

## Acromegalia

### Tratamiento de la acromegalia

## Acromegalia: guía de tratamiento

T. LUCAS-MORANTE

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

Una vez conocidos los objetivos y los métodos de tratamiento de la acromegalia, corresponde a este breve capítulo final analizar la secuencia de empleo de los diferentes métodos terapéuticos y su indicación más adecuada en cada caso particular. El problema no es sencillo, dado que el progreso en el tratamiento médico ha obligado a replantearse el tradicional esquema terapéutico secuencial de cirugía, radioterapia y tratamiento médico.

Se han propuesto, en los últimos años, numerosos algoritmos terapéuticos<sup>1-3</sup>. Es directriz común a todos el desplazamiento de la radioterapia al último nivel. En alguno, además, se introduce el tratamiento médico en primera línea en todos los macroadenomas con escasas posibilidades de curación quirúrgica que no muestren síndrome compresivo<sup>2</sup>.

Nuestro esquema terapéutico se expone en la figura 1. Considera que la cirugía transesfenoidal sigue siendo el tratamiento primario de elección<sup>4-8</sup>, salvo escasas excepciones que enumeramos:

- Contraindicación del acto quirúrgico por alguna enfermedad médica asociada.
- Edad avanzada, especialmente si la actividad de la enfermedad es leve y el tumor pequeño. A este respecto hay que puntualizar que la cirugía transesfenoidal es bien tolerada incluso en personas mayores, con resultados y complicaciones similares a los de la población más joven<sup>9</sup>.
- Rechazo de la cirugía por el paciente.

Esta aproximación quirúrgica inicial generalizada, a nuestro juicio, tiene la ventaja de curar definitiva y rápidamente a más del 90% de los pacientes con microadenomas y al 50% de los portadores de macroadenomas. Además, en aquellos macroadenomas en los que la cirugía no sea curativa, tampoco resulta inútil, pues consigue una reducción de masa tumoral y un descenso de la hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) que permite un más fácil control con el tratamiento médico ulterior<sup>10</sup>. La introducción del pegvisomant puede variar esta aproximación por su mayor efectividad. Sin embargo, tiene la desventaja de no controlar la masa tumoral.

Sin duda, como se ha demostrado claramente en numerosos estudios, es necesario un equipo neuroquirúrgico especializado y que se mantenga entrenado, lo que conlleva un número mínimo de intervenciones por año<sup>11-13</sup>.

Tras el fallo de la cirugía transesfenoidal algunos esquemas terapéuticos indican tratamiento médico, con independencia de los valores de GH y del tamaño del resto tumoral<sup>2</sup>. Aunque consideramos que en este momento se debe probar la respuesta iniciando tratamiento médico, creemos que la actitud terapéutica posterior ha de adaptarse a cada paciente y valorar tanto los valores de GH e IGF-I como el volumen de los restos adenomatosos posquirúrgicos.

Si los valores de GH e IGF-I son discretamente elevados y el resto tumoral escaso o inexistente (no evidenciable en la resonancia magnética [RM]), puede proseguirse con el tratamiento médico con la secuencia que a continuación se indica y queda establecida en el diagrama de tratamiento. Consideramos valores discretamente elevados de GH e IGF-I a los que están por debajo de 10 y 750 µg/l, respectivamente. Este límite no es arbitrario, ya que es conocido que los valores superiores tienen menos posibilidades de normalizarse totalmente con análogos de la somatostatina<sup>14</sup>. En esta situación y cuando hay un pequeño resto adenomatoso claramente evidenciable en la RM y alejado más de 5 mm de la vía óptica, puede valorarse el tratamiento con radiocirugía, sobre todo si la respuesta al tratamiento médico no es óptima. En nuestra experiencia, la radiocirugía consigue un más rápido control bioquímico de la enfermedad que la radioterapia fraccionada<sup>15,16</sup>. En todo caso, mientras la radiocirugía hace efecto, emplearemos el tratamiento médico.

Si los valores de GH e IGF-I son mucho más elevados y hay un resto adenomatoso importante, especialmente si es invasor de estructuras vecinas y no se consigue una normalización bioquímica total con buena tolerancia y dosis no excesivas, consideramos indicada la radioterapia estereotáctica fraccionada<sup>17</sup>. Sólo en lesiones > 6 cm, la radioterapia estereotáctica fraccionada no parece ofrecer ventajas sobre la conformada tridimensional de planificación.

El tratamiento médico en general se utiliza como tratamiento coadyuvante, en caso de fallo de la cirugía y en espera del efecto de la radioterapia, pero puede indicarse como tratamiento primario en caso de contraindicación o rechazo de la cirugía y/o radioterapia y en pacientes de edad avanzada, con tumor pequeño y cuadro clínico benigno<sup>18</sup>. Trataremos aquí exclusivamente algunos aspectos prácticos de éste:

— Sólo está indicado probar con agonistas dopamínergicos en casos con GH e IGF-I séricos muy poco elevados (< 2-3 veces el valor normal), sobre todo si presentan concomitantemente hiperprolactinemia. El fármaco de elección es la cabergolina<sup>19,20</sup>.

— El tratamiento médico se inicia habitualmente con los análogos de la somatostatina de acción prolongada, octreótida o lanreótida. Ante la falta de control con uno de los

Correspondencia: Dr. T. Lucas.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario Puerta de Hierro.  
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.

## Acromegalia

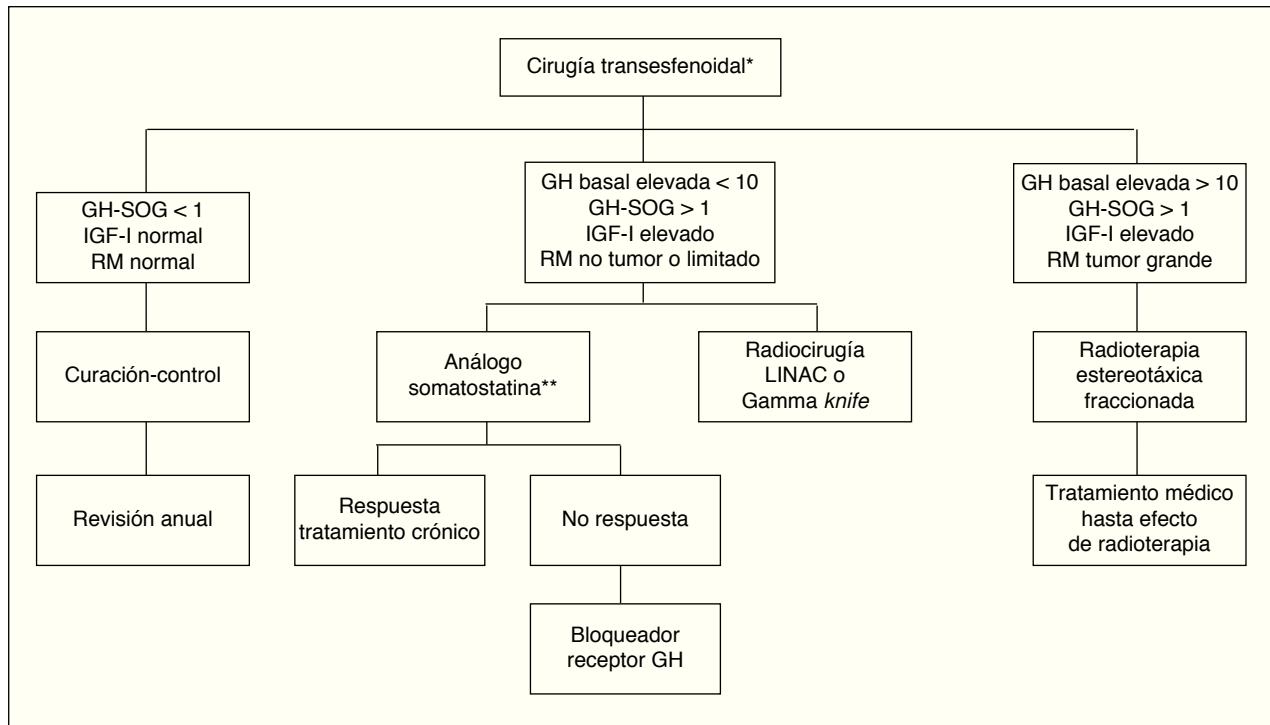


Fig. 1. Aproximación terapéutica a la acromegalia. La GH e IGF-I están expresadas en  $\mu\text{g/l}$ .

GH-SOG: prueba de sobrecarga oral de glucosa; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina tipo I; GH: hormona de crecimiento; LINAC: acelerador lineal.

\*El tratamiento médico puede ser el primario en algunos pacientes cuando hay contraindicación o rechazo de la cirugía, especialmente si el tumor es pequeño, el cuadro clínico-bioquímico, leve y la edad, avanzada.

\*\*Se probará el tratamiento inicial con agonistas dopaminérgicos sólo en los casos con GH e IGF-I muy poco elevados, sobre todo si presentan concomitantemente elevación de la prolactina.

análogos se puede probar el otro, aunque la respuesta suele ser similar<sup>21-23</sup>.

— La asociación de agonistas dopaminérgicos a los análogos de la somatostatina puede ser útil en algunos casos, al inducir una supresión de la GH adicional<sup>24,25</sup>.

— El tratamiento prequirúrgico con análogos de la somatostatina mejora las condiciones general y anestésica de los pacientes, sin que hasta el momento haya datos fehacientes de mejoría en los resultados quirúrgicos<sup>26</sup>.

— El bloqueador del receptor de GH pegvisomant es un tratamiento muy eficaz, indicado en la actualidad en los pacientes resistentes a otras alternativas terapéuticas, aunque en un futuro podría situarse en un nivel similar a los análogos<sup>27,28</sup>.

— Hay escasa experiencia y no está oficialmente aprobado el tratamiento combinado de pegvisomant con análogos de la somatostatina y/o agonistas dopaminérgicos<sup>29</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Clemmons DR, Chihara K, Freda PU, Ken K, Ho, Klibanski A, Melmed S, et al. Optimizing Control of Acromegaly: Integrating a Growth Hormone Receptor Antagonist into the Treatment Algorithm. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4759-67.
- Melmed S. Treatment of acromegaly. Uptoate 2005.
- Cook DM, Ezzat S, Katzenelson L, Kleinberg DL, Laws ER, Nippoldt TB, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocrine Pract.* 2004;10:213-25.
- Swearingen B, Barker FG, Katzenelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3419-26.
- Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: Initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3411-8.
- Freida PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg.* 1998;89:353-8.
- Krieger MD, Couldwell WT, Weiss MH. Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery. *J Neurosurg.* 2003;98:719-24.
- Serri O, Beauregard C, Hardy J. Long-term biochemical status and disease-related morbidity in 53 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:658-61.
- Puchner MJA, Knappe UJ, Lüdecke DK. Pituitary surgery in elderly patients with acromegaly. *Neurosurgery.* 1995;36:677-84.
- Lecumberri B, Núñez R, Galicia I, Alcañiz J, Salto L, Lucas T. Cirugía transesfenoidal en la acromegalia: análisis de los resultados en 390 pacientes. *Endocrinología y Nutrición.* 2001;48 Supl 2:10.
- Ahmed S, Elshelkh M, Stratton IM, Page RCL, Adams CBTJ, Wass AH. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol.* 1999;50:561-7.
- Gittos NJL, Sheppard MC, Johnson AP, Stewart PM. Outcome of surgery for acromegaly-the experience of a dedicated pituitary surgeon. *Q J Med.* 1999;92:741-5.
- Clayton RN. How many surgeons to operate on acromegalic patients? *Clin Endocrinol.* 1999;50:557-9.
- Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE, et al. Primary medical therapy for acromegaly: An open prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4554-63.
- Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheil S, Schubiger O, Siegfried J, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurgery.* 1998; 88:1002-8.
- Attanasio R, Epamineda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3105-12.
- Powell JS, Wardlaw SL, Post KD, Freda PU. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2068-71.

18. Lucas T, Catalá M. Guia clínica del diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. *Endocrinología y Nutrición*. 2005;52:18-21.
19. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobely F, Coolens JL, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:374-8.
20. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M, Dallabonzana D, Orlandi P, Dare N, et al. Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment? *Eur J Endocrinol*. 1998;139:516-21.
21. Lancrenan I, Bruns C, Grass P, et al. Sandostatin LAR: a promising therapeutic tool in the management of acromegalic patients. *Metabolism*. 1996;45 Suppl 1:67-71.
22. Diez JJ. Lanreotide: a new therapeutic option in acromegaly. *Med Clin (Barc)*. 1996;107:257-69.
23. Caron P, Beckers A, Cullen DR, Foth MI, Laurberg P, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:99-104.
24. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:209-15.
25. Marzullo P, Ferone D, Di Somma C, Pivonello R, Filipella M, Lombardi G, et al. Efficacy of combined treatment with lanreotide and cabergoline in selected therapy-resistant acromegalic patients. *Pituitary*. 1999; 1:115-20.
26. Lucas T, Astorga R, Catalá M. Preoperative lanreotide treatment for GH-secreting pituitary adenomas: effect on tumour volume and predictive factors of significant tumour shrinkage. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:471-81.
27. Trainer PJ, Drake WM, Katzenelson 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.
28. Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katzenelson L, et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet*. 2001; 24:1754-9.
29. 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.