

Artículo original

Efectividad de la terapia con análogos de somatostatina sobre el control de pacientes con acromegalia no curados con tratamiento quirúrgico en un centro de alta complejidad

Yessid Ceballos-Delgado ¹, Reynaldo Carvajal ², Nathalia Buitrago-Gómez ¹, Andrés Delgado ¹, Ayleen Rivera ¹, Verónica Osorio 

¹Departamento de medicina interna, grupo interinstitucional de Medicina Interna (GIMI-1), Universidad Libre, Cali, Colombia.

²Departamento de Bioestadística, Epidemiología, grupo interinstitucional de Medicina Interna (GIMI-1), Universidad Libre, Cali, Colombia.

³Departamento de Endocrinología, Hospital Salvador Gautier, Santo Domingo, República Dominicana.

⁴Departamento de Endocrinología, Clínica Imbanaco, Grupo Quirónsalud, Cali, Colombia.

Cómo citar: Ceballos-Delgado Y, Carvajal R, Buitrago-Gómez N, Delgado A, Rivera A, Osorio V, y Abreu-Lomba A. Efectividad de la terapia con análogos de somatostatina sobre el control de pacientes con acromegalia no curados con tratamiento quirúrgico en un centro de alta complejidad. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(1):e661. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.661>

Recibido: 16/Jun/2021

Aceptado: 19/Ago/2021

Publicado: 20/Sept/2021

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad de los análogos de somatostatina, lanreótide, octreótide y pasireótide en el control de GH, IGF-1 y tamaño tumoral remanente.

Materiales y métodos: Se realizó un análisis de la efectividad del uso de análogos de somatostatina en una serie de pacientes con diagnóstico de acromegalia no curada con tratamiento quirúrgico en un centro de alta complejidad en la ciudad de Cali, Colombia. Para evaluar la efectividad, se usó análisis bivariado, se hicieron tablas de contingencia, chi-cuadrado, ANOVA de una vía en un modelo lineal general de medidas repetidas de una y dos vías, con un $\alpha \leq 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 29 pacientes, 52 % eran hombres. La edad promedio fue de 54,8 años (rango: 28-79 años). Los niveles promedio de GH e IGF-1 fueron de 13,7 ng/dl y 776 ng/ml, respectivamente. La media de tamaño tumoral remanente fue de 17,2 mm. Se encontró disminución en los niveles de GH e IGF-1 en todos los pacientes, independientemente del medicamento recibido. Se observó disminución del tamaño tumoral en el seguimiento a 12 meses del 41,6 %. En cuanto a los criterios de control adecuado, el 27,6 % de pacientes lo alcanzó tras un año de tratamiento, de los cuales, 62,5 % eran mujeres y 37,5 % se encontraban recibiendo pasireótide; el resto recibió lanreótide.

Conclusiones: Los análogos de somatostatina fueron efectivos en la disminución de los niveles de GH, IGF-1 y tamaño tumoral remanente tras un seguimiento de 12 meses.

Palabras clave: Acromegalia, factor I del crecimiento similar a la insulina, hormona del crecimiento.

 **Correspondencia:** Yessid Ceballos, Carrera 37a No. 3-29, Universidad Libre, Cali, Colombia. yessidceballosdelgado@hotmail.com

Effectiveness of somatostatin analog therapy on the control of patients with acromegaly not cured with surgical treatment in a high complexity center

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness of somatostatin analogues lanreotide, octreotide, and pasireotide analogs in the control of GH, IGF-1, and remaining tumor size.

Materials and methods: an analysis of the effectiveness of the use of somatostatin analogues was carried out in a series of patients with a diagnosis of acromegaly not cured with surgical treatment in a highly complex center in the city of Cali - Colombia. The effectiveness of the analogues was evaluated by means of bivariate analysis, contingency tables, chi-square, one-way ANOVAs made in a general linear model (GLM) of one-and two-way repeated measures, with an $\alpha \leq 0,05$.

Results: The study included 29 patients, 52 % were men. The mean age was 54.8 years (range: 28-79 years). The average growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels were 13.7ng / dl and 776 ng / ml, respectively. The mean remaining tumor size was 17.2 mm. Low levels of GH and IGF-1 were found in all patients, regardless of the medication received. A 41.6 % decrease in tumor size was observed in the 12-month follow-up. Criteria reflecting an adequate degree of control were reached by 27.6 % of patients after one year of treatment, including 5 (62.5 %) females; in this subgroup, 37.5 % were receiving pasireotide and the remaining lanreotide.

Conclusions: Treatment with somatostatin analogues proved effective in decreasing GH, IGF-1 levels and tumor size after a 12-month follow up.

Keywords: Acromegaly, insulin-like growth factor I, growth hormone.

Destacados

La disminución del tamaño tumoral remanente fue estadísticamente significativa para los tres análogos de somatostatina usados, con una reducción >20 % en el 100 % de los casos.

El grupo de pasireótido estuvo subrepresentado (sólo 3 pacientes), sin embargo, se logró control bioquímico en dos de estos tres pacientes incluidos.

No hubo diferencias estadísticamente significantes entre los tres análogos de somatostatina en cuanto a efectividad.

Introducción

La acromegalia es una enfermedad endocrina descrita desde 1886, caracterizada por un exceso de niveles circulantes de hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), siendo producido en un 98 % de los casos por adenomas hipofisarios (1, 2). Con menor frecuencia, la patología se genera por producción extra-hipofisaria, lo cual lleva a un crecimiento anormal del esqueleto y tejidos blandos (2). Sumado a lo anterior, hay un incremento en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, diabetes y otras patologías, lo que se traduce en un aumento en la morbimortalidad, razón por la que un tratamiento oportuno y eficaz es indispensable (3).

Según datos del registro de servicios en salud, reportado en el Sistema Integrado

de Información para la Protección Social (SISPRO), se estima que en Colombia hay una incidencia de 170-300 casos nuevos por año (4). Se desconoce exactamente la prevalencia de la enfermedad, aun así se ha catalogado como una enfermedad huérfana y, en general, a nivel mundial, se considera una entidad rara. La gran mayoría de los estudios poblacionales han sido desarrollados en Europa, reportando prevalencias que varían entre 2,8 y 13,7 casos por 100.000 personas (5).

La cirugía hipofisaria transesfenoidal constituye el tratamiento de elección de los adenomas productores de GH, lo que permite obtener información diagnóstica, pronóstica y de control bioquímico (3). La tasa de remisión es de un 78 % para microadenomas y del 53 % en macroadenomas, una vez realizado el procedimiento quirúrgico; alcanzándose

tasas de remisión del 75 % a largo plazo (6). Por este motivo, se recomienda manejo multidisciplinario y multimodal (3,7).

El comité de los lineamientos clínicos de la Endocrine Society para acromegalia plantean que aquellos pacientes con enfermedad persistente posterior a la cirugía, con tumor no resecable o no candidatos a manejo quirúrgico, deben iniciar manejo médico (8). Dentro de las terapias farmacológicas disponibles se encuentran los análogos de somatostatina, que actúan sobre los receptores SSTR 1-5 a nivel hipofisario, donde destacan octreótide y lanreótide como de primera generación y el análogo multiligando pasireótide de segunda generación (7), que son los fármacos de elección en este grupo de medicamentos (8).

Los análogos de somatostatina de primera generación utilizados en pacientes postoperatorios de adenoma hipofisario son el octreótide y lanreótide, los cuales logran una normalización de la GH e IGF-1 en aproximadamente un 17-35 %, aunque en estudios iniciales se reportó control hasta en un 60 %, lo que denota la heterogeneidad de los estudios sin diferencias entre los dos análogos (9, 10). Con respecto al tamaño tumoral, en los que se utilizaron análogos de somatostatina como terapia complementaria a la cirugía, se observó una reducción del tamaño tumoral de más del 20 % en un 28-42 % de los casos (11).

El pasireótide es capaz de unirse a receptores tipo 1, 2, 3 y 5 con alta afinidad y actúa además en aquellos tumores que carecen de SSTR2 o cuando éste se expresa en menor cantidad. Tiene una afinidad de unión entre 20 y 30 veces mayor que octreótide y lanreótide por SSTR1 y entre 40 y 100 veces mayor

por SSTR5, estos cambios de afinidad al receptor explican por qué se ha evidenciado el incremento de la eficacia con el uso de este fármaco en comparación con los análogos de somatostatina de primera generación (12–14). Aunque se recomienda el uso de pasireótide cuando existe falla al uso de análogos de somatostatina de primera generación (15), se ha reportado su beneficio como terapia de primera línea e incluso en pacientes diagnosticados de novo sin historia de manejo neuroquirúrgico (16).

Son muy pocos los estudios en vida real que evalúan la efectividad comparativa entre estos tres medicamentos, así como la evidencia es escasa en cuanto al uso de pasireótide antes de la falla terapéutica con análogos de somatostatina de primera generación. Por esta razón, el objetivo de este estudio fue realizar una comparación en términos de efectividad, medida por descenso de GH, IGF-1, tamaño tumoral y control bioquímico entre los análogos de somatostatina de primera y segunda generación en una serie de pacientes con acromegalia no curados con cirugía en un centro de alta complejidad de Cali, Colombia.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un análisis de la efectividad del uso de análogos de somatostatina en una serie de pacientes con diagnóstico de acromegalia no curada con tratamiento quirúrgico.

Población

Retrospectivamente, se revisaron registros clínicos de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de acromegalia, remitidos para iniciar manejo en la unidad de endocrinología de la Clínica Imbanaco en Cali – Colombia, durante enero de 2018 y diciembre de 2020. Se incluyeron todos los pacientes que habían sido llevados a cirugía y persistían sin control bioquímico. Cabe destacar que el tamaño tumoral inicial en el presente estudio es el del remanente tumoral, por lo que la reducción del tamaño tumoral incluye el cambio únicamente con el uso de los análogos de somatostatina.

Variables

Variable desenlace: Descenso de los niveles de GH, IGF-1 y tamaño tumoral.

Respuesta bioquímica parcial: Cuando la GH o IGF-1 descienden al menos un 50 % con respecto al valor pretratamiento. La otra meta en el tratamiento es la contracción del tamaño tumoral remanente, posterior a la terapia con análogos de somatostatina (17, 18); según estudios realizados se puede objetivar a través de una reducción del tumor >20 % (19).

Se definió el control bioquímico de la enfermedad de acuerdo a las últimas guías como IGF-1 normal para la edad y el género, y GH <1 ng/mL (20).

Variables independientes (factores):

- Lanreótide autogel
- Octreótide LAR
- Pasireótide LAR

La adición de cada medicamento fue a criterio del endocrinólogo tratante de acuerdo con la disponibilidad en el plan de salud de cada paciente. Y en el caso de lanreótide, se usó el que tiene una presentación subcutánea que hace más fácil la adherencia.

Covariables:

- edad.
- sexo.

Análisis estadístico

Se recolectó la información en el programa Windows Excel y se procesó con el software SPSS versión 25.0. Las variables de naturaleza numérica se analizaron con medidas de tendencia central y dispersión. Las variables medidas en escala nominal se describieron con base en prevalencias e intervalos de confianza al 95 % y distribuciones porcentuales. Las variables en escala ordinal se analizaron con base en la mediana y el rango intercuartil. En el análisis bivariado para variables categóricas se diseñaron tablas de contingencia y se utilizó como medida de asociación estadística chi-cuadrado o prueba de probabilidad exacta de Fisher. Se usó un modelo lineal general de medidas repetidas de una y dos vías para comparar los niveles de GH, IGF-1 y tamaño tumoral. Se estableció a priori un nivel de significación estadística $\alpha \leq 0,05$.

Consideraciones éticas

El estudio fue avalado como una investigación sin riesgo por el comité de investigaciones de la Universidad Libre de Colombia, seccional Cali.

Resultados

Características clínicas

Para el periodo comprendido entre enero de 2018 y diciembre de 2020 se reclutaron 29 pacientes con acromegalia, de los cuales el 52 % eran hombres. La edad promedio fue de 54,8 años (rango: 28-79 años), con un tiempo aproximado de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico de 7 meses (Tabla I).

Características bioquímicas y radiológicas

El tamaño tumoral promedio fue de 17,2mm. Los niveles promedio de GH fueron de 13,7ng/dl e IGF-1 de 776 ng/ml (Tabla I).

Tratamiento

Todos los pacientes incluidos recibieron tratamiento quirúrgico y fueron manejados con análogos de la somatostatina, 18 (62 %) pacientes recibieron lanreótide, 3 (10 %) pacientes pasireótide, 8 (28 %) octreótide (Figura 1).

Octreótide

El valor promedio de GH e IGF-1 en este grupo de tratamiento fue de 13,6 ng/mL y 793,5 ng/mL, respectivamente. La reducción de GH a los 6 meses fue de 54 % y a los 12 meses 81,6 %. El descenso lineal a los 6 meses y 12 meses fue estadísticamente significativo ($p= 0.001$). El valor final al seguimiento a 12 meses de GH e IGF-1 fue de 2,5 y 317,1 ng/mL,

respectivamente; con un delta de GH de 11,1 y de IGF-1 de 476,4 (Figura 2).

Lanreótide

El valor promedio de GH e IGF-1 en este grupo de tratamiento fue de 12,6 ng/mL y 761,2 ng/mL, respectivamente. La disminución de los niveles de GH en el grupo que recibieron lanreótide fue de 56,6 % a los 6 meses y de 82,6 % a los 12 meses, El descenso lineal a los 6 meses y 12 meses fue estadísticamente significativo ($p= 0,001$). El valor final al seguimiento a 12 meses de GH e IGF-1 fue de 2,3 y 371,4 ng/mL, respectivamente; con un delta de GH de 10,5 e IGF-1 de 389,4 (figura 2).

Pasireótide

Es el grupo con el valor promedio de GH e IGF-1 más alto, siendo de 18,8 ng/mL y 825,7 ng/mL, respectivamente. El descenso de GH fue de 76,9 % a los 6 meses y 94,5 % a los 12 meses. En este grupo se obtuvieron los valores promedio más bajos al final del seguimiento con el delta de descenso más marcado en comparación con los otros dos análogos de somatostatina. El valor final al seguimiento a 12 meses de GH e IGF-1 fue de 1 y 230 ng/mL, respectivamente; con un delta de GH de 17,8 e IGF-1 de 595,7. Pese a esta reducción, la diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 2).

Tamaño tumoral

El tamaño tumoral inicial fue el remanente posterior a la cirugía. Se observó tras el manejo farmacológico con análogos de somatostatina, un descenso del tamaño tumoral en el seguimiento a 12 meses del

Tabla I. Características de la serie de casos

Características		N	Rango	Media \pm DS	IC (95 %)	
					Límite inferior	Límite superior
Edad (años)	Lanreótide	18	28-75	52,7 \pm 13,5	45,9	59,4
	Pasireótide	3	39-79	57 \pm 20,3	6,6	107,4
	Octreótide	8	43-72	58,5 \pm 8,5	51,4	65,6
	Total	29	28-79	54,8 \pm 12,9	49,8	59,6
Evolución (meses)	Lanreótide	18	3-17	7,1 \pm 4,2	5,0	9,1
	Pasireótide	3	2-26	11 \pm 13,1	21,5	43,5
	Octreótide	8	2-9	5,5 \pm 2,5	3,5	7,5
	Total	29	2-26	7,1 \pm 5,2	5,1	9,0
Tamaño inicial tumor (mm)	Lanreótide	18	8-34	18,2 \pm 7,2	14,5	21,7
	Pasireótide	4	16-22	18,7 \pm 3,1	11,1	26,3
	Octreótide	8	8-19	14,4 \pm 4,3	10,8	17,9
	Total	29	8-34	17,2 \pm 6,3	14,8	19,5
GH inicial (ng/ml)	Lanreótide	18	1,79-38	12,8 \pm 9,8	7,9	17,6
	Pasireótide	4	3,4-27	18,8 \pm 13,4	-14,4	52,0
	Octreótide	8	5-23	13,6 \pm 6,5	8,2	18,9
	Total	29	1,79-38	13,7 \pm 9,2	10,1	17,1
IGF-1 inicial (ng/ml)	Lanreótide	18	469-1251	761,2 \pm 210,5	656,5	865,8
	Pasireótide	4	428-1109	825,7 \pm 354,7	-55,2	1706,6
	Octreótide	8	569-1267	793,5 \pm 228,5	602,5	984,5
	Total	29	428-1267	776,8 \pm 222,3	692,2	861,3
Sexo	Mujer	14				
	Hombre	15				
	Total	29				

Fuente: elaboración propia.

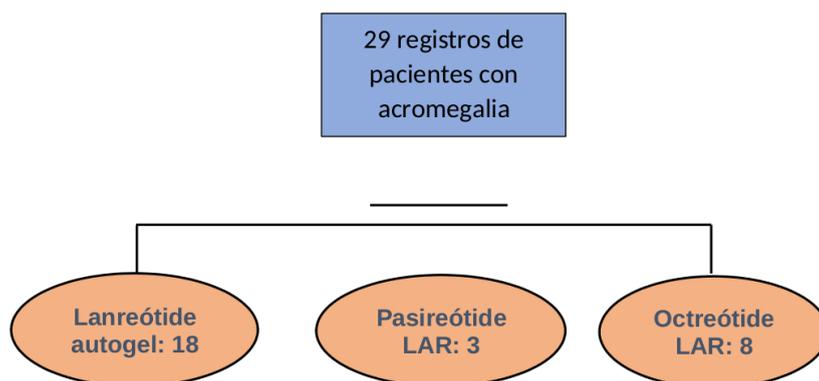


Figura 1. Número de pacientes que recibieron diferentes análogos de somatostatina

Fuente: elaboración propia.

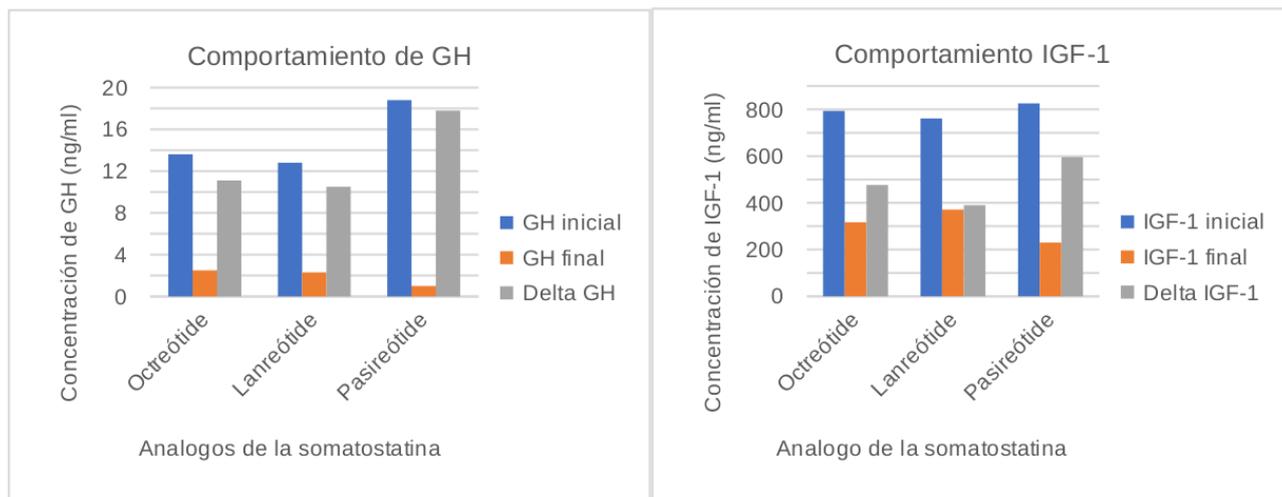


Figura 2. Comportamiento de GH e IGF-1 según el análogo de somatostatina usado

Fuente: elaboración propia.

41,6 %. La disminución del tamaño tumoral fue estadísticamente significativa tanto para lanreótide 33 % ($p= 0.00$), pasireótide 35,7 % ($p= 0,041$) y octreótide 45,5 % ($p= 0,002$).

Control bioquímico

Sólo un paciente del grupo de pasireótide alcanzó remisión a los 6 meses, lo que constituye el 33 % de su grupo (1 de 3 pacientes); mientras que 8 pacientes (27,6 %) lo hizo tras un año de tratamiento, de los cuales, 62,5 % eran mujeres y el 37,5 % se encontraban recibiendo pasireótide. El porcentaje restante pertenecían al grupo de lanreótide. Al año, el 66,6 % (2 de 3 pacientes) del grupo de pasireótide se encontraba en remisión. La figura 3 muestra la diferenciación de los pacientes de acuerdo con la medicación recibida, con el porcentaje respecto a la cantidad de pacientes pertenecientes al grupo, no total.

Discusión

En este estudio se encontró un descenso en los niveles de GH <de 1ng/ml y de IGF-1 en rango de normalidad para edad y sexo en el 27,6 % de los pacientes en la cohorte estudiada. Esta tasa de respuesta bioquímica es concordante con la descrita en la literatura, en la que el uso de análogos de somatostatina de primera generación como octreótide y lanreótide oscilan entre 17 y 84 % de los casos (21).

La disminución del tamaño tumoral en el presente estudio fue significativa, alcanzando una reducción >20 % en el 100 % de casos, una proporción mayor a la reportada en otras series donde fluctúa entre 54 y 75 % (22).

Portocarrero-Ortiz et al (23), en el registro Mexicano de acromegalia, reportaron que el 51 % de los pacientes fueron mujeres, hallazgos muy similares a nuestro estudio. El promedio de edad en nuestra serie fue de 54,8 años, lo cual es discordante con otros reportes, cuya media

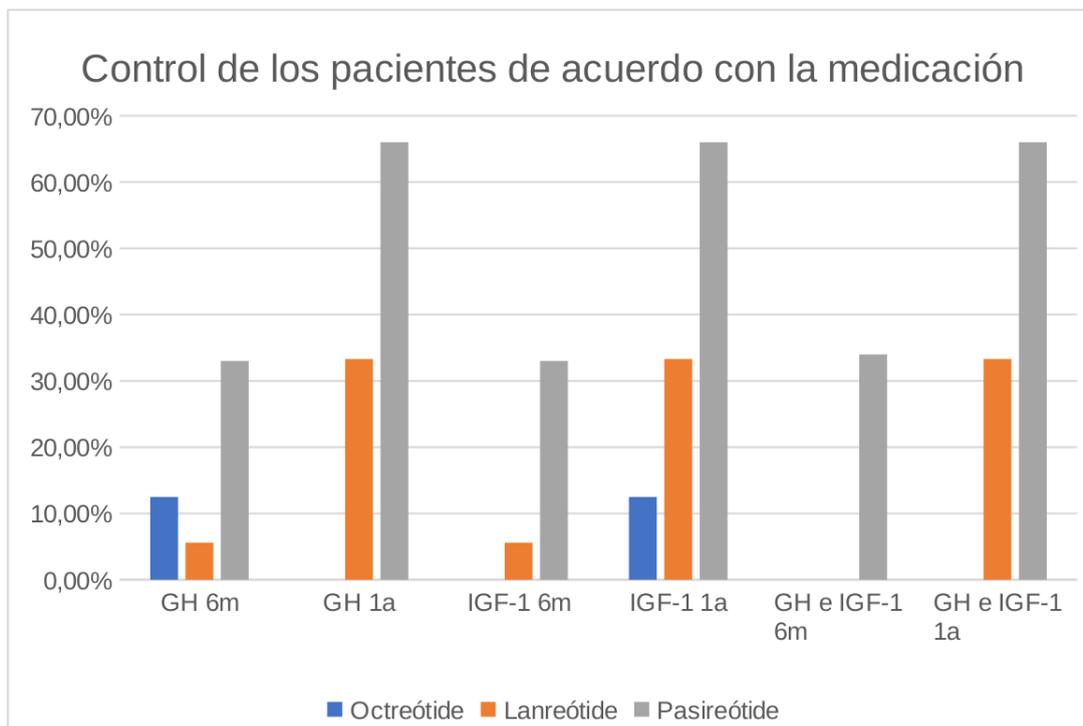


Figura 3. Control de los pacientes de acuerdo con la medicación a los 6 meses y 1 año

Fuente: elaboración propia.

de edad es menor (23,24).

Respecto a los valores bioquímicos, la media inicial de GH en nuestra población fue mayor a la reportada por Tutunco et al. (25) con valores de IGF-1 que superan al valor promedio de los pacientes incluidos en la literatura global (14,24,26).

Tras un año de tratamiento, se logró el control bioquímico en el 27,6% de los casos, lo cual es similar a lo descrito en las revisiones más recientes, en donde la implementación de análogos de somatostatina entre los pacientes que persisten con enfermedad activa tras la cirugía, induce remisión bioquímica en 30-40% de los casos (27).

El promedio de edad de quienes alcanzaron control bioquímico fue de 57,6 años, con una predominancia de remisión entre el género femenino. Lo anterior

está en concordancia con lo descrito por Flesteriu et al (15), quienes describieron al género femenino y edad avanzada como factores que predicen adecuada respuesta bioquímica.

En el presente estudio, el grupo del pasireótide logró un control bioquímico en un 66% de pacientes, hallazgo explicado desde el punto de vista farmacológico por la mayor afinidad a los receptores SSTR1 Y SSTR5 (12-14). Cabe resaltar que este grupo fue subrepresentado en nuestra población, pues contaba con sólo 3 pacientes, lo que limitó los análisis comparativos, y explica el hecho de que no se encontraran diferencias estadísticamente significativas. Se podría sugerir, que puede haber una mejor respuesta con los análogos de somatostatina de segunda generación, lo

cual coincide con lo descrito en la literatura, en donde la proporción de pacientes que alcanza los objetivos terapéuticos fue mayor entre quienes reciben pasireótide comparado con los análogos de primera generación como el octreótide o lanreótide (22, 28).

Este estudio tiene algunas fortalezas. Entre ellas, es el primer estudio realizado en Colombia que compara la efectividad de los análogos de somatostatina sobre una serie de pacientes con acromegalia no curados con tratamiento quirúrgico. El diseño del estudio y adecuada metodología aseguran la validez interna. Entre las limitaciones se encuentran el carácter retrospectivo y la poca cantidad de pacientes en el grupo de octreótide y pasireótide que limitan la realización de análisis comparativos; así como su realización en un único centro, que puede comprometer la validez externa, aunque fue realizado en un centro de referencia regional de Colombia.

Es sabido que esta enfermedad es una entidad rara que conlleva gran morbimortalidad si no se logra un control adecuado. Su tratamiento suele ser multimodal, por lo cual, la profundización en el conocimiento de la efectividad de los distintos tipos de manejo usados permite mejorar la implementación de medidas que logren impactar sobre la calidad de vida y alcanzar los objetivos terapéuticos que han demostrado reducir complicaciones en esta patología. De igual manera, se destaca la importancia de estudios multicéntricos y con mayor número de pacientes para acercarnos a un mejor entendimiento de esta patología y el manejo más efectivo para lograr un control más adecuado.

Conclusiones

Los resultados del estudio mostraron que los análogos de somatostatina disminuyeron significativamente los niveles de GH, IGF-1 y tamaño del adenoma hipofisiario en pacientes con acromegalia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuentes de financiación

Los autores declaran que no hubo financiación en el desarrollo de este manuscrito.

Referencias

- [1] Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo CMG, Pinedo AC, et al. Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities. *Pituitary*. 2016;19(4):448-57. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0725-2> ↑Ver página 2
- [2] Caamaño-Villafañe P, Gill-Barreto S, Ramos-Villegas Y, Corrales-Santander H, Pacheco-Hernández A, Picón Y, et al. Acromegalia y adenomas hipofisiarios: una revisión de la literatura. *Cienc e Innovación en Salud*. 2019;e76:1-9. doi: <https://doi.org/10.17081/innosa.76> ↑Ver página 2
- [3] Zahr R, Fleseriu M. Updates in diagnosis and treatment of acromegaly. *Eur Endocrinol*. 2018;14(2):57. doi: <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- [//doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.57](https://doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.57)
 ↑Ver página 2, 3
- [4] Pérez AV, Cañón LA, Vanegas EP, Rojas W, Lammoglia J, Pautt T. Efectividad y seguridad de lanreótide y octreótido en personas con diagnóstico de gigantismo o de acromegalia. Reporte N o 106 Bogotá, D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. ↑Ver página 2
- [5] Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x> ↑Ver página 2
- [6] Coopmans EC, Postma MR, Wolters TLC, van Meyel SWF, Netea-Maier R, van Beek AP, et al. Predictors for remission after transsphenoidal surgery in acromegaly: a Dutch multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):1783-92. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab069> ↑Ver página 3
- [7] Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552-61. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0058-5> ↑Ver página 3
- [8] Katznelson L, Laws ER, 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. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700> ↑Ver página 3
- [9] Howlett TA, Willis D, Walker G, Wass JAH, Trainer PJ. Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: Responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(5):689-99. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12207> ↑Ver página 3
- [10] Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR® (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(6):859-68. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02825.x> ↑Ver página 3
- [11] Caron PJ, Bevan JS, Petersenn S, Flanagan D, Tabarin A, Prévost G, et al. Tumor shrinkage with lanreotide autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: Results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1282-90. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3318> ↑Ver página 3
- [12] 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(3):791-9. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2480> ↑Ver página 3, 8
- [13] Ben-Shlomo A. Pharmacotherapy for acromegaly. Future role for <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- pasireotide? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):35-41. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ec1.2014.10.004> ↑Ver página 3, 8
- [14] 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):875-84. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70169-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70169-X) ↑Ver página 3, 8
- [15] Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24(1):1-13. doi:<https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7> ↑Ver página 3, 8
- [16] Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, Tartaglione T, Bima C, Vita MG, et al. Acromegaly can be cured by first-line pasireotide treatment? *Endocrine.* 2019;64(1):196-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01874-4> ↑Ver página 3
- [17] Resmini E, Dadati P, Ravetti JL, Zona G, Spaziante R, Saveanu A, et al. Clinical case seminar: Rapid pituitary tumor shrinkage with dissociation between antiproliferative and antisecretory effects of a long-acting octreotide in an acromegalic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1592-9. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2084> ↑Ver página 4
- [18] Amato G, Mazziotti G, Rotondi M, Iorio S, Doga M, Sorvillo F, et al. Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR® on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(1):65-71. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0300-0664.2001.01438.x> ↑Ver página 4
- [19] Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3746-56. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0941> ↑Ver página 4
- [20] Ghajar AA, Jones P, Guarda FJ, Faje A, Nicholas A, 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: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz187> ↑Ver página 4
- [21] Öberg K, Lamberts SWJ. Somatostatin analogues in acromegaly and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: Past, present and future. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(12):R551-66. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0151> ↑Ver página 7
- [22] Chin SO, Ku CR, Kim BJ, Kim SW, Park KH, Song KH, et al. Medical treatment with somatostatin analogues in acromegaly: Position statement. *Endocrinol Metab.* 2019;34(1):53-9. doi: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.1.53> ↑Ver página 7, 9
- [23] Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, García-Dominguez A, Reza-Albarrán AA, et al. The Mexican acromegaly registry: Clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3997-4004. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1937> ↑Ver página 7, 8
- [24] Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, Serri O, De Marinis L, Naves L, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Pituitary.* 2015;18(3):385-94. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0585-6> ↑Ver página 8
- [25] Tutuncu Y, Berker D, Isik S, Ozuguz U, Akbaba G, Kucukler FK, et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. *Pituitary.* 2012;15(3):398-404. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0335-y> ↑Ver página 8
- [26] Maiza JC, Vezzosi D, Matta M, Donadille F, Loubes-Lacroix F, Cournot M, et al. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-1 hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(2):282-9. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02878.x> ↑Ver página 8
- [27] Kyriakakis N, Seejore K, Hanafy A, Murray RD. Management of persistent acromegaly following primary therapy: The current landscape in the UK. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;3(3):1-9. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.158> ↑Ver página 8
- [28] Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S, Colao A, Sheppard M, Gu F, et al. Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: Crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study. *BMC Endocr Disord.* 2016;16(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-016-0096-8> ↑Ver página 9