

ORIGINAL

Documento de expertos sobre el manejo de la acromegalia



Ignacio Bernabeu^{a,*}, Rosa Cámara^b, Mónica Marazuela^c y Manel Puig Domingo^d

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

^d Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital e Instituto de Investigación Germans Trias, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España

Recibido el 21 de marzo de 2018; aceptado el 4 de mayo de 2018

Disponible en Internet el 4 de julio de 2018

PALABRAS CLAVE

Acromegalia;
Recomendaciones;
Tratamiento
personalizado

Resumen

Objetivos: Buscar consenso sobre cuestiones que pueden generar dudas en el manejo de la acromegalia en España.

Método: Grupos nominales y Delphi. Se seleccionaron 4 expertos que definieron cuestiones relevantes en el manejo de la acromegalia sobre las que se formularon distintas aseveraciones y recomendaciones. Posteriormente, se eligió un grupo de 30 expertos adicionales con el que se determinó el grado de acuerdo con las mismas en 2 rondas Delphi. Se establecieron las siguientes categorías de respuesta: 1) totalmente en desacuerdo; 2) básicamente en desacuerdo; 3) básicamente de acuerdo; y 4) totalmente de acuerdo. Se definió acuerdo si, en la segunda ronda Delphi $\geq 70\%$ de las respuestas estaban en las categorías 1 y 2 (consenso con el desacuerdo) o 3 y 4 (consenso con el acuerdo).

Resultados: Se generaron aseveraciones y recomendaciones sobre diversos aspectos de la práctica clínica incluyendo: 1) instrumentos de utilidad en la individualización del tratamiento (marcadores predictivos de respuesta, técnicas de imagen, etc.); 2) perfiles clínicos y comorbilidades en la individualización del tratamiento; 3) papel del paciente en la toma de decisiones terapéuticas; y 4) acceso al tratamiento (accesibilidad y equidad). La primera ronda Delphi incluyó 35 aseveraciones, en 6 se alcanzó consenso, 2 fueron eliminadas y 2 reformuladas. En la segunda se incluyeron 27 y se alcanzó consenso en 24 (22 en el acuerdo, 2 en el desacuerdo) y 3 se eliminaron.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Ignacio.Bernabeu.Moron@sergas.es (I. Bernabeu).

Conclusiones: Este documento pretende resolver algunos interrogantes clínicos habituales y facilitar la toma de decisiones en el manejo de la acromegalia.

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Acromegaly;
Recommendations;
Individualized
treatment

Expert document on management of acromegaly

Abstract

Objectives: To seek a consensus on issues that may generate doubts in management of acromegaly in Spain.

Method: Nominal groups and Delphi. Four experts defined relevant issues in management of acromegaly and generated different assertions and recommendations. Subsequently, a group of 30 additional experts was selected to test agreement with the assertions through two Delphi rounds. The following response categories were established: 1) Totally disagree; 2) Basically disagree; 3) Basically agree; 4) Totally agree. Agreement was defined as $\geq 70\%$ of answers in categories 1 and 2 (consensus with the disagreement) or 3 and 4 (consensus with the agreement) in the second Delphi round.

Results: Assertions covers various aspects of clinical practice, including: 1) Useful instruments in individualization of treatment (response predictive markers, imaging techniques, etc.); 2) Clinical profiles and relevant comorbidities in treatment individualization; 3) Role of patient in treatment decision-making; 4) Access to treatments (accessibility and equity). The first Delphi round included 35 assertions. Consensus was reached on six of these assertions, two were eliminated, and two were reformulated. Of the 27 assertions included in the second round, consensus was reached on 24 (22 in the agreement, two in the disagreement) and three were eliminated.

Conclusions: This document is intended to solve some common clinical questions and to facilitate decision making in the management of patients with acromegaly.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La acromegalia es una enfermedad debida al exceso de producción de hormona del crecimiento (GH), causada generalmente por un adenoma productor de GH, aunque existen raros casos secundarios a secreción ectópica de GHRH o de GH. La incidencia anual es de 3-5 casos por 1.000.000 y la prevalencia de 30-60 casos por 1.000.000^{1,2}.

Las manifestaciones clínicas se deben al aumento de las concentraciones de GH y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), así como a la compresión de estructuras adyacentes al tumor hipofisario y la posible disminución concomitante de la secreción de otras hormonas hipofisarias. La mortalidad puede llegar al 30%, y se debe fundamentalmente a enfermedad cardiovascular, alteraciones respiratorias y cáncer^{3,4}.

Los objetivos terapéuticos son reseca el tumor, o al menos controlar su volumen evitando la clínica compresiva, normalizar las concentraciones de GH e IGF-1, controlar los síntomas y las comorbilidades y evitar la mortalidad prematura. La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, reservándose la radioterapia para pacientes no controlados tras cirugía inicial. La actividad de la enfermedad puede persistir incluso después de la extirpación quirúrgica del adenoma, lo que

ilustra la complejidad del tratamiento y la necesidad de un abordaje multidisciplinar y terapéutica multimodal para controlar la hipersecreción de GH, normalizar los niveles de IGF-1 y contener el crecimiento del tumor⁵. En casos no susceptibles de cirugía o con recidiva, la segunda opción es el tratamiento médico con análogos de somatostatina (SSA), agonistas de dopamina y antagonistas del receptor de GH. Los SSA son de primera elección, ya que inhiben la secreción de GH y disminuyen los niveles de IGF-1 y el volumen del tumor^{1,3}. El tratamiento farmacológico mejora la hipertrofia y disfunción ventricular izquierda, así como la hipertensión y la apnea del sueño. Sin embargo, no tiene efectos claros sobre la artropatía y los tumores de tejidos blandos. Por otro lado, los SSA pueden tener una influencia negativa en el metabolismo de la glucosa, mientras que el pegvisomant produce efectos beneficiosos. En cualquier caso, en estos pacientes es importante el control de la glucosa sanguínea y de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c)⁵.

A pesar de la disponibilidad de diferentes opciones terapéuticas todavía existen cuestiones no resueltas en el tratamiento de la acromegalia. Por esta razón se reunió un grupo de expertos, con el fin de generar recomendaciones para mejorar el manejo de los pacientes con acromegalia que puedan ser de utilidad para todos los profesionales implicados en su asistencia.

Material y métodos

Diseño

Estudio cualitativo de opinión de expertos mediante metodología de grupo nominal y Delphi. Además, se realizó una revisión narrativa de la literatura para apoyar las aseveraciones generadas.

Selección de expertos

El comité científico del proyecto estuvo formado por 4 expertos seleccionados según los siguientes criterios: 1) publicaciones científicas en revistas indexadas en Medline; 2) trabajos presentados en congresos nacionales e internacionales de endocrinología; 3) experiencia clínica contrastada en acromegalia; y 4) representatividad geográfica. El comité científico se encargó del desarrollo del proyecto, la generación de las aseveraciones y la redacción del artículo final, pero no participó en las rondas de evaluación para generación de consenso (Delphi).

Por otro lado, el comité científico seleccionó un total de 30 expertos para participar en las 2 rondas del Delphi garantizando: 1) experiencia reconocida en acromegalia mediante su pertenencia al grupo de trabajo de neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN); y 2) representatividad de las distintas comunidades autónomas.

Reunión de grupo nominal

En una primera reunión presencial los 4 expertos del comité científico definieron los objetivos y el alcance, y seleccionaron los expertos del grupo de trabajo de neuroendocrinología a los que se iba a someter el documento. Además, debatieron sobre los aspectos de manejo de la acromegalia que siguen planteando dudas en la práctica clínica y los agruparon en 4 temas: 1) herramientas de utilidad para la individualización del tratamiento (marcadores predictivos de respuesta, técnicas de imagen, etc.); 2) perfiles de pacientes y comorbilidades; 3) papel del paciente en la toma de decisiones; y 4) acceso a los tratamientos. Sobre estos temas se generaron aseveraciones para contestar a los interrogantes que plantean en la práctica clínica.

Delphi

Consiste en un método de búsqueda de consenso de un grupo de expertos basado en el análisis y reflexión de un problema definido. Se caracteriza por: a) ser un proceso iterativo (los expertos emiten su opinión en más de una ocasión, a través de varias rondas, con lo que se estabilizan las opiniones); b) es anónimo (ningún miembro del grupo conoce a quién corresponde una respuesta concreta, con lo que se evita la influencia negativa de los miembros dominantes); c) es un proceso de retroalimentación controlada (permite la circulación de información entre los expertos y el establecimiento de un lenguaje común); y d) los resultados pueden expresarse de forma estadística.

Se realizaron 2 rondas Delphi para establecer el grado de acuerdo con las aseveraciones utilizando una plataforma *on-line*. En la 1.ª ronda los 30 participantes votaron utilizando las siguientes opciones: 1) totalmente en desacuerdo; 2) básicamente en desacuerdo; 3) dudoso; 4) básicamente de acuerdo; y 5) totalmente de acuerdo. Se estableció acuerdo si se alcanzaba al menos el 70% de las respuestas en una de las 5 categorías mencionadas. Las aseveraciones que alcanzaron un acuerdo suficiente se aceptaron y no pasaron a la segunda ronda, mientras que las que no lo alcanzaron fueron analizadas por el comité científico que decidió: 1) eliminarlas; 2) reformularlas; o 3) mantenerlas igual.

Tras este procedimiento se realizó una segunda ronda Delphi. En este caso, el grado de acuerdo con cada aseveración se evaluó con las siguientes categorías de respuesta: 1) totalmente en desacuerdo; 2) básicamente en desacuerdo; 3) básicamente de acuerdo; y 4) totalmente de acuerdo. Se definió acuerdo si $\geq 70\%$ de las respuestas estaban en las categorías 1 y 2 (consenso con el desacuerdo) o 3 y 4 (consenso con el acuerdo). Aquellas aseveraciones que no alcanzaron el nivel de acuerdo establecido se eliminaron.

Edición final del documento

Una vez concluido el Delphi se realizó una revisión narrativa de la literatura para apoyar las aseveraciones y se redactó el documento.

Resultados

En la 1.ª ronda Delphi se evaluaron 35 aseveraciones. Se alcanzó consenso en 6, se eliminaron 2 y se reformularon otras 2. En la 2.ª ronda se evaluaron 27, alcanzándose consenso en 24 (22 consenso en el acuerdo, 2 en el desacuerdo) y eliminando 3 por no alcanzar el nivel de acuerdo establecido. Se describen, a continuación, las 30 aseveraciones finales.

Herramientas de utilidad para la individualización del tratamiento

Aseveración 1. El test agudo de octreotida (TAO) es útil para seleccionar pacientes acromegálicos que no van a responder de forma adecuada al tratamiento con SSA de 1.ª generación (consenso en el desacuerdo: 75%).

Un porcentaje significativo de pacientes son resistentes a los SSA de 1.ª generación. Aunque algún estudio⁶ parece confirmar el valor predictivo del TAO respecto a la respuesta al tratamiento posterior con SSA los resultados son controvertidos, como resalta la opinión de los expertos consultados en este estudio⁶.

Aseveración 2. En la acromegalia la señal en la secuencia T2 de la resonancia magnética (RM) de los adenomas somatotropos puede tener el valor predictivo de la respuesta al tratamiento con SSA de 1.ª generación (consenso en el acuerdo: 93%).

Existe una importante variabilidad en la respuesta individual al tratamiento con SSA de 1.ª generación, lo que justifica la necesidad de individualizar el tratamiento en función de predictores de respuesta. Se ha evaluado el papel

de la RM para este objetivo. En un estudio con pacientes acromegálicos de reciente diagnóstico se observó que la señal en T2 hipointensa es predictor de respuesta, con valores predictivos positivo y negativo del 81,5% y 77,3%, respectivamente⁷. Estos resultados han sido confirmados en otros estudios⁸⁻¹⁰. Del mismo modo, la presencia de una señal T2 hipotensa en los adenomas somatotropos se asocia a mejor respuesta tras cirugía tumoral¹¹.

Aseveración 3. En somatotropinomas el patrón histológico escasamente granulado se asocia con mala respuesta al tratamiento con SSA de 1.ª generación (consenso en el acuerdo, 100%).

Los tumores hipofisarios productores de GH pueden ser densa y escasamente granulados. Algunos estudios han mostrado mayor porcentaje de remisión en los densamente granulados^{12,13}. La diferente respuesta a octreotida puede deberse a la mayor expresión en las células tumorales de los densamente granulados de receptores de somatostatina tipo 2 (SSTR2), el subtipo con mayor afinidad por octreotida¹⁴.

Aseveración 4. En somatotropinomas la asociación de patrón histológico densamente granulado con hipointensidad de señal en la secuencia T2 de la RM predice buena respuesta al tratamiento con SSA de 1.ª generación (consenso en el acuerdo: 94%).

Varios estudios^{15,16} han demostrado una asociación entre el patrón histológico densamente granulado y mutaciones en *gsp* con una buena respuesta a SSA. Adicionalmente, un estudio con pacientes *naïve* observó que la hipointensidad en T2 mejora la respuesta a octreotida, mientras que la hiperintensidad se asocia con escasa granulación y menor respuesta a SSA⁸. Finalmente, los resultados de otro estudio mostraron mayor intensidad T2 en adenomas escasamente granulados, generalmente resistentes a SSA de 1.ª generación¹⁰.

Aseveración 5. En somatotropinomas la presencia de elevada expresión del receptor 2 de somatostatina predice buena respuesta al tratamiento con SSA de 1.ª generación (consenso en el acuerdo, 91%).

La relación entre la expresión del SSTR2 y la respuesta a SSA de 1.ª generación ha sido observada en diversas publicaciones¹⁷⁻¹⁹, tanto en los parámetros bioquímicos, con disminución de los niveles de GH e IGF-1, como en la reducción del tamaño tumoral. Estos hallazgos han situado a los SSTR2 de las muestras quirúrgicas como marcadores de respuesta a SSA sugiriendo la necesidad de tratamiento adyuvante tras cirugía. Sin embargo, estos resultados no son consistentes. En un estudio con pacientes tratados y no tratados con octreotida antes de la cirugía no observaron relación entre el SSTR2 y SSTR5 con la respuesta. Además, se ha sugerido que la administración preoperatoria de SSA puede modificar la expresión de receptores. Según esta publicación, la expresión de receptores no garantiza una respuesta farmacológica específica, ya que también pueden intervenir otros aspectos funcionales de la interacción SSA-receptor, como el tipo de dimerización y la cascada de señalización²⁰.

Aseveración 6. En somatotropinomas la presencia de variante truncada del receptor 5 de somatostatina predice mala respuesta al tratamiento con SSA de 1.ª generación (consenso en el acuerdo, 90%).

Un trabajo investigó la expresión de 2 variantes truncadas del SST5 (*sst5TMD5* y *sst5TMD4*) en adenomas hipofisarios secretores de GH y su relación con la falta de respuesta

a SSA. Los resultados demostraron una asociación negativa entre la variante truncada *sst5TMD4* y la respuesta²¹. Se ha intentado explicar esta asociación por: influencia de las variantes del SSTR5 en las vías de señalización de receptores de somatostatina²²; el papel regulador de las variantes truncadas sobre el efecto de somatostatina y sus análogos²⁰; y la mayor dependencia de la respuesta de la expresión relativa de los diferentes subtipos de receptores que de los niveles individuales de un único receptor²³.

Aseveración 7. En somatotropinomas la presencia de la expresión elevada del receptor 5 de somatostatina puede identificar a los pacientes acromegálicos en los que pasireotida puede ser la mejor opción terapéutica (consenso en el acuerdo: 87%).

No se han observado diferencias en el diámetro máximo del tumor, invasión del seno cavernoso o niveles de GH y de IGF-1, al diagnóstico o tras la cirugía, entre pacientes con o sin respuesta a pasireotida, aunque la expresión de SSTR5 sí puede predecir la respuesta. Un estudio mostró que los pacientes con menor expresión de SSTR5 no respondían a pasireotida, mientras que los que tenían una expresión elevada respondían con mayor reducción de los niveles de IGF-1. No se encontraron diferencias en la expresión de SSTR2a y el SSTR3, lo que sugiere que el SSTR5 es un determinante importante de respuesta bioquímica a pasireotida²⁴.

Aseveración 8. En somatotropinomas la baja expresión de receptores 2 y 5 de somatostatina identifica a los pacientes acromegálicos en los que pegvisomant puede ser la mejor opción terapéutica (consenso en el acuerdo: 80%).

Las evidencias sobre resistencia al tratamiento exclusivo con SSA en pacientes con baja expresión de SSTR2 sugieren que en estos casos es necesario utilizar una pauta combinada de SSA y pegvisomant, o pegvisomant en monoterapia. Según algunos estudios los adenomas somatotropos parcialmente resistentes a SSA de 1.ª generación, que habitualmente precisan de tratamiento combinado con pegvisomant, presentan menor expresión de SSTR2²⁵. Una ratio SSTR2/SSTR5 baja también permite identificar estos casos²⁶.

Aseveración 9. En pacientes acromegálicos las mutaciones *Gsp* predicen buena respuesta al tratamiento con SSA de 1.ª generación (consenso en el acuerdo: 87%).

Las proteínas G están implicadas en el acoplamiento de ciertas hormonas y sus receptores y en la señalización posreceptor. Las mutaciones de estas proteínas promueven el crecimiento tumoral al inducir señales de proliferación iniciadas por factores extracelulares. Un 30% de somatotropinomas son portadores de mutaciones en la subunidad G alfa del oncogén *gsp*. Estas mutaciones estabilizan la proteína en su conformación activa e inducen mayor expresión de *Gsp* que se asocia con mejor respuesta a SSA de 1.ª generación²⁷.

Aseveración 10. La respuesta al tratamiento farmacológico de la acromegalia es impredecible (consenso en el desacuerdo: 77%).

Existe importante variabilidad en las tasas de respuesta bioquímica publicadas²⁸, debida, entre otros factores, a las características de la población, la definición de respuesta, el análisis por protocolo o por intención de tratar, el tipo de diseño y los métodos bioquímicos de determinación hormonal²⁹.

Perfiles de pacientes y comorbilidades relevantes en la individualización del tratamiento

Aseveración 11. En pacientes con respuesta parcial a los SSA de 1.ª generación debe asociarse cabergolina antes de indicar otros fármacos de mayor coste (consenso en el acuerdo: 77%).

Esta aseveración es coherente con la guía española³⁰ e internacional³¹. En pacientes con respuesta parcial a SSA de 1.ª generación la asociación de cabergolina consigue normalizar la concentración de IGF-1 en alrededor del 50% de los casos. Su eficacia es mayor en pacientes con niveles de IGF-1 moderadamente elevados, y su efecto es mantenido en el tiempo. Su eficacia es poco significativa y limitada a pacientes con elevación simultánea de PRL. Su menor coste económico, su buena tolerancia, y su administración vía oral son argumentos adicionales para su utilización³²⁻³⁴.

Aseveración 12. En segunda línea de tratamiento la presencia de un resto tumoral cercano al quiasma es indicación de pasireotida (consenso en el acuerdo: 77%).

Para la selección de la 2.ª línea de tratamiento deben tenerse en cuenta las características del resto tumoral posquirúrgico. Disponemos de pegvisomant y pasireotida, con eficacia y seguridad conocidas^{26,35-37}, incluso en la práctica clínica en el caso del pegvisomant³⁸.

Ambos fármacos tienen perfiles de eficacia diferenciados. Pegvisomant tiene mayor eficacia bioquímica, pero carece de efecto antitumoral. Se han descrito algunos casos de crecimiento tumoral (2,9-6,7%) durante el tratamiento^{36,39}. El riesgo de crecimiento es menor en pacientes radiados y en aquellos con tratamiento prolongado con SSA, pero no existen características clínicas, radiológicas ni histológicas (Ki67) que permitan predecirlo³⁹.

Pasireotida tiene menor eficacia bioquímica²⁶ con efecto antitumoral muy relevante. Reduce el tamaño tumoral (40% de media) en el 80% de los casos³⁷, e incluso puede producir reducción adicional a la lograda por los SSA de 1.ª generación cuando se utiliza como 2.ª línea de tratamiento^{26,40}. Por ello, y ante la existencia de restos tumorales próximos al quiasma, se ha sugerido la indicación prioritaria de pasireotida, en 2.ª línea de tratamiento. Esta recomendación es más prudente que la de la guía de la *Endocrine Society*, que sugiere el uso de fármacos con efecto antitumoral en presencia de restos tumorales con compresión del quiasma o de centros vitales³¹.

Aseveración 13. En ausencia de agresividad tumoral (crecimiento activo, invasividad, compresión local), la presencia de un resto tumoral no contraindica la monoterapia con pegvisomant (consenso en el acuerdo: 97%).

Los expertos consideran que la presencia de un resto tumoral posquirúrgico sin datos de agresividad no contraindica la monoterapia con pegvisomant, tal como recogen las guías^{31,41}. Esto contrasta con los datos de la práctica clínica, en la que pegvisomant predominantemente se usa como tratamiento combinado con SSA de 1.ª generación^{42,43}.

Aseveración 14. En pacientes acromegálicos diabéticos con control metabólico insuficiente (HbA1c > 8%) el pegvisomant solo o asociado a SSA de 1.ª generación es más adecuado que pasireotida como segunda línea de tratamiento (consenso en el acuerdo: 100%).

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa son muy prevalentes en la acromegalia⁴⁴. Otra característica diferencial entre pegvisomant y pasireotida es su efecto sobre el metabolismo de la glucosa. Pegvisomant en monoterapia no afecta a la secreción de insulina, mejora su sensibilidad y disminuye la producción endógena de glucosa, reduciendo la glucemia basal y la HbA1c, así como la necesidad de tratamiento antidiabético^{45,46}. Por ello, pegvisomant se ha recomendado como tratamiento de elección en pacientes acromegálicos diabéticos con control metabólico insuficiente⁴¹. No obstante, los efectos de pegvisomant sobre el metabolismo de la glucosa se pierden durante el tratamiento combinado con SSA de 1.ª generación⁴⁷.

Pasireotida suprime la secreción de insulina, glucagón, GLP-1 y GIP, promoviendo la aparición de hiperglucemia en el 60-65% de los pacientes. Aunque generalmente la hiperglucemia es controlable con medicación, puede obligar a la suspensión del tratamiento hasta en el 3,5% de los casos^{26,37,48}. En los estudios pivotaes con pasireotida la presencia de diabetes mal controlada (Hb1c > 8%) fue criterio de exclusión.

Aseveración 15. Alcanzar un buen control bioquímico y tumoral de la acromegalia es siempre prioritario, por lo que el desarrollo de diabetes no es un factor limitante para el tratamiento con pasireotida (consenso en el acuerdo: 77%).

La morbimortalidad de la acromegalia se asocia con el exceso de GH, por lo que es necesario un control precoz y efectivo de la hipersecreción hormonal⁴⁹. Por otro lado, la diabetes mellitus produce morbimortalidad específica⁵⁰ y, en alguna serie antigua, fue un predictor independiente de mortalidad⁵¹. Por tanto, es necesario controlar precozmente la hipersecreción de GH/IGF-I sin alterar de forma significativa la tolerancia a la glucosa.

Los SSA de 1.ª generación, en 1.ª línea de tratamiento, consiguen un buen control bioquímico en el 50-55% de los pacientes²⁸, sin afectar significativamente el metabolismo de la glucosa. En 2.ª línea el efecto positivo del pegvisomant en este sentido puede estar limitado por intolerancia al fármaco o contraindicación. En esta situación pasireotida puede ser eficaz para controlar la secreción de GH/IGF-1 y el tamaño tumoral, aunque con frecuencia induce hiperglucemia. Este efecto adverso es predecible por la glucemia basal y el metabolismo previo de la glucosa⁵², y puede controlarse con hipoglucemiantes orales^{52,53}. En los estudios pivotaes el 47% de los pacientes tratados con pasireotida no precisó hipoglucemiantes. En casos de control insuficiente (HbA1c > 7%) con metformina se recomienda el uso secuencial y/o combinado de inhibidores DPP4, agonistas del receptor de GLP-1 o insulina⁵³. Con estas consideraciones el panel de expertos considera prioritario el control de GH/IGF-I sobre el desarrollo de una diabetes mellitus previsiblemente controlable con tratamiento adecuado.

Aseveración 16. En pacientes con enfermedad acromegálica más severa y respuesta parcial a SSA 1.ª el tratamiento combinado SSA 1.ª generación + pegvisomant es mejor opción que pegvisomant en monoterapia (consenso en el acuerdo: 90%).

En pacientes con enfermedad grave y resistencia parcial a SSA de 1.ª generación no existe evidencia sobre beneficios adicionales del tratamiento combinado frente a monoterapia con pegvisomant en cuanto al control bioquímico^{54,55}. Sin embargo, esta modalidad terapéutica

tiene claras ventajas en otros aspectos⁵⁶: efecto antitumoral potencial, mejor calidad de vida, menor dosis de pegvisomant, costes menores y mayor conveniencia para el paciente si se utilizan pautas no diarias. Por el contrario, el tratamiento combinado conlleva mayor riesgo de alteración hepática⁵⁶ y pérdida del efecto positivo de la monoterapia con pegvisomant sobre el metabolismo de la glucosa⁴⁷. En el presente estudio existe un amplio consenso respecto a que el tratamiento combinado es mejor opción que el pegvisomant en monoterapia en pacientes con enfermedad grave y respuesta parcial a los SSA. Esta recomendación concuerda con la de las principales guías³¹.

Aseveración 17. En aquellos pacientes que requieren dosis elevadas de pegvisomant en monoterapia (25-30 mg/día) puede ser más conveniente asociar SSA 1.ª generación y pegvisomant (consenso en el acuerdo: 87%).

Apenas existen estudios sobre la eficiencia de las diversas modalidades de tratamiento en la acromegalia⁵⁷⁻⁵⁹. No obstante, es conocido que el tratamiento combinado SSA-pegvisomant aumenta un 20% las concentraciones plasmáticas de pegvisomant, disminuyendo la necesidad de dosis, lo que podría abaratar el coste^{33,55}. El panel de expertos coincide en la conveniencia de utilizar tratamiento combinado SSA 1.ª generación y pegvisomant cuando la necesidad de dosis del último en monoterapia es muy elevada.

Aseveración 18. Pasireotida está indicada en pacientes con respuesta tumoral insuficiente con SSA 1.ª generación (consenso en el acuerdo: 93%).

En el estudio de comparación directa octreotida-pasireotida se obtuvo reducción del tamaño tumoral en el 77,4% y 80,8% de los casos, respectivamente. La reducción media fue del 38% y 40%³⁷. En el estudio PAOLA²⁶ el tratamiento con pasireotida en 2.ª línea produjo una reducción tumoral superior al 25% en el 18,5% de los tratados previamente con dosis máximas de octreotida, lo que sugiere un efecto antiproliferativo adicional al de los SSA de 1.ª generación. Aunque no se han identificado los determinantes de respuesta los expertos coinciden en la indicación de pasireotida en casos de respuesta tumoral insuficiente con SSA de 1.ª generación.

Aseveración 19. La normalización de GH y de IGF1 con pasireotida y de IGF1 con pegvisomant tiene la misma repercusión a largo plazo sobre la supervivencia y mortalidad (consenso en el acuerdo: 94%).

Aunque el efecto de la normalización de GH y/o de IGF-1 en la supervivencia y la mortalidad en la acromegalia es controvertido⁶⁰, en general se considera que tiene valor pronóstico⁶¹. Existe un amplio consenso respecto al control bioquímico durante los diferentes tratamientos de la acromegalia⁶², en el caso del pegvisomant solo incluye la normalización de IGF-1 por su efecto sobre la secreción de GH y su interferencia con los métodos analíticos para su determinación⁶³.

A pesar de no existir estudios sobre la relación entre el control bioquímico y la morbimortalidad, los expertos consideran que la normalización bioquímica exigida a cada fármaco tiene la misma repercusión en el pronóstico de la enfermedad.

Aseveración 20. En pacientes sin respuesta a SSA 1.ª generación el tratamiento de elección sería pasireotida o pegvisomant en monoterapia (consenso en el acuerdo, 84%).

Existe acuerdo respecto al empleo de una 2.ª línea de tratamiento, que incluya pasireotida o pegvisomant, en pacientes sin respuesta a los SSA de 1.ª generación.

Pasireotida presenta un perfil de afinidad por los distintos subtipos de receptor de somatostatina muy diferente al de los SSA de 1.ª generación, lo que justifica su eficacia en un porcentaje significativo de pacientes resistentes a los SSA de 1.ª generación³⁸. En ausencia de estudios comparativos directos, y según el informe de posicionamiento terapéutico de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios⁶⁴, la elección de uno u otro debe basarse en el perfil de seguridad, vía y pauta de administración.

Aseveración 21. En pacientes que no responden a la monoterapia con pasireotida o pegvisomant se puede plantear el tratamiento combinado con ambas terapias (consenso en el acuerdo: 80%).

Los expertos consideran viable un tratamiento combinado de pegvisomant y pasireotida. En 61 pacientes en tratamiento combinado SSA de 1.ª generación y pegvisomant, se diseñó un estudio para, de acuerdo al grado de control de IGF-1 a las 12 semanas, reducir en un 50% la dosis de pegvisomant, cambiar el tratamiento a pasireotida en monoterapia (si la IGF-1 se mantenía hasta 1,2 veces el límite superior de la normalidad [LSN], lo que ocurrió en el 24,6% de los casos) o a pasireotida junto a pegvisomant (si la IGF-1 era superior a 1,2 veces el LSN). Ambas pautas fueron eficaces y la IGF-1 a las 24 semanas se mantuvo inferior a 1,2 veces el LSN en el 73,8% de los casos (88% con pasireotida en monoterapia y 68% con pasireotida y pegvisomant). El tratamiento combinado se asoció a un posible efecto ahorrador de pegvisomant (reducción de dosis desde la visita basal de un 66%) y a hiperglucemia en el 68,9% de los casos^{65,66}.

El rol del paciente en la toma de decisiones en el tratamiento de la acromegalia

Aseveración 22. El médico que atiende al paciente debe explicar de forma detallada, y comprensible, las ventajas e inconvenientes de cada tratamiento (cirugía, radioterapia y fármacos) para que el paciente acromegálico pueda tomar una correcta decisión (consenso en el acuerdo: 100%).

La educación terapéutica es fundamental para el manejo de los pacientes. La probabilidad de éxito y de adherencia terapéutica aumenta cuando el paciente está bien informado. El enfermo debe conocer las posibles complicaciones de su enfermedad y confirmar que su especialista realiza una búsqueda activa de las mismas. Asimismo, debe estar informado de los posibles tratamientos disponibles y cuál es el más indicado para su caso, debiendo conocer también sus posibles ventajas e inconvenientes.

Aseveración 23. El paciente acromegálico tiene derecho a conocer la experiencia y resultados del centro donde se le atiende (consenso en el acuerdo: 97%).

Dada la variabilidad de nuestro sistema de salud, y en función de los derechos del paciente, el panel considera importante que el paciente conozca la experiencia y resultados en salud del manejo de su enfermedad en su centro. Existe una amplia variabilidad en los porcentajes de curación de la cirugía transesfenoidal (50-100%) dependiendo del centro, el cirujano, las características del somatotropinoma y también en la aparición de complicaciones. Se sabe que

hay una relación directa entre el número de intervenciones que realiza el cirujano y la tasa de curación y complicaciones. Estos datos deberían ser conocidos por los pacientes antes de optar por un determinado centro o tratamiento.

Aseveración 24. El paciente acromegálico tiene derecho a solicitar una segunda opinión y asistencia en un centro de referencia de enfermedad hipofisaria (consenso en el acuerdo: 97%).

Debido a la distinta experiencia de los centros que tratan pacientes con esta enfermedad, el enfermo debe tener la posibilidad de una 2.^a opinión y de poder ser tratado, en caso de que lo eligiera, en un centro de referencia de la enfermedad.

Aseveración 25. El paciente acromegálico debe conocer el coste de su tratamiento para fomentar la adherencia al mismo (consenso en el acuerdo: 87%).

Aunque es difícil informar sobre los costes exactos del tratamiento, debido a su dependencia de múltiples factores, el panel considera que el paciente debe responsabilizarse de hacer el tratamiento de forma correcta. Estas medidas pueden incrementar la adherencia, facilitar una relación coste-beneficio adecuada y favorecer la sostenibilidad del sistema.

Aseveración 26. Las asociaciones de pacientes acromegálicos ayudan al paciente a tomar decisiones sobre su tratamiento y resolver dudas (consenso en el acuerdo, 93%).

Teniendo en cuenta la escasez de tiempo disponible en la consulta para abordar los temas de interés sobre la enfermedad y sus tratamientos, las asociaciones de pacientes pueden desempeñar un papel muy relevante para complementar y reforzar las explicaciones e indicaciones ofrecidas por los médicos. Estas asociaciones han demostrado gran utilidad a la hora de mejorar la calidad de vida y el cumplimiento terapéutico de pacientes con enfermedades crónicas como la acromegalia.

El acceso a los tratamientos (accesibilidad y equidad)

Aseveración 27. La incorporación de nuevos fármacos para el tratamiento de la acromegalia mejora las expectativas de tratamiento eficaz (consenso en el acuerdo: 93%).

Los expertos coinciden en la esperanza de lograr mejor control de los pacientes. Como ya se ha comentado, pasireotida ha demostrado eficacia en un porcentaje significativo de pacientes acromegálicos resistentes a SSA de 1.^a generación²⁶.

Aseveración 28. La contención del gasto sanitario y su aplicación en las distintas comunidades autónomas afecta a la prescripción de los nuevos fármacos empleados en la acromegalia por su elevado coste (consenso en el acuerdo: 90%).

El amplio consenso en esta aseveración plantea la posibilidad de que trabas burocráticas o económicas dificulten el acceso a tratamientos de eficacia demostrada. No obstante, actualmente no se dispone de datos oficiales sobre estas posibles desigualdades.

Las innovaciones tecnológicas y farmacológicas imponen nuevos desafíos a la solvencia de los sistemas sanitarios, además de los derivados de la crisis. Las repercusiones negativas de la crisis económica actual sobre los ingresos de

las administraciones públicas han obligado a adoptar políticas de contención del gasto, sobre todo farmacológico. La primacía de la visión economicista en la gestión de la salud amenaza la equidad del sistema sanitario. Tanto las sociedades científicas como las asociaciones de pacientes, la industria farmacéutica y la administración señalan la equidad en el acceso a los tratamientos farmacológicos innovadores como un aspecto fundamental sobre el que deben pivotar las políticas sanitarias, siempre que se acompañen de mejores resultados clínicos.

Aseveración 29. La necesidad del correcto abordaje de la acromegalia debe garantizar la atención integral y personalizada de la enfermedad, sin limitaciones por lugar de residencia o situación económica (consenso en el acuerdo: 100%).

La obligación del médico siempre es buscar el bien de su paciente, dentro de las limitaciones de su situación clínica, las propias de la medicina como actividad humana y las del médico mismo como persona. No deben influir condiciones sociales, económicas ni geográficas.

Aseveración 30. Los médicos especialistas de endocrinología deben exigir que los pacientes acromegálicos puedan acceder al tratamiento más adecuado para ellos en condiciones de equidad, sin ningún tipo de limitaciones (consenso en el acuerdo: 94%).

El endocrinólogo debe ayudar a sus pacientes a manejarse dentro de la complejidad del sistema sanitario y garantizar su acceso a la mejor asistencia sin limitaciones geográficas ni socioeconómicas. Esto conlleva, como opina la gran mayoría de expertos consultados, exigir la atención más adecuada si esta no se lleva a cabo.

Discusión

El presente estudio Delphi demuestra un amplio consenso sobre la necesidad de garantizar la atención integral y personalizada de la acromegalia, sin limitaciones por lugar de residencia o situación económica. Queremos destacar también que en este documento han participado expertos representativos de toda la geografía nacional, que junto con el gran nivel de acuerdo alcanzado dan mucha validez a las aseveraciones presentadas.

Se han abordado aquellos aspectos de la práctica diaria sobre los que pueden existir más dudas clínicas en el manejo de los pacientes con acromegalia, como por ejemplo las herramientas de utilidad o el tipo de perfiles clínicos para la individualización del tratamiento. También se ha tratado el papel del paciente en la toma de decisiones y el acceso a los tratamientos, temas muy candentes actualmente.

Por otro lado, es importante resaltar que hubo 3 aseveraciones sobre las que no se alcanzó acuerdo en segunda ronda. Una de ellas refería lo siguiente: «en somatotropinomas el informe anatomopatológico permite elegir el tratamiento farmacológico adecuado en pacientes acromegálicos no curados o con recidiva después de la cirugía». Se ha comprobado que el tipo histológico implica diferencias en la expresión fenotípica y el comportamiento biológico del tumor, y aporta valor pronóstico sobre el resultado de la cirugía y la respuesta al tratamiento médico^{12,67}. Estos resultados sugieren la importancia de los datos histopatológicos para la priorización del tratamiento, pero existen otros

factores que influyen en la respuesta clínica, por lo que un tratamiento adecuado se establece en función de distintos factores, no solo el informe anatomopatológico.

La segunda aseveración sin acuerdo fue: «En pacientes en tratamiento crónico prolongado de segunda línea debe valorarse la radioterapia por su mejor relación coste-eficacia a largo plazo». Actualmente, la radioterapia representa la última línea de tratamiento y, en general, se utiliza para conseguir el control del tumor y de la hipersecreción hormonal en pacientes resistentes a otros tratamientos. Sus principales inconvenientes son sus efectos adversos, su limitada eficacia antisecretora y su largo periodo de latencia. Sin embargo, la nueva técnica de radioterapia estereotáxica es más eficaz, rápida y segura que la convencional, y permite que un porcentaje significativo de pacientes alcancen la remisión haciendo innecesario el tratamiento médico crónico. Se ha sugerido la radioterapia como alternativa al tratamiento médico crónico en pacientes seleccionados⁶⁸. Aunque la mayoría del panel de este consenso (67%) estuvo de acuerdo, no se alcanzó la significación necesaria.

Y la última aseveración sin consenso fue: «La decisión final del tratamiento recae en el paciente acromegálico». El panel de expertos considera fundamental que el paciente se implique en la toma de decisiones terapéuticas, pero estas no pueden recaer única y exclusivamente en él, sino que siempre deben ser compartidas con su médico.

Finalmente, y a la espera de que la evidencia arroje más luz sobre los temas tratados, el panel espera que el seguimiento de estas aseveraciones ayudará a mejorar el manejo y pronóstico de los pacientes con acromegalia.

Financiación

El proyecto contó con la financiación de Novartis.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Carmen González y Andreu Covas (GOT IT) por facilitar este proyecto Delphi, y a María Jesús García de Yébenes y Estibaliz Loza (InMusc) por la ayuda en la redacción y edición del documento.

Bibliografía

- Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM*. 2017;110:411–20.
- Sesnilo G. Epidemiology of acromegaly in Spain. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:470–4.
- Cordido F, García Arnes JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E. Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. Grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr*. 2013;60:457, e1-e15.
- Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. *Pituitary*. 2006;9:297–303.
- Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:243–8.
- Wang M, Shen M, He W, Yang Y, Liu W, Lu Y, et al. The value of an acute octreotide suppression test in predicting short-term efficacy of somatostatin analogues in acromegaly. *Endocr J*. 2016;63:819–34.
- Shen M, Zhang Q, Liu W, Wang M, Zhu J, Ma Z, et al. Predictive value of T2 relative signal intensity for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Neuroradiology*. 2016;58:1057–65.
- Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Petersen J, et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:72–8.
- Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Alexopoulou O, Borot S, Sahnoun-Fathallah M, et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:871–81.
- Heck A, Emblem KE, Casar-Borota O, Bollerslev J, Ringstad G. Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Endocrine*. 2016;52:333–43.
- Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4973–8.
- Kiseljak-Vassiliades K, Carlson NE, Borges MT, Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO, Kerr JM, et al. Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy. *Endocrine*. 2015;49:231–41.
- Larkin S, Reddy R, Karavitaki N, Cudlip S, Wass J, Ansorge O. Granulation pattern, but not GSP or GHR mutation, is associated with clinical characteristics in somatostatin-naïve patients with somatotroph adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:491–9.
- Kato M, Inoshita N, Sugiyama T, Tani Y, Shichiri M, Sano T, et al. Differential expression of genes related to drug responsiveness between sparsely and densely granulated somatotroph adenomas. *Endocr J*. 2012;59:221–8.
- Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6290–5.
- Faglia G, Arosio M, Spada A. GS protein mutations and pituitary tumors: functional correlates and possible therapeutic implications. *Metabolism*. 1996;45 Suppl 1:117–9.
- Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, Delashaw JB, Fleseriu M. Growth hormone granulation pattern and somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: A large single center experience. *Pituitary*. 2013;16:490–8.
- Casarini AP, Jallad RS, Pinto EM, Soares IC, Nonogaki S, Giannella-Neto D, et al. Acromegaly: Correlation between expression of somatostatin receptor subtypes and response to octreotide-lar treatment. *Pituitary*. 2009;12:297–303.
- Liu W, Xie L, He M, Shen M, Zhu J, Yang Y, et al. Expression of somatostatin receptor 2 in somatotropinoma correlated with the short-term efficacy of somatostatin analogues. *Int J Endocrinol*. 2017;2017, 9606985.
- Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, Asa S, Cheng S, Sandoval C, et al. Cytoplasmic expression of SSTR2 and 5 by immunohistochemistry and by RT/PCR is not associated with the pharmacological response to octreotide. *Endocrinol Nutr*. 2014;61:523–30.
- Duran-Prado M, Saveanu A, Luque RM, Gahete MD, Gracia-Navarro F, Jaquet P, et al. A potential inhibitory role for the new truncated variant of somatostatin receptor 5, sst5TMD4, in

- pituitary adenomas poorly responsive to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2497–502.
22. Marina D, Burman P, Klose M, Casar-Borota O, Luque RM, Castano JP, et al. Truncated somatostatin receptor 5 may modulate therapy response to somatostatin analogues-Observations in two patients with acromegaly and severe headache. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25:262–7.
 23. Luque RM, Ibanez-Costa A, Neto LV, Taboada GF, Hormaechea-Agulla D, Kasuki L, et al. Truncated somatostatin receptor variant sst5TMD4 confers aggressive features (proliferation, invasion and reduced octreotide response) to somatotropinomas. *Cancer Lett.* 2015;359:299–306.
 24. Iacovazzo D, Carlsen E, Lugli F, Chiloiro S, Piacentini S, Bianchi A, et al. Factors predicting pasireotide responsiveness in somatotroph pituitary adenomas resistant to first-generation somatostatin analogues: An immunohistochemical study. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:241–50.
 25. Franck SE, Gatto F, van der Lely AJ, Janssen J, Dallenga AHG, Nagtegaal AP, et al. Somatostatin receptor expression in GH-secreting pituitary adenomas treated with long-acting somatostatin analogues in combination with pegvisomant. *Neuroendocrinology.* 2017;105(1):44–53.
 26. 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;2:875–84.
 27. Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83:3–14.
 28. Carmichael JD, Bonert VS, Nuno 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;99:1825–33.
 29. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, Kasuki L, Gadelha MR. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary.* 2016;19:235–47.
 30. Cordido F, Garcia Arnes JA, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E, Grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. Grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición]. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:457, e1-e15.
 31. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933–51.
 32. Marazuela M, Ramos-Leví A, Sampedro-Núñez M, Bernabeu I. Cabergoline treatment in acromegaly: Pros. *Endocrine.* 2014;46(2):215–9.
 33. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1327–35.
 34. Puig-Domingo M, Soto A, Venegas E, Vilchez R, Blanco C, Cordido F, et al. Use of lanreotide in combination with cabergoline or pegvisomant in patients with acromegaly in the clinical practice: The ACROCOMB study. *Endocrinol Nutr.* 2016;63:397–408.
 35. 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.
 36. 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.
 37. Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelha M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: A head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:791–9.
 38. Van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: Comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1589–97.
 39. Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, Lucas T, Alvarez-Escola C, Manzanares R, et al. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: A clinical and molecular study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E251–9.
 40. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Pasireotide: A novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:227–39.
 41. Giustina A, Ambrosio MR, Beck Peccoz P, Bogazzi F, Cannavo S, de Marinis L, et al. Use of pegvisomant in acromegaly. An Italian Society of Endocrinology guideline. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(10):1017–30.
 42. Bernabeu I, Pico A, Venegas E, Aller J, Alvarez-Escola C, Garcia-Arnes JA, et al. Safety of long-term treatment with Pegvisomant: Analysis of Spanish patients included in global ACROSTUDY. *Pituitary.* 2016;19:127–37.
 43. Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N, Jonsson P, Koltowska-Haggstrom M, van der Lely AJ. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: Experience from ACROSTUDY. *Endocr Pract.* 2015;21:264–74.
 44. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, Pivonello C, Simeoli C, Patalano R, et al. Complications of acromegaly: Cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary.* 2017;20:46–62.
 45. 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;90:5684–91.
 46. Higham CE, Rowles S, Russell-Jones D, Umpleby AM, Trainer PJ. Pegvisomant improves insulin sensitivity and reduces overnight free fatty acid concentrations in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2459–63.
 47. Droste M, Domberg J, Buchfelder M, Mann K, Schwanke A, Stalla G, et al. Therapy of acromegalic patients exacerbated by concomitant type 2 diabetes requires higher pegvisomant doses to normalise IGF1 levels. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:59–68.
 48. Samson SL. Pasireotide in acromegaly: An overview of current mechanistic and clinical data. *Neuroendocrinology.* 2015;102:8–17.
 49. Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CM, Pinedo AC, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: A focus on comorbidities. *Pituitary.* 2016;19:448–57.
 50. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjornsdottir S, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:1720–32.
 51. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:667–74.
 52. Schmid HA, Brue T, Colao A, Gadelha MR, Shimon I, Kapur K, et al. Effect of pasireotide on glucose- and growth hormone-related biomarkers in patients with inadequately controlled acromegaly. *Endocrine.* 2016;53:210–9.
 53. Silverstein JM. Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. *Pituitary.* 2016;19:536–43.
 54. Van der Lely AJ, Bernabeu I, Cap J, Caron P, Colao A, Marek J, et al. Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:325–33.

55. Trainer PJ, Ezzat S, D'Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:549–57.
56. Franck SE, Muhammad A, van der Lely AJ, Neggers SJ. Combined treatment of somatostatin analogues with pegvisomant in acromegaly. *Endocrine*. 2016;52:206–13.
57. Roset M, Merino-Montero S, Luque-Ramirez M, Webb SM, Lopez-Mondejar P, Salinas I, et al. Cost of clinical management of acromegaly in Spain. *Clin Drug Investig*. 2012;32:235–45.
58. Moore DJ, Adi Y, Connock MJ, Bayliss S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: A systematic review and economic evaluation. *BMC Endocr Disord*. 2009;9:20.
59. Zhang JJ, Nellesen D, Ludlam WH, Neary MP. Budget impact of pasireotide LAR for the treatment of acromegaly, a rare endocrine disorder. *J Med Econ*. 2016;19:374–85.
60. Sherlock M, Reulen RC, Aragon-Alonso A, Ayuk J, Clayton RN, Sheppard MC, et al. A paradigm shift in the monitoring of patients with acromegaly: Last available growth hormone may overestimate risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:478–85.
61. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:89–95.
62. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3141–8.
63. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev*. 2002;23:623–46.
64. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) 2016; [consultado 2 Feb 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pasireotida-Signifor-acromegalia.pdf>.
65. Muhammad A, van der Lely AJ, Janssen JA, Neggers S. Efficacy and safety of switching to pasireotide LAR alone or in combination with pegvisomant in acromegaly patients controlled with combination treatment of first-generation somatostatin analogues and weekly pegvisomant (PAPE study): A prospective open-label 48 week study, preliminary results 24 weeks. *Endocrine Abstracts*. 2017;49. GP174.
66. Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, Dallenga AHG, Haitsma IK, Janssen J, et al. Efficacy and safety of switching to pasireotide in acromegaly patients controlled with pegvisomant and first-generation somatostatin analogues (PAPE study). *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:586–95.
67. Fusco A, Zatelli MC, Bianchi A, Cimino V, Tilaro L, Veltri F, et al. Prognostic significance of the Ki-67 labeling index in growth hormone-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2746–50.
68. Losa M, Gioia L, Picozzi P, Franzin A, Valle M, Giovanelli M, et al. The role of stereotactic radiotherapy in patients with growth hormone-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2546–52.