



REVISIÓN / REVIEW

## Avances en el enfrentamiento diagnóstico y terapéutico de la acromegalía

*Acromegaly: advances in diagnosis and therapeutic approach*

Francisco J. Guarda<sup>a,b</sup>✉, Flavia Nilo<sup>a,b</sup>, Pablo Villanueva<sup>b,c</sup>.

<sup>a</sup> Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>b</sup> Programa de Tumores Hipofisarios y Endoscopía Endonasal de Base de Cráneo, Red de Salud UC-CHRISTUS. Santiago, Chile.

<sup>c</sup> Departamento de Neurocirugía, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### *Historia del Artículo:*

Recibido: 10/04/2025

Aceptado: 04/07/2025

#### **Keywords:**

Acromegaly; Pituitary Tumors; Somatostatin Analogues; Transsphenoidal Resection; Radiation Therapy; Pituitary Centers of Excellence.

#### **Palabras clave:**

Acromegaly; Tumores Hipofisarios; Análogos de Somatostatina; Resección Transesfenoidal; Radioterapia; Centros Pituitarios de Excelencia.

### RESUMEN

La acromegalía es una enfermedad infrecuente, habitualmente causada por tumores benignos secretores de hormona de crecimiento en la glándula hipófisis y que generan efectos multisistémicos y aumento de la morbimortalidad. En esta revisión, buscamos mostrar los últimos avances en el manejo médico de pacientes con esta patología, el cual debe ser individualizado y llevado a cabo por equipos multidisciplinarios especializados en patología hipofisaria. La cirugía por operadores experimentados sigue siendo la alternativa de primera línea en la gran mayoría de los casos. En pacientes con enfermedad persistente existen alternativas terapéuticas como la radioterapia/radiocirugía, nueva cirugía y fármacos orientados a distintos targets moleculares (análogos de somatostatina de primera y segunda generación, agonistas dopaminérgicos, antagonistas del receptor de hormona de crecimiento, entre otros). La terapia multimodal, es decir, la combinación de varias de estas alternativas logra altas tasas de remisión y debe ser seleccionada en forma individualizada, utilizando para su elección parámetros clínicos, bioquímicos, radiológicos e histológicos. Esto permite evitar o minimizar complicaciones a largo plazo y, por ende, mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad.

### ABSTRACT

Acromegaly is a rare disorder, primarily caused by benign growth hormone-secreting tumors of the pituitary gland, leading to multisystemic complications and increased morbidity and mortality. This review aims to show the most updated advances in its management, which should be individualized and conducted by specialized multidisciplinary teams with expertise in pituitary disorders. Surgery, when performed by experienced surgeons, remains the first-line treatment in most cases. For patients with persistent disease, alternative therapeutic options include radiation, repeat surgery, and

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: [fjguarda@uc.cl](mailto:fjguarda@uc.cl)

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.07.001>

e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**pharmacological agents targeting different molecular pathways, such as first and second-generation somatostatin analogs, dopamine agonists, and growth hormone receptor antagonists, among others. A multimodal treatment approach, combining multiple therapeutic strategies, has been shown to achieve high remission rates. Treatment selection should be tailored based on clinical, biochemical, radiological, and histological parameters to optimize outcomes, minimize long-term complications, and ultimately improve patients' quality of life.**

## INTRODUCCIÓN

La acromegalía es una enfermedad causada habitualmente por adenomas o tumores neuroendocrinos de origen adenohipofisario (PitNETs) productores de hormona de crecimiento (GH) en forma autónoma<sup>1,2</sup>. En un porcentaje menor al 1% de los casos, la enfermedad puede ser causada por tumores ectópicos secretores de GH o de su hormona liberadora (GHRH)<sup>3</sup>. Sus efectos son multisistémicos y su presencia aumenta la morbilidad de quienes la padecen, especialmente de causa cardiovascular<sup>1,2,4</sup>. El diagnóstico precoz es clave en la prevención de complicaciones; sin embargo, una importante demora en el diagnóstico ha sido descrita en múltiples estudios debido a la gradualidad de los cambios físicos asociados a la enfermedad. El manejo oportuno y por equipos especializados en el manejo de estos pacientes (también conocidos como Pituitary Tumor Centers of Excellence o PTCOE) permite reducir el riesgo de patologías secundarias al exceso de GH y del factor de crecimiento insulino-símil tipo 1 (IGF-1) y, además, mejorar la calidad de vida<sup>2,5</sup>. El uso de terapias multimodales por equipos multidisciplinarios experimentados se ha establecido como la forma de manejo de elección, permitiendo lograr el control de la enfermedad en más del 90% de los pacientes<sup>1</sup>. En esta revisión, buscamos mostrar los últimos avances en el manejo médico de pacientes con acromegalía, destacando la importancia de la interdisciplinariedad en la planificación de las terapias.

## ALGUNOS CONCEPTOS SOBRE DIAGNÓSTICO Y REMISIÓN

Para el diagnóstico es imprescindible un alto nivel de sospecha, no solamente entre endocrinólogos, sino también en todo el equipo de salud. Cambios acrales como el crecimiento de manos y pies, cambios faciales, alteraciones dentales y prognatismo, como también el desarrollo de patologías crónicas sin una clara causa o de difícil manejo (como diabetes mellitus, hipertensión arterial, apnea e hipopnea del sueño, entre otros) deben alertar a los equipos de salud para realizar el tamizaje necesario<sup>6</sup>.

Debido a la alta fluctuación en la concentración de GH en ayuno, el diagnóstico se basa en la medición de IGF-1. Concentraciones de este parámetro sobre 1,3 veces el límite superior de referencia del ensayo ( $xULN$ ) asociado a signos y síntomas clínicos sugerentes, confirman el diagnóstico y motivan la rea-

lización de resonancia magnética de silla turca (RMST) para la localización del tumor y posterior inicio del tratamiento. En casos de duda diagnóstica, el *gold-standard* es la prueba de supresión con 75 g de glucosa con medición de 5 muestras de GH. La hiperglicemia induce una disminución de la liberación de GH, por lo que la ausencia de supresión con valores sobre 0,4 µg/l en todas las mediciones de esta prueba confirman el diagnóstico<sup>7</sup>.

Es importante destacar que hay factores que pueden incidir en el rendimiento de estos exámenes con falsos positivos y negativos. El uso de estrógenos orales puede generar disminución de los niveles de IGF-1 y elevación de los valores de GH, mediante la inducción de resistencia hepática a la acción de la GH. La evaluación de éste y otros factores confundentes es especialmente relevante en los casos de duda diagnóstica<sup>7</sup>.

Una vez confirmado el diagnóstico, el tratamiento inicial de elección es quirúrgico, siendo la experiencia del neurocirujano uno de los factores más importantes para el éxito de éste, como también el manejo multidisciplinario con equipos dedicados al área<sup>5,8</sup>. El objetivo es lograr la remisión de la enfermedad, que se define como la normalización de los niveles de IGF-1 a valores dentro de los rangos de referencia para sexo y edad luego de los 2 ó 3 meses de la cirugía<sup>7</sup>.

En forma concomitante al diagnóstico, se deben iniciar estudios relacionados a las comorbilidades asociadas al exceso de GH<sup>2</sup>. Diversas manifestaciones clínicas son causadas por los efectos del exceso de GH y de IGF-1 sobre los distintos tejidos, como por ejemplo el aumento de la resistencia a la insulina (hiperglicemia), el incremento de la reabsorción de sodio a nivel renal (hipertensión arterial), generación de edema y acumulación de matriz amorfa en tejidos blandos (apnea del sueño), promoción de mecanismos anabólicos sobre algunos órganos (hipertrofia ventricular y pólipos colónicos) y alteraciones en el remodelado óseo y cartilaginoso (osteoporosis y artrosis)<sup>9</sup>.

En las siguientes secciones, detallaremos aspectos relacionados a la terapia multimodal de los pacientes con acromegalía, centrándonos en el manejo médico endocrinológico y las nuevas alternativas terapéuticas que se encuentran en estudio.

## TERAPIA QUIRÚRGICA

La inmensa mayoría de las cirugías se realizan a través de un acceso transesfenoidal, ingresando por la nariz. Existen dos técnicas de resección transesfenoidal: endoscópica y microscópica. La endoscopía permite mayor visualización y manipulación de estructuras sulares y parasolares gracias a la ductilidad del endoscopio dentro de la silla turca. Si bien es complejo diseñar estudios que permitan comparar perfectamente ambas técnicas, la evidencia parece favorecer la endoscopía especialmente en tumores de mayor tamaño o con mayor invasión a estructuras vecinas<sup>10</sup>. De esta forma, la endoscopía endonasal en manos experimentadas es actualmente la técnica de elección en PTCOEs. Segundas (o terceras) cirugías tienden a tener menor efectividad y la necesidad de administración de terapias médicas en estos pacientes significa una carga importante, tanto física como emocional, para los pacientes y para el sistema de salud en general<sup>1,11</sup>.

Dentro de los factores que predicen una menor respuesta a la terapia quirúrgica, destacan el mayor tamaño del tumor, la invasión a senos cavernosos, menor edad de presentación y mayores niveles de GH e IGF-1 previo a la cirugía<sup>4</sup>. En un estudio de la Pituitary Society liderado por A. Giustina en que se revisaron los estándares de cuidado en los PTCOEs, se mostraron tasas promedio de remisión quirúrgica - en manos expertas - de 77,3% para microadenomas y 49% para macroadenomas<sup>5</sup>.

Si bien en Chile la acromegalia se encuentra cubierta por el Programa de Garantías Explícitas en Salud (GES), es necesario establecer centros de derivación a nivel nacional que cumplan con los requisitos para conformar un PTCOE. Esto permitiría un manejo más eficiente de estos casos, optimizando los resultados y evitando mayores gastos en salud.

## RADIOTERAPIA/RADIOCIRUGÍA

El uso de radiación en el control de tumores se encuentra ampliamente difundida en múltiples áreas de la medicina. Inicialmente, la radioterapia convencional involucraba dosis mayores de radiación en múltiples sesiones, con lo que se irradiaba una zona más amplia, con el consiguiente riesgo potencial de daño a estructuras vecinas. La radiocirugía estereotáctica permite concentrar el efecto a nivel celular en forma controlada, lo que es especialmente importante para evitar complicaciones como el daño actínico al quiasma<sup>12</sup>. En pacientes con acromegalia, la radiocirugía se reserva para casos con progresión tumoral o falta de respuesta a pesar de terapia quirúrgica y médica óptimas<sup>4</sup>. La radiación permite control estructural en más del 90% de los casos; sin embargo, el control de la actividad secretora presenta menor éxito, con resultados variables que oscilan alrededor del 50% y pueden demorar hasta 10 años en hacerse manifiestos<sup>4,12</sup>. Como efecto adverso, se ha descrito como compli-

cación el hipopituitarismo en alrededor del 20 al 50% de los casos, aumentando con el paso del tiempo, lo que obliga a seguimiento endocrinológico de la función hipofisaria normal por el resto de la vida del paciente<sup>4,13</sup>. La lesión de nervios craneanos es menos frecuente con técnicas más modernas, al igual que el riesgo de accidente vascular, daño frontal y temporal o la aparición de segundas neoplasias a raíz del daño actínico en tejido circundante<sup>13</sup>.

## TERAPIA MÉDICA

Existe consenso en que la terapia médica se reserva para pacientes que no han logrado remisión con la cirugía utilizada como terapia primaria. Las guías internacionales no recomiendan el uso de fármacos preoperatorios (especialmente análogos de somatostatina de primera generación [fgSRL]), aunque existe cierta evidencia a favor de su uso en pacientes con macroadenomas invasores para mejorar los resultados de la resección quirúrgica, especialmente en centros con menor experiencia quirúrgica<sup>14</sup>. También, podría plantearse eventualmente como tratamiento primario en pacientes que no son candidatos quirúrgicos por presencia de comorbilidades avanzadas o descompensadas, especialmente cardiovasculares<sup>13</sup>. A continuación, comentaremos las alternativas más utilizadas y mencionaremos las nuevas opciones en estudio (tabla 1).

**Análogos de somatostatina de primera generación:** son fármacos ampliamente utilizados, los cuales se unen a los receptores de somatostatina situados en la membrana celular de los somatotropos, teniendo un efecto inhibitorio sobre la replicación celular y la secreción de GH<sup>13</sup>. Existen formulaciones de primera generación inyectables (octreotida, de acción corta y larga, y lanreotida) y orales (octreotida oral de administración diaria). La diferencia entre las distintas generaciones radica en la afinidad sobre alguno de los cinco subtipos principales del receptor de somatostatina (SSTR), siendo los de primera generación aquellos con mayor afinidad por el SSTR2<sup>13</sup>.

La octreotida inyectable de acción corta es muy poco utilizada como medida terapéutica, dada su corta vida media y necesidad de administración parenteral varias veces al día. Las de acción larga, octreotida LAR (20 y 30 mg) y lanreotida (60 a 120 mg) de administración mensual, tienen amplia evidencia en el uso en pacientes con acromegalia. Para este fin es necesaria la medición de IGF-1 al final del ciclo de inyección, con ajustes no antes de 3 meses desde iniciado el fármaco<sup>7</sup>. La efectividad de lanreotida y octreotida LAR son similares, logrando control bioquímico de enfermedad entre el 30 y 55% de los pacientes y tumoral entre el 30 y 53%<sup>4,15,16</sup>. Dentro de los efectos adversos más frecuentes en estos pacientes se cuentan la hiperglucemia, colelitiasis y malestar en el sitio de punción<sup>4</sup>. Algunos estudios han mostrado beneficio en el uso de dosis mayores de lanreotida (180 mg) o en ciclos más cortos (3 semanas), logrando mejorar el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión bioquímica<sup>17</sup>.

Fármaco	Dosis habitual de uso	Efectividad	Efectos adversos	Escenario clínico recomendado
<b>Análogos de somatostatina de primera generación (fgSRL): octreotida LAR y lanreotida</b>	Octreotida LAR 10-30 mg/mes IM o Lanreotida 60-120 mg/mes SC	Control bioquímico y tumoral ~30-50%	Molestias gastrointestinales, colelitiasis, hiperglicemia	Primera línea en la mayoría de los casos. Ausencia de predictores de mala respuesta.
<b>Análogo de somatostatina de segunda generación: pasireotida (PAS)</b>	40-60 mg/mes IM	25 a 37% de los que fallan a terapia con fgSRL	Alto riesgo de hiperglicemia/diabetes, otros similares a fgSRL	Predictores de mala respuesta a fgSRL con remanente significativo o ausencia de respuesta a fgSRL. Búsqueda de control tumoral.
<b>Agonista dopamínérigo: cabergolina (CAB)</b>	0,5-5 mg/semana VO	34% en metaanálisis	Náuseas, ortostatismo, cefalea, trastornos psiquiátricos	Pacientes con IGF-1 <1,5 xULN.
<b>Antagonista del receptor de GH: pegvisomant (PEGV)</b>	10-40 mg/día SC	~60-70% de control en estudios "vida real"	Elevación transaminasas, lipohipertrofia sitio de punción	Mala respuesta a otras terapias, ausencia de remanente significativo, hiperglicemia asociada.
<b>fgSRL+CAB</b>	Antes descritas	Hasta 52%	Efectos combinados de cada uno	Pacientes con respuesta bioquímica parcial a fgSRL.
<b>fgSRL+PEGV</b>	Antes descritas	Alta tasa de control (~97%)	Efectos combinados	Resistencia bioquímica a fgSRL e hiperglicemia. Combinación permite reducir dosis de PEGV.
<b>PAS+PEGV</b>	Antes descritas	Buena respuesta (pocos estudios)	Hiperglicemia y elevación transaminasas	Resistencia a otras terapias, crecimiento tumoral a pesar de terapias estándar (incluso RT).

Abreviaciones: IM: intramuscular; SC: subcutáneo; VO: vía oral; xULN: veces sobre el límite superior normal; RT: radioterapia/radiocirugía.

**Tabla 1.** Terapias médicas disponibles para el tratamiento de la acromegalía.

La octreotida oral ha surgido como una alternativa para pacientes que no desean recibir inyecciones en forma mensual<sup>18</sup>. Su farmacocinética ha demostrado alcanzar concentraciones plasmáticas similares que las formulaciones subcutáneas o intramusculares<sup>19</sup>. El estudio MPOWERED demostró no-inferioridad al comparar octreotida oral con formulaciones parenterales clásicas<sup>20</sup>. La extensión de este estudio demostró seguridad y efectividad a largo plazo y, en una revisión de su uso en vida real, se evidenció disminución de los síntomas "breakthrough" (por pérdida de efecto dentro de un ciclo de administración) especialmente hacia el final del período de inyección<sup>18</sup>. Así, su uso se recomienda en pacientes que hayan respondido a formulaciones parenterales, pero que prefieran su uso oral o tengan síntomas por probable disminución de la concentración plasmática del fármaco.

Existen algunos factores que predicen mala respuesta a fgSRL como la hiperintensidad del tumor en secuencia T2 de la RMST, la que se correlaciona con una histología de granularidad escasa de las células somatotropas tumorales y a menor expresión de SSTR2<sup>21</sup>. La baja expresión de E-cadherina también se ha asociado a menor presencia del SSTR2<sup>22</sup>. De igual modo, se ha descrito que variantes patogénicas de los genes AIP (uno de los responsables de las variantes familiares de tumores hipofisiarios aislados)

y GPR101 (descrito en acrogigantismos ligados al cromosoma X) se asocian a menor respuesta, como también la edad de presentación menor de 40 años (probablemente, por mayor prevalencia de estas variantes patogénicas)<sup>4</sup>.

**Agonistas dopamínérgicos:** al compartir un origen común con los lactotropos, los somatotropos expresan en su superficie receptores de dopamina, por lo que el uso de agonistas dopamínérgicos tiene un rol en el tratamiento. El uso de cabergolina (CAB) como monoterapia ha mostrado en un metaanálisis una efectividad de alrededor de un 34%, siendo mejor la respuesta a menor concentración de IGF-1 (menos de 1,5 xULN) y es independiente de la expresión de prolactina en la inmunohistoquímica o de la concentración plasmática de ésta<sup>23</sup>. La combinación con fgSRL puede alcanzar un 52% de respuesta bioquímica<sup>23</sup>. Las dosis utilizadas fluctúan desde los 0,5 a 5 mg a la semana y sus efectos adversos son similares a los que se ven en pacientes con prolactinoma, como mareos, ortostatismo, cefalea o manifestaciones psiquiátricas<sup>4</sup>.

**Antagonista del receptor de hormona de crecimiento:** a diferencia de los fgSRL, este fármaco actúa sobre la generación de IGF-1, impidiendo la activación del receptor de GH a nivel hepático y sistémico. El pegvisomant (PEGV) es la forma comercial disponi-

ble, el cual corresponde a una molécula PEGilada (conjugación de la droga a moléculas de polietilenglicol, lo que disminuye su degradación en plasma), inhibiendo funcionalmente la dimerización del receptor y, por ende, impidiendo su acción<sup>24</sup>. No tiene efecto inhibitorio sobre los somatotropos tumorales, por lo que teóricamente podrían aumentar el riesgo de crecimiento tumoral, lo que se ha demostrado en sólo un 7,1% de los casos<sup>25</sup>. La dosis recomendada va de los 10 a los 40 mg al día por vía subcutánea. Su efectividad en estudios clínicos se ha reportado en hasta un 100% de los pacientes; sin embargo, estudios en "vida real" han mostrado control de enfermedad en alrededor de un 60–70%<sup>4,25</sup>. Dentro de los factores que disminuyen su efectividad fuera de los estudios clínicos se encuentra la imposibilidad de uso de dosis óptimas por costo o adherencia a la administración diaria<sup>25</sup>. Como beneficio agregado, se ha descrito una disminución leve en glicemia y hemoglobina glicosilada, independiente del control de enfermedad<sup>4</sup>. Entre los efectos adversos destaca la elevación de transaminasas hepáticas (no se ha reportado insuficiencia hepática), lipohipertrofia del sitio de punción y caída bajo concentraciones normales de la IGF-1. Su combinación con fgSRL podría alcanzar respuestas superiores al 97% en algunos estudios; sin embargo, ambos son fármacos de alto costo<sup>26</sup>, por lo que debería considerarse la combinación en aquellos pacientes con respuesta parcial a fgSRL, con un remanente significativo y trastornos glicémicos<sup>27</sup>. De igual modo, se ha analizado la combinación de PEGV y agonistas dopamínérgicos, pero la evidencia es escasa<sup>4</sup>. El uso de PEGV de primera línea podría plantearse en pacientes con predictores de mala respuesta a fgSRL, con ausencia de remanente (o muy pequeños) y con trastornos glicémicos. En Chile se encuentra disponible el fármaco para su uso pero aún no ha sido incorporado a las canastas GES (correspondiente a Garantías Explícitas en Salud, un conjunto de beneficios garantizados por ley que aseguran el acceso a tratamientos para problemas de salud específicos en Chile), por lo que su utilización se restringe a casos específicos en que se ha solicitado autorización a los Servicios de Salud, a entidades previsionales o cuando es financiado directamente por el paciente.

**Análogos de somatostatina de segunda generación:** a diferencia de los fgSRL, la pasireotida LAR (PAS, 40 a 60 mg) presenta acción multirreceptor, especialmente sobre el SSTR5. El estudio pivotal, PAOLA, demostró su efectividad entre pacientes que no respondieron al uso de fgSRL, mostrando respuesta bioquímica en alrededor de un 25% de éstos (37% en la extensión de este estudio) y estructural entre un 10 y 18% de estos pacientes<sup>28,29</sup>. Podría ser considerado de primera línea en pacientes con mayor expresión de SSTR5 que SSTR2 o con factores de mala respuesta a fgSRL como hiperintensidad en RMST o una histología escasamente granular. Entre los efectos adversos destaca el riesgo de hiperglicemia, que puede alcanzar un 70% de los pacientes, siendo mayor el riesgo si presentan hiperglicemia previa al inicio de su uso<sup>13,28</sup>.

### Nuevos fármacos en desarrollo:

a. **Paltusotide:** molécula no peptídica con acción sobre SSTR2 por vía oral<sup>30</sup>. En los estudios ACROBAT Edge y PATHFINDR-1 se demostró que esta droga logra mantener en un 83% los niveles de IGF-1 en pacientes que recibían previamente fgSRL, disminuyendo su efecto en aquellos que usaban terapias combinadas<sup>31,32</sup>. En aquellos vírgenes a tratamiento, 42,5% presentaron respuesta bioquímica<sup>30</sup>. Los efectos adversos fueron similares a los presentes en pacientes usuarios de fgSRL.

### b. Otras presentaciones de fgSRL:

a. Octreotida subcutánea de depósito (CAM2029): esta formulación, similar a la ya disponible en forma intramuscular, permite administración subcutánea mensual, lo que facilitaría la autoadministración por el paciente. Estudios aún iniciales, pero habrá respuesta similar a fgSRL tradicionales<sup>30</sup>.

b. Lanreotida de acción prolongada: formulación intramuscular de mayor dosis que permitiría administración en períodos más prolongados (aproximadamente cada 12 semanas). Estudios iniciales han mostrado resultados promisorios<sup>33</sup>.

c. Acetato de octreotida encapsulada (MTD 201): tecnología que permite encapsular la molécula en microesferas bio-reabsorbibles, lo que generaría menos reacciones en el sitio de administración intramuscular<sup>30</sup>.

### c. Nuevos antagonistas GH:

a. *Sit 1-binding helix (S1H)*: péptido que emula el sitio de unión de GH a su receptor. Estudios *in vitro* e *in silico* han mostrado disminución de la cascada post-receptor<sup>30,34</sup>.

b. ALXN2420 (ex AZP 3813): pequeño péptido antagonista del receptor de GH, ha sido probado en estudios animales con reducción de IGF-1 y podría ser usado como terapia complementaria al uso de fgSRL<sup>30,35</sup>.

### d. Otros agonistas de SSTR:

a. **Somatoprim:** molécula con afinidad moderada a SSTR2, SSTR4 y SSTR5. Estudios fase 1 antiguos de administración subcutánea han mostrado reducción de la secreción de GH, sin efecto sobre insulina<sup>36</sup>.

b. **AP-102:** con afinidad por SSTR2 y SSTR5 pero no a SSTR1 ni SSTR3, el cual también tendría efecto nulo sobre secreción de insulina<sup>30</sup>. Su administración es subcutánea.

c. **GT 02037:** corresponde a una molécula de somatostatina glicosilada, lo que le otorgaría mayor estabilidad y afinidad por todos los receptores<sup>30</sup>. Su administración es subcutánea.

e. **Oligonucleótidos antisentido:** corresponden a secuencias nucleotídicas de hebra simple de administración subcutánea que se unen a RNA mensajero del receptor de GH, impidiendo su traducción. Resultados iniciales de ATL1103 mostraron dis-

minución de IGF-1, pero no se han publicado nuevos resultados desde 2021<sup>30</sup>.

#### **Elección individualizada de la terapia:**

Las características de cada fármaco han llevado a establecer escenarios clínicos óptimos para el uso de cada una de ellas, permitiendo una elección individualizada de la terapia (tabla 1). Un estudio reciente (ACROFAST) recomienda la realización de pruebas de respuesta a octreotida de acción corta, medición de la hiperintensidad en T2 en la RMST y de parámetros inmunohistoquímicos como la expresión de SSTR2, SSTR5 y E-cadherinas antes de seleccionar el fármaco más adecuado, logrando mejorar la tasa de remisión<sup>22</sup>.

En consideración a lo expuesto en las secciones anteriores, recomendamos la elección de terapia individualizada, tomando en cuenta factores específicos de cada paciente. De esta forma, en pacientes con enfermedad persistente y concentraciones de IGF-1 <1,5 xULN, la CAB podría ser una alternativa razonable, económica y efectiva. Si IGF-1 >1,5 xULN, se deben tomar en cuenta otras consideraciones, como la presencia de factores predictores de mala respuesta a fgSRL, remanente tumoral o hiperglicemia/diabetes mellitus. Si bien los factores predictores disminuyen la probabilidad de remisión con fgSRL, se podría iniciar tratamiento directamente con PAS o probar fgSRLs por períodos acotados y ajustar según respuesta. La presencia de remanente no resecable debe motivar el uso de fármacos con acción antitumoral como

fgSRL, PAS, CAB o combinación de fármacos. En pacientes con hiperglicemia, el PAS presenta alto riesgo de progresión, por lo que el PEGV surge como alternativa más adecuada, al igual que en pacientes con enfermedad persistente y sin remanente tumoral.

Ante pacientes con remanentes extensos susceptibles de resección (ausencia de invasión a estructuras vecinas), una segunda cirugía en manos expertas podría ser la terapia de elección. La radiocirugía juega un rol importante en aquellos pacientes con enfermedad persistente y remanentes invasores o imposibilidad de mantener control bioquímico con terapia médica óptima.

#### **CONCLUSIONES**

La acromegalía es una condición médica que ha tenido grandes avances en las últimas décadas, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. En esta revisión hemos podido mostrar los avances terapéuticos, destacando la necesidad de equipos multidisciplinarios con conocimiento profundo del tema y experiencia clínica. En casos en que la cirugía no logra control adecuado, la terapia multimodal ha surgido como la alternativa de elección, la cual incluye nueva cirugía, terapia médica con fármacos que tienen targets moleculares diversos y radioterapia o radiocirugía. La elección de la terapia médica debe ser individualizada según el escenario clínico, optimizando los recursos e intentando reducir el tiempo de exposición del paciente a niveles aumentados de GH.

#### **Conflictos de interés:**

FG: honorarios recibidos por charla sobre anatomía patológica en acromegalía por Sanofi. FN y PV: sin conflictos de interés para este manuscrito.

Fuentes de financiamiento: ninguna.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ghajar A, Jones PS, Guarda FJ, Faje A, Tritos NA, Miller KK, et al. Biochemical Control in Acromegaly With Multimodality Therapies: Outcomes From a Pituitary Center and Changes Over Time. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):e532-e543. doi: 10.1210/clinend/gdz187
2. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):20. doi: 10.1038/s41572-019-0071-6
3. Feinstein-Day P, Ullmann TE, Dalurzo MCL, Sevlever GE, Smith DE. The clinical and biochemical spectrum of ectopic acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;38(3):101877. doi: 10.1016/j.beem.2024.101877
4. Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, Varlamov EV, Melmed S. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(11):804-826. doi: 10.1016/s2213-8587(22)00244-3
5. Giustina A, Uygur MM, Frara S, Barkan A, Biernasz N, Chanson P, et al. Standards of care for medical management of acromegaly in pituitary tumor centers of excellence (PTCOE). *Pituitary*. 2024;27(4):381-388. doi: 10.1007/s11102-024-01397-w
6. Adelman DT, Liebert KJ, Nachtigall LB, Lamerson M, Bakker B. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *Int J Gen Med*. 2013;6:31-38. doi: 10.2147/ijgm.S38594
7. Giustina A, Biernasz N, Casanueva FF, Fleseriu M, Mortini P, Strasburger C, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary*. 2024;27(1):7-22. doi: 10.1007/s11102-023-01360-1
8. Goyal-Honavar A, Sarkar S, Asha HS, Kapoor N, Thomas R, Balakrishnan R, et al. Impact of Experience on Outcomes After Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly. *World Neurosurg*. 2021;151:e1007-e1015. doi: 10.1016/j.wneu.2021.05.030

9. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev.* 2019;40(1):268-332. doi: 10.1210/er.2018-00115
10. Quinto G, Quinto-Nishimura GY, Uribe-Pacheco R, Sangrador-Deitos MV, Villanueva-Castro E, García-Iturbide R, et al. Surgical outcomes in patients with acromegaly: Microscopic vs. endoscopic transsphenoidal surgery. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024;38(4):101879. doi: 10.1016/j.beem.2024.101879
11. Gasco V, Prencipe N, Cuboni D, Varaldo E, Sibilla M, Aversa LS, et al. Diagnostic delay, older age, and hormonal levels at diagnosis affect disease burden and mortality in acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2025;48(4):919-929. doi: 10.1007/s40618-024-02519-8.
12. Mathieu D, Koticha R, Sahgal A, De Salles A, Fariselli L, Pollock BE, et al. Stereotactic radiosurgery for secretory pituitary adenomas: systematic review and International Stereotactic Radiosurgery Society practice recommendations. *J Neurosurg.* 2022;136(3):801-812. doi: 10.3171/2021.2.Jns204440
13. Ershadinia N, Tritos NA. Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(2):333-346. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.007
14. Papaioannou C, Druce M. Preoperative medical treatments and surgical approaches for acromegaly: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023;98(1):14-31. doi: 10.1111/cen.14790
15. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, Kasuki L, Gadelha MR. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary.* 2016;19(3):235-247. doi: 10.1007/s11102-015-0684-z
16. Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M, Ly D, Melmed S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1825-1833. doi: 10.1210/jc.2013-3757
17. Giustina A, Mazzotti G, Cannavò S, Castello R, Arnaldi G, Bugari G, et al. High-Dose and High-Frequency Lanreotide Autogel in Acromegaly: A Randomized, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2454-2464. doi: 10.1210/jc.2017-00142
18. Fleseriu M, Nachigall LB, Samson SL, Melmed S. Oral octreotide capsules for acromegaly treatment: application of clinical trial insights to real-world use. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2024;19(4):367-375. doi: 10.1080/17446651.2024.2363540
19. Tuvia S, Atsmon J, Teichman SL, Katz S, Salama P, Pelled D, et al. Oral octreotide absorption in human subjects: comparable pharmacokinetics to parenteral octreotide and effective growth hormone suppression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2362-2369. doi: 10.1210/jc.2012-1179
20. Fleseriu M, Molitch M, Dreval A, Pokramovich Y, Bondar I, Poteskin Y, et al. MPOWERED Trial Open-Label Extension: Long-term Efficacy and Safety Data for Oral Octreotide Capsules in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(12):3214-3222. doi: 10.1210/clinem/dgad365
21. Ilie MD, Tabarin A, Vasiljevic A, Bonneville JF, Moreau-Grangé L, Schillo F, et al. Predictive Factors of Somatostatin Receptor Ligand Response in Acromegaly-A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(11):2982-2991. doi: 10.1210/clinem/dgac512
22. Marques-Pamies M, Gil J, Sampedro-Nuñez M, Valassi E, Biagiotti B, Giménez-Palop O, et al. Personalized Medicine in Acromegaly: The ACROFAST Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;110(1):30-40. doi: 10.1210/clinem/dgae444
23. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327-1335. doi: 10.1210/jc.2010-2443
24. Freda PU. Pegvisomant therapy for acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2006;1(4):489-98. doi: 10.1586/17446651.1.4.489
25. Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, De Marinis L, Brue T, van der Lans-Bussemaker J, et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):525-538. doi: 10.1530/eje-21-0239
26. Strasburger CJ, Mattsson A, Wilton P, Aydin F, Hey-Hadavi J, Biller BMK. Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):321-329. doi: 10.1530/eje-17-0996
27. Coopmans EC, van der Lely AJ, Neggers S. Approach to the Patient With Treatment-resistant Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):1759-1766. doi: 10.1210/clinem/dgac037
28. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly(PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):875-884. doi: 10.1016/s2213-8587(14)70169-x
29. Colao A, Bronstein MD, Brue T, De Marinis L, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the Phase III PAOLA study. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(6):583. doi: 10.1530/eje-19-0762
30. Cristante J, Castinetti F. New treatments for acromegaly: Is a revolution underway? *Ann Endocrinol (Paris).* 2025;101710. doi: 10.1016/j.ando.2025.101710
31. Gadelha MR, Gordon MB, Doknic M, Mezősi E, Tóth M, Randeva H, et al. ACROBAT Edge: Safety and Efficacy of Switching Injected SRLs to Oral Pulsusotine in Patients With Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(5):e148-e159. doi: 10.1210/clinem/dgac643
32. Gadelha MR, Casagrande A, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Snyder PJ, Guitelman MA, et al. Acromegaly Disease Control Maintained After Switching From Injected Somatostatin Receptor Ligands to Oral Pulsusotine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;110(1):228-237. doi: 10.1210/clinem/dgae385
33. Neggers S, Badiu C, Biagiotti B, Durand-Gasselin L, Petit A, Petrossians P, et al. Pharmacological and safety profile of a prolonged-release lanreotide formulation in acromegaly. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(12):1551-1560. doi: 10.1080/17512433.2021.1986004
34. Basu R, Nahar K, Kulkarni P, Kerekes O, Sattler M, Hall Z, et al. A novel peptide antagonist of the human growth hormone receptor. *J Biol Chem.* 2021;296:100588. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100588
35. Ravel G, Gaume X, Berardet C, Chalmey C, Kurasaki H, Tomiyama T, et al. Additive effects of ALXN2420, a GH receptor antagonist, and octreotide on IGF1 suppression in vivo. *Eur J Endocrinol.* 2025;192(3):299-307. doi: 10.1093/ejendo/lvaf043
36. Afargan M, Janson ET, Gelerman G, Rosenfeld R, Ziv O, Karpov O, et al. Novel long-acting somatostatin analog with endocrine selectivity: potent suppression of growth hormone but not of insulin. *Endocrinology.* 2001;142(1):477-486. doi: 10.1210/endo.142.1.7880