% de los pacientes con acromegalia en los que se ha

**TABLA 1. Cáncer en pacientes con acromegalia**

Autores y referencias bibliográficas	Colorrectal	Mama	Pulmón
Orme et al <sup>7</sup>	16/1.239 (1,3%)	14/1.239 (1,1%)	6/1.239 (0,5%)
Ron et al <sup>24</sup>	14/1.041 (1,3%)	NR	22/1.041 (2,1%)
Nabarro <sup>25</sup>	2/256 (0,8%)	11/256 (4,3%)	3/256 (1,1%)
Popovic et al <sup>26</sup>	2/220 (1%)	4/220 (2%)	NR
REA <sup>23</sup>	13/1.214 (1,1%)	22/732 (3%)	5/1.214 (0,4%)

NR: no reproducible; REA: Registro Español de Acromegalia.

**TABLA 2. Tratamiento quirúrgico en la acromegalia. Existe una correlación inversa entre el número de neurocirujanos que operan y el índice de curación observado. Los microadenomas se curan con mayor facilidad que los tumores grandes**

Autores, año	Número de neurocirujanos	Índice de curación total (%)	Índice de curación de microadenomas (%)
Lucas Morante et al, 1994	1	60	-
Osman et al, 1994	1	48,7	64
Jenkins et al, 1995	8	33	41
Sheaves et al, 1996	1	42	61
Yamada et al, 1996	< 1987: varios; > 1987: 1	< 1987: 37; > 1987: 81	-
Lissett et al, 1998	9	17,8	38,8
Swearingen et al, 1998	2	57	91
Pardo et al, 1998	2	61	71
Ahmed et al, 1999	1	67	91
Gittoes et al, 1999	1	64	86
Biermasz et al, 2000	1	60	-
Beauregard et al, 2003	1	57	82

probado. Sin embargo, no actúa sobre la GH hipofisaria (que suele incrementarse al empezar el tratamiento), y se han descrito algunos casos en los que los restos tumorales hipofisarios han aumentado durante el tratamiento. Por todo ello, el Pegvisomant no es una opción que pueda utilizarse como tratamiento primario, sino que debe reservarse para los casos en que hayan fracasado la cirugía y/o la radioterapia. Además, de momento requiere una administración diaria subcutánea, lo que no es del agrado de muchos pacientes.

Mientras que los análogos de somatostatina disponibles (lanreótida y octreótida) consiguen normalizar la GH y el IGF-I en un 60-70% de los pacientes acromegálicos, el nuevo ligando universal, conocido con el nombre de SOM230, es eficaz en un 90% de los casos<sup>5</sup>. Este nuevo fármaco se une con alta afinidad a los receptores de somatostatina (sst) 1, 2, 3 y 5, y con menor afinidad al sst4, de forma similar a la somatostatina nativa y diferente a los análogos actualmente disponibles, lanreótida y octreótida (que se unen con alta afinidad al sst2). En dos tercios de los pacientes, la octreótida y el SOM230 ejercieron un efecto similar, mientras que el 25% adicional respondió mejor al SOM230 (relacionado con un predominio de sst5 sobre sst2) y sólo uno de 12 respondió mejor a la octreótida. Estos datos apoyan la hipótesis de que la inhibición de GH en la acromegalia mediante somatostatina y sus análogos puede ser mediada por sst2 y sst5. Este nuevo fármaco promete ser una opción terapéutica en los pacientes que no respondan a la octreótida y la lanreótida.

2. Después de la craneotomía, la GH y el IGF-I persistían elevados (si bien habían mejorado notablemente, sobre todo la GH), motivo por el que había que plantear tratamiento adicional. Reoperar no tenía demasiado sentido ya que, por la extensión del tumor, era muy difícil pensar que una nueva intervención fuera capaz de normalizar las cifras de GH e IGF-I. Sí convendría plantear radioterapia. Hasta hace unos años se aplicaba radioterapia convencional, pero hoy día existe la posibilidad de indicar radiocirugía o radioterapia esterotáxica fraccionada. Esta última tiene la ventaja de poder delimitar mucho mejor la zona a irradiar y, a la vez, evitar que se irradien órganos radiosensibles, como por ejemplo las vías ópticas. La radiocirugía tiene la ventaja de que todo el tratamiento se aplica en una sola sesión, mientras que la radioterapia esterotáxica fraccionada requiere una aplicación diaria de lunes a viernes, durante unas 5 semanas.

3. A lo largo de los años, las cifras de GH consideradas "seguras" han ido variando. En los años ochenta, se consideraba que la cifra de GH debía ser inferior a 10 g/l; luego se consideró inferior a 5 g/l, y más recientemente, inferior a 2 g/l o incluso menor de 1 g/l<sup>6</sup>. Esto se basa en el hecho de que entre las personas normales no acromegálicas, todos los varones tienen unos valores de GH < 0,07 g/l y las mujeres, < 0,7 g/l. La cifra de IGF-I varía con la edad y el sexo, es más elevada en mujeres y disminuye con el aumento progresivo de la edad. De todas formas, una cifra de 350 g/l en un varón de la edad de este pa-

ciente podría considerarse probablemente normal para la mayoría de métodos analíticos de IGF-I.

Estas cifras de GH/IGF-I no son arbitrarias, ya que se ha observado mayor morbimortalidad en pacientes acromegálicos con GH > 10 g/l que en aquellos con GH < 2,5 g/l<sup>7,8</sup>. Aunque no parece que la acromegalia *per se* incremente la incidencia de neoplasias malignas (tabla 1), la mortalidad es mayor en aquellos portadores de cáncer si la acromegalia está activa.

Es conveniente que el resto de la función hipofisaria esté adecuadamente sustituida antes de valorar la función de GH e IGF-I (aunque esto es más importante al valorar un posible déficit que un exceso de GH).

4. Cada día se da más importancia a la calidad de vida relacionada con la salud en cualquier tipo de enfermedad. No obstante, este es un tema que los médicos hemos abordado poco, ya que hemos prestado más atención a los parámetros hormonales o radiológicos. Para el paciente, en cambio, el hecho de que su enfermedad condicione su calidad de vida es un asunto prioritario. Por tanto, debe considerarse un objetivo en el tratamiento de cualquier enfermedad y máxime en una situación como es la acromegalia que, por los cambios que produce en el aspecto físico y las dificultades que puede suponer el manejo de instrumentos o aparatos a causa de las manos agrandadas, puede dificultar no sólo la vida de relación sino incluso la actividad laboral. Hoy en día, existe un cuestionario específico desarrollado para pacientes con acromegalia<sup>9</sup> que puede utilizarse para objetivar el grado de afectación de la calidad de vida en estos pacientes.

5. El tratamiento neuroquirúrgico sigue siendo para la mayoría de especialistas el de elección en la acromegalia. Esto no significa que preoperatoriamente en algunos casos, sobre todo en los más sintomáticos, no pueda ser beneficioso un tratamiento médico, e incluso en algunos pacientes mayores con enfermedad asociada o en los que esté contraindicada la cirugía ésta pueda obviarse y llevar a cabo únicamente tratamiento médico<sup>1</sup>.

La experiencia del neurocirujano varía mucho de unos centros a otros, mientras que el efecto de los tratamientos médicos se puede considerar comparable en cualquier lugar. Por ello, conviene elegir para el tratamiento de la acromegalia (o de cualquier enfermedad hipofisaria) un equipo neuroquirúrgico con experiencia, ya que está demostrado que consigue mejores resultados<sup>10-17</sup> (tabla 2). Además de menos molestias para el paciente, supone una reducción clara de los gastos sanitarios, ya que se producen menos complicaciones y menos hipopituitarismo y requiere menos tratamientos adicionales. Por otro lado, se ha demostrado que existe una correlación inversa entre el número de neurocirujanos que operan las hipófisis en un centro y los resultados neuroquirúrgicos en el caso de la acromegalia<sup>14,18-23</sup> (tabla 1), de forma que si operan 1 o 2 neurocirujanos por centro, las tasas de curación de la

acromegalia superan el 60% y llegan hasta el 90% en los microadenomas, mientras que si operan muchos neurocirujanos, los porcentajes caen a cifras de alrededor de un 30% o incluso inferiores.

En el Registro Español de Acromegalia (REA)<sup>23</sup>, que incluye a unos 1.200 pacientes, el porcentaje de curación es del 44%, un índice inferior al de centros prestigiosos, pero que probablemente refleja más la efectividad real en la práctica clínica, pues los centros con menos experiencia raramente publican sus resultados. La edad de 60 años no es ninguna contraindicación para la cirugía. Es más importante el estado general del paciente y, como hemos dicho, la experiencia del neurocirujano.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. 2002 guideline for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2002;87:4054-8.
2. Albareda M, Webb SM. Tratamiento farmacológico de la acromegalia. *Endocrinología* 1998;45:156-62.
3. 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;358:1754-9.
4. 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.
5. Van der Hoek J, De Herder WW, Feelders RA, Van der Lely AJ, Uitterlinden P, Boerlin V, et al. A single dose comparison of the acute effects between the new somatostatin analog SOM230 and octreotide in acromegalic patients [en prensa]. *J Clin Endocrinol Metab*.
6. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria of cure of acromegaly. A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-9.
7. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2730-4.
8. Webb SM, Casanueva FF, Wass JAH. Oncological complications of excess GH in acromegaly. *Pituitary* 2002;5:21-5.
9. Webb SM, Prieto L, Badia X, Albareda M, Catalá M, Gaztambide S, et al. ACROQOL, a new health-related quality of life questionnaire for patients with acromegaly: development and psychometric properties. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:251-8.
10. Osman IA, James RA, Chatterjee S, Mathias D, Kendall-Taylor P. Factors determining the long-term outcome of surgery for acromegaly. *Quart J Med* 1994;87:617-23.
11. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar F, Medbak S, et al. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clin Endocrinol* 1996;45:407-13.
12. Swearingen B, Barker F, Katznelson L, Biller B, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1998;83:3419-26.
13. Pardo S, Albareda M, Webb SM, Oliver B, Bartumeus F. Tratamiento quirúrgico: indicaciones y resultados. En: Webb SM, editor. *Acromegalia*. Barcelona: Acción Médica, 1998; p. 169-87.
14. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RC, Adams CB, Wass JAH. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly

- and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol* 1999;50:561-7.
15. Lucas Morante T, García-Uría J, Estrada J, Saucedo G, Cabello A, Alcañiz J, et al. Treatment of invasive growth hormone pituitary adenomas with long-acting somatostatin analog SMS 201-995 before transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 1994;81: 10-4.
  16. Biermasz N, Van Dulken H, Roelfsema F. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4596-602.
  17. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol* 2003;58:86-91.
  18. Jenkins D, O'Brien I, Johnson A, Shakespear R, Sheppard MC, Stewart PM. The Birmingham pituitary database: auditing the outcome of the treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol* 1995;43:517-22.
  19. Yamada S, Aiba T, Takada K, Ozawa Y, Shimizu T, Sawano S, et al. Retrospective analysis of long-term surgical results in acromegaly: preoperative and postoperative factors predicting outcome. *Clin Endocrinol* 1996;45:291-8.
  20. Lisset CA, Peacey SR, Laing I, Tetlow L, Davis JR, Shalet SM. The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone secreting adenoma. *Clin Endocrinol* 1998;49:653-7.
  21. Gittoes NJ, Johnson AP, Sheppard MC, Stewart PM. Outcome of surgery for acromegaly: the experience of a single surgeon. *Q J Med* 1999;92:741-5.
  22. Clayton RN, Stewart PM, Shalet SM, Wass JAH. Pituitary surgery for acromegaly: should be done by specialists. *BMJ* 1999;319:588-9.
  23. Mestrón A, y participantes en REA. Registro Español de Acromegalia (REA): prevalencia regional, morbilidad y mortalidad [abstract]. *Endocrinología y Nutrición* 2003;50(Supl 2):5.
  24. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 1991;68:1673-7.
  25. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987;26:481-512.
  26. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol* 1998;49:441-5.