

Tratamiento farmacológico de la acromegalia

Moisés Mercado* y Mario Galeana

Servicio de Endocrinología, UMAE, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional S. XXI, IMSS. México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 13 de enero 2006

Aceptado: 3 de febrero de 2006

RESUMEN

En la mayoría de los casos, la acromegalia se debe a la secreción excesiva de hormona del crecimiento (GH) por un adenoma hipofisario. Además de deformante, presenta diversas anomalías metabólicas y conlleva a una elevada mortalidad cardiovascular. La cirugía transesfenoidal hipofisaria ha sido considerada como el tratamiento de elección de la acromegalia; sin embargo, este procedimiento logra curar en promedio entre el 50 y el 60% de los pacientes. De manera que cerca de la mitad requiere de tratamientos adjuntos como radioterapia y diversos fármacos que modulen la secreción (análogos de la somatostatina) o la acción (antagonistas del receptor de GH) de la GH. La presente revisión resume la experiencia mundial y de los autores en el manejo de estos novedosos fármacos.

Palabras clave:

Acromegalia, somatostatina, octreotide, lanreotide, GH, receptor de GH, pegvisomant

SUMMARY

Acromegaly is an endocrine disorder usually due to a growth hormone (GH)-secreting pituitary adenoma. This deforming disease is associated with several metabolic abnormalities and results in an elevated cardiovascular mortality. Pituitary transsphenoidal surgery has been considered the treatment of choice, however, even in the most experienced hands this procedure succeeds in curing only 50 to 60% of the patients. Therefore, close to 50% of patients require an adjunctive form of treatment such as radiation therapy or the use of diverse medications that modulate GH secretion (somatostatin analogues) or action (GH receptor antagonists). The present review summarizes the clinical experience with these novel medications.

Key words:

Acromegaly, somatostatin, octreotide, lanreotide, GH, GH receptor, pegvisomant

Introducción

Si bien el tratamiento de elección de la acromegalia sigue siendo la resección transesfenoidal del adenoma hipofisario, el creciente conocimiento del funcionamiento y la regulación del eje somatotrópico ha generado el desarrollo de estrategias farmacológicas orientadas a inhibir la secreción y/o la acción de la Hormona del Crecimiento (GH).¹⁻⁴ La manipulación farmacológica de los sistemas hormonales en otros escenarios ha desplazado los tratamientos invasivos a un segundo plano. Tal es el caso de los tumores productores de prolactina (PRL), en los que el manejo médico con agonistas dopaminérgicos es el tratamiento primario en la mayoría de los pacientes.⁵⁻⁶ Los objetivos del tratamiento de acromegalia incluyen reducción de la masa tumoral hipofisaria y de las consecuencias compresivas de ésta, particularmente sobre el quiasma óptico; la eliminación o mejoramiento de síntomas como cefalea, artralgias y acrocrecimiento; el control adecuado de hipertensión arterial, diabetes y apnea del sueño; y la reducción de la tasa de mortalidad de los pacientes.⁷⁻⁹ Estudios epidemiológicos detallados han demostrado que esta última meta se logra reduciendo los niveles promedio de GH

a menos de 2 ng/mL con radioinmunoensayos policlonales y 0.4 ng/mL con ensayos ultrasensibles inmunométricos.¹⁰⁻¹¹ Si bien distintos consensos incluyen a la normalización de los niveles de IGF-1 como una meta de tratamiento, existe aún controversia respecto a si esto verdaderamente conlleva a una reducción en la tasa de mortalidad.⁸⁻¹²

El primer intento de modular los efectos biológicos de la GH data de los años 70, cuando se llegaron a utilizar estrógenos con este propósito.¹³ Aunque estos intentos generaron conceptos interesantes sobre la interacción de los sistemas somatotrópico y gonadal, nunca llegaron a establecerse como un tratamiento útil de los estados de exceso de GH.¹⁴ Bajo el mismo principio, se ha intentado usar moduladores selectivos del receptor estrogénico como el raloxifeno pero igualmente, sin mucho éxito en cuanto a la normalización del eje somatotrópico (Figura 1).¹⁵

Agonistas dopaminérgicos

Aproximadamente 20% de los adenomas hipofisarios productores de GH co-secretan PRL.¹⁶ Ultraestructuralmente,

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Moisés Mercado. Aristóteles 68, Col. Polanco, 11560 México, D.F., México. Tel. y fax: (55) 5281-3085. Correo electrónico: mmmercadoa@yahoo.com o moisés.mercado@imss.gob.mx

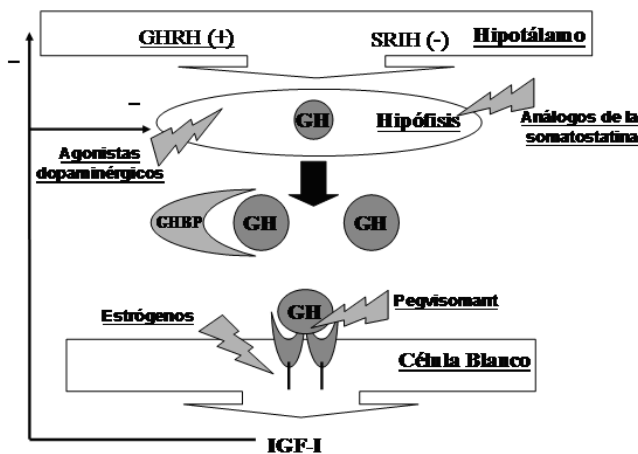


Figura 1. Sistema GH/IGF-1 y sitios de acción de los distintos medicamentos utilizados en la acromegalia. Los análogos de la somatostatina inhiben la liberación hipofisaria de GH mientras que los antagonistas del receptor de GH impiden la acción de esta hormona en su célula blanco.

estos tumores pueden estar compuestos por dos tipos de células (tumores mixtos del somatotropo y lactotropo) o por uno solo (mamosomatotropinomas).¹⁶ Con base en estos hechos etiopatogénicos, los agonistas del receptor dopaminérgico D2s como bromocriptina, quinagolida y cabergolina han sido utilizados en el tratamiento de la acromegalia.¹⁷⁻¹⁸ En la actualidad, los agonistas dopaminérgicos son utilizados en forma adjunta a otras estrategias farmacológicas para el control de la hipersomatotropinemia (Figura 1) y se sabe que aquellos pacientes que co-secretan ambas hormonas tienen mayores posibilidades de responder.¹⁹ Los agonistas dopaminérgicos reducen los niveles de GH e IGF-I sólo en forma moderada y rara vez los normalizan. Las dosis requeridas son generalmente altas y por lo tanto muy mal toleradas ya que con frecuencia producen hipotensión ortostática, náusea, vómito y dolor abdominal, particularmente en el caso de la bromocriptina.¹⁷⁻¹⁸

Análogos de la somatostatina

La síntesis y secreción hipofisaria de GH está regulada en el hipotálamo por la secreción de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH, estimuladora) y la somatostatina (SRIH, inhibidora).²⁰ La somatostatina se sintetiza como un pre-propéptido que da lugar a dos productos de 14 y 28 aminoácidos, que se conocen como SS-14 y SS-28, respectivamente.²¹ Estos péptidos inhiben la síntesis y secreción no solamente de GH sino también de tiotropina (TSH), insulina y glucagón, además de tener efectos ubicuos dentro y fuera del sistema nervioso central (p.e en intestino y el sistema biliar) a través de su interacción con 5 subtipos de receptores específicos (SSTR 1 al 5).²²⁻²³ Estos 5 receptores somatostatinérgicos se unen con afinidad similar a SS-14 y SS-28.²²⁻²³ Su expresión es tejido-específica, son moléculas proteicas heptahélicas (atravesan la membrana celular 7 veces) asociadas a proteínas G inhibitoras (Gi), que inhiben a la adenilato

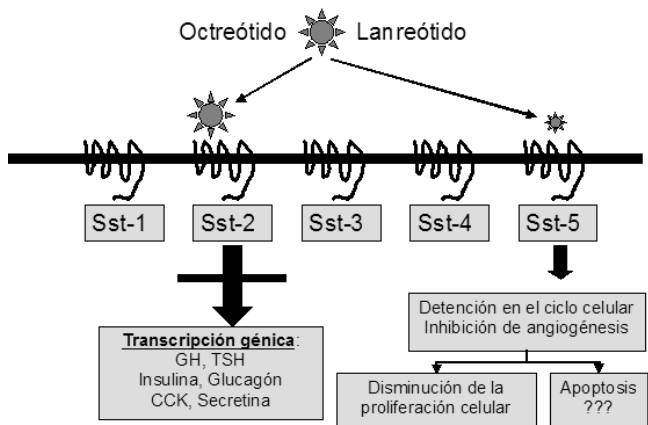


Figura 2. Mecanismo de acción y selectividad por receptores somatostatinérgicos. Tanto el lanreótido como el octreótido son selectivos por los receptores 2 y 5. La interacción con Sst2 resulta en inhibición de la síntesis hormonal, mientras que la interacción con Sst5 tiene su mayor consecuencia en el ciclo celular.

ciclase y por lo tanto la generación de AMPc intracelular, bloqueando así la señalización hacia el núcleo.²²⁻²³ Una vez purificada la somatostatina, su uso farmacológico en condiciones como la acromegalia se vio frustrado por la extremadamente corta vida media del péptido, la inhibición concomitante de otras hormonas como la insulina y el glucagón y la secreción de "rebote" de GH.^{3,21} Las modificaciones químicas al péptido original, culminaron con el desarrollo de análogos somatostatinérgicos con vidas medias mayores y con una selectividad tal de receptores que les permite inhibir preferencialmente a la GH.^{3,21} Es así como surgen el octreótido, el lanreótido y el vapreótido para uso farmacológico. Estos análogos se unen con alta afinidad al SSTR-2 y 5, interactúan sólo moderadamente con SSTR-3 y prácticamente no se unen a SSTR-1 y 4 (Figura 2).^{3,21} Los tumores hipofisarios productores de GH expresan fundamentalmente SSTR-2 y SSTR-5.²⁴⁻²⁵ Se sabe que la inhibición de la síntesis de GH depende fundamentalmente de SSTR-2, mientras que la activación de SSTR-5 tiene una mayor participación en el control de la proliferación celular y en la inducción de apoptosis.²⁵⁻²⁶

Tanto el octreótido como el lanreótido mejoran significativamente las manifestaciones clínicas de acromegalia, incluyendo cefalea, artralgias e hipertensión arterial, y produce una regresión parcial del crecimiento acral.²⁷⁻²⁸ Los efectos adversos más comúnmente encontrados son diarrea, flatulencia, dolor abdominal y litiasis vesicular.²⁷⁻²⁸ El octreótido, a dosis diarias de 300 a 1500 µg, divididas en 3 administraciones subcutáneas, reduce las concentraciones promedio de GH a menos de 2 ng/mL y normaliza los niveles de IGF-I en un 50-70% de pacientes.²⁷⁻²⁸ Su uso es como terapia coadyuvante a la cirugía, sin embargo se ha utilizado también como tratamiento primario de esta enfermedad con éxito similar.²⁹⁻³⁰ El lanreótido PR, administrado por vía subcutánea a razón de 30 a 60 mg cada 7, 10 o 14 días (y en ocasiones cada 28 días en el caso de la preparación de 60 mg) también reduce eficazmente los niveles de GH y normaliza las concentraciones

nes de IGF-1 en poco más de la mitad de los pacientes.³¹⁻³³ Más recientemente, se desarrolló una forma farmacológica de octreótido de larga acción al unir este compuesto a microesferas de un polímero sintético biodegradable, que permite la administración mensual.³⁴ Desde su introducción en 1997, esta forma de octreótido (Sandostatina-LAR) ha demostrado tener una eficacia y rango de seguridad comparables al octreótido convencional y quizás mayor, con la importante ventaja de que en vez de tener que ser inyectado 3 veces al día, se aplica solamente una vez al mes.³⁴ Quizás la única desventaja es que las preparaciones de larga acción son costosas y requieren una técnica de reconstitución meticulosa antes de la inyección. El octreótido LAR reduce los niveles de GH a rangos seguros en 50 a 70% de los casos y logra normalizar las concentraciones de IGF-1 en 50 a 60%.³⁵⁻³⁷ Se usa tanto en forma secundaria, cuando la cirugía no logra resolver la hipersomatotropinemia, como de primera intención, en casos bien seleccionados de adenomas invasores inoperables o cuando existen contraindicaciones quirúrgicas.^{30,35-37} De hecho, el tratamiento con análogos de la somatostatina abre una nueva perspectiva de tratamiento farmacológico de primera intención de la acromegalia.³⁰ También se ha desarrollado una preparación de depósito de lanreótido conocida como lanreótido autogel, que se administra por vía subcutánea cada 4 semanas.³⁸ Las preparaciones farmacéuticas de lanreótido (tanto el PR como el autogel), parecen ser discretamente menos eficaces en la reducción de los niveles de GH e IGF-1, sin embargo, estos medicamentos no se encuentran disponibles en México.³⁹⁻⁴⁰ Aunque es difícil de evaluar con precisión, los análogos de la somatostatina provocan una reducción significativa (mayor del 20%) en la masa tumoral en aproximadamente 50 al 80% de los casos.^{36, 41} La reducción en el tamaño del adenoma es más notoria en el caso de pacientes tratados primariamente (Figura 3).^{36,41}

El costo del tratamiento de la acromegalia es muy elevado. Se estima que el gasto por cada paciente tratado es de \$8111 USD anuales, siendo los análogos de somatostatina responsables del 38% de esta cifra.^{3, 30} Por esta razón se ha buscado una herramienta capaz de anticipar la respuesta al tratamiento a largo plazo de cada paciente. Para este efecto se utiliza la prueba aguda con octreótido, en la cual se miden los niveles de GH durante 2 horas después de la administración subcutánea de 100 mg de octreótido.⁴²⁻⁴³ En general, ésta prueba

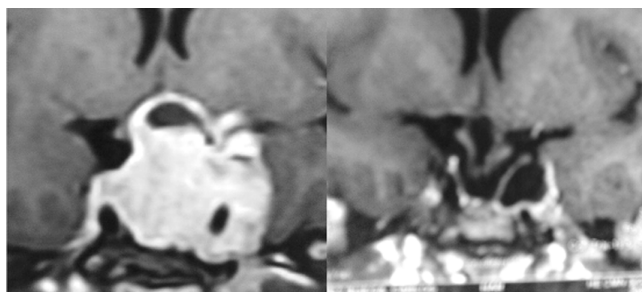


Figura 3. Imagen de resonancia magnética (cortes coronales con reforzamiento con gadolinio) antes (izquierda) y 8 meses después (derecha) del tratamiento primario con octreótido LAR mensual.

tiene un razonable valor predictivo positivo, sin embargo, la ausencia de respuesta no descarta por completo que el paciente responda adecuadamente al tratamiento a largo plazo con los análogos de depósito.⁴²⁻⁴³ En realidad, la prueba aguda de octreótido sirve más como una prueba de tolerancia que para predecir respuesta. Otra estrategia de reducción de costos es el intentar espaciar la dosis del octreótido LAR a intervalos mayores de 28 días. No obstante la evidencia farmacocinética, varios grupos, han demostrado que muchos pacientes pueden controlarse con 20 mg del análogo cada 6, 8 y hasta 10 semanas.⁴⁴⁻⁴⁶

El octreótido se ha usado con el objetivo específico de preparar al paciente para la cirugía transesfenoidal. Si bien no existen estudios controlados que demuestren que el desenlace de la cirugía hipofisaria sea mejor cuando se pretrata con octreótido, ciertamente la mejoría del estado acromegálico puede dar lugar a una reducción significativa del riesgo anestésico cardiopulmonar.⁴⁷⁻⁴⁸ La contraparte de ésta estrategia es la “desmasificación tumoral” quirúrgica de los pacientes que no responden inicialmente al tratamiento con análogos somatostatinérgicos, con lo que se logra restaurar la sensibilidad a estos fármacos en cerca del 50% de los casos.⁴⁹

Antagonistas del receptor de GH

La GH ejerce sus efectos biológicos a través de la unión con su receptor específico (GHR) que se expresa en prácticamente todos los tejidos humanos.⁵⁰ Normalmente, una molécula de GH interactúa con 2 moléculas de GHR, lo cual implica que la GH posee 2 sitios específicos de unión, el sitio 1 y el 2.⁵¹ De manera que la GH al llegar a la superficie celular se une a través del sitio 1 con una molécula de receptor e inmediatamente el sitio 2 se activa y se une a una segunda molécula de receptor.⁵¹⁻⁵² Lo anterior da lugar a la dimerización de 2 moléculas de GHR por una sola molécula de GH, lo cual es indispensable para la transmisión de la señal.⁵²⁻⁵⁴ En realidad, aún desocupado, el GHR se encuentra en la membrana celular en forma dimérica; la llegada de la molécula de GH permite la dimerización funcional del receptor.⁵⁴⁻⁵⁵ El desarrollo de mutantes de GH que tienen modificados los sitios de unión con GHR ha abierto una nueva perspectiva en el tratamiento de la acromegalia. El B2036/PEG o pegvisomant es un mutante de GH que en el sitio de unión 1 tiene 8 aminoácidos sustituidos, lo cual aumenta su afinidad por GHR pero en el sitio de unión 2 posee un cambio de glicina por lisina que inhibe su interacción con el receptor y por lo tanto impide la dimerización funcional y en consecuencia el efecto biológico (compite por el sitio de unión con la GH nativa).⁵⁴⁻⁵⁵ Si bien el complejo pegvisomant/GHR es internalizado por la célula blanco, no ocurre la traducción de señal y por lo tanto, no hay generación de IGF-I, molécula que como sabemos, es responsable de la mayoría de las manifestaciones clínicas de la acromegalia (Figura 4).⁵⁶ La pegilación de esta molécula tiene el doble propósito de aumentar la vida media del compuesto y de evadir al sistema inmunológico.⁵⁵ El pegvisomant es específico para el GHR y no interactúa con otros miembros de la familia de receptores PRL/GH/Citoci-

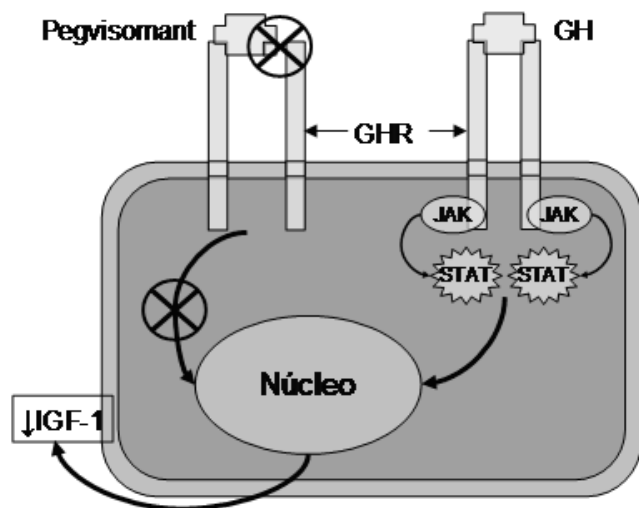


Figura 4. Mecanismo de acción del pegvisomant, antagonista del receptor de GH. Esta mutante de GH impide la dimerización funcional del receptor de GH con lo cual se impide su transmisión de señal.

nas.⁵²⁻⁵⁴ Este compuesto impide la acción de GH más no su secreción, que de hecho aumenta, debido a que al generarse menos IGF-I se pierde la retroalimentación negativa que este péptido ejerce tanto en hipotálamo como en hipófisis.⁵⁷⁻⁵⁸ En dosis que van de los 10 a los 20 mg diarios, el pegvisomant normaliza los niveles de IGF-1 en más del 90% de los casos.⁵⁹⁻⁶⁰ Debido a su mecanismo de acción, el pegvisomant no tiene efecto alguno sobre el tamaño del tumor. De hecho, se temía que al reducirse drásticamente los niveles de IGF-I y por ello, perderse la retroalimentación negativa al somatotropo, las células tumorales se expandieran.⁶¹ A la fecha, de más de 300 pacientes tratados con este compuesto en todo el mundo, sólo en 8 se ha demostrado algún incremento en el tamaño tumoral y no se ha observado taquiflaxia a un año de seguimiento.⁵⁴ El pegvisomant es bien tolerado y sólo se ha reportado aumento reversible de las transaminasas hepáticas como efecto colateral en menos del 5% de los casos.^{54, 60} Una de las ventajas del pegvisomant con respecto a los análogos de la somatostatina es que no interfiere con la secreción de insulina lo cual es definitivamente una ventaja en el paciente acromegálico con diabetes o intolerancia a carbohidratos.^{54, 61}

El pegvisomant es un medicamento extremadamente costoso, más aún que el octreótido y el lanreótido. Es por esto que recientemente se ha intentado administrarlo a intervalos de 2 o 3 veces por semana en lugar del régimen original diario, con resultados alentadores.⁶³ Así mismo, dos estudios recientes han intentado combinar el pegvisomant con los análogos somatostatinérgicos bajo la consideración teórica de que se necesitará menos pegvisomant si existe una cantidad menor de GH con qué competir.⁶⁴⁻⁶⁵ En uno de estos estudios se utiliza el pegvisomant semanalmente a dosis promedio de 60 mg, aunado al régimen de octreótido LAR o lanreótido autogel mensual, y se estima una reducción de costos de hasta 58 000 Euros por año.⁶⁴

Conclusiones

En los últimos 20 años se han logrado avances espectaculares en la manipulación farmacológica del sistema somatotrópico. Si bien el tratamiento primario de elección sigue siendo la cirugía transesfenoidal, el desarrollo de estos tratamientos médicos ha permitido el control clínico y bioquímico de muchos pacientes que, por la invasividad de sus tumores o por presencia de alguna otra condición co-mórbida, no son candidatos para una segunda cirugía. Es de hacerse notar la utilidad del tratamiento médico adjunto a radioterapia, en tanto ésta última logra controlar la hipersomatotropinemia, que puede tardar hasta más de 5 años. Si bien la cirugía hipofisaria bien hecha ofrece una posibilidad de curación a largo plazo y libre de medicamentos de aproximadamente 65% en los microadenomas y 45% en los macroadenomas,⁶⁶ el tratamiento farmacológico primario de acromegalia es ya una realidad, particularmente en el caso de tumores invasores cuyas posibilidades de curación quirúrgica son mínimas. Todo lo anterior ha contribuido a que en la actualidad muchas autoridades consideren a la acromegalia como una enfermedad crónica controlable mediante el uso equilibrado de la cirugía, la radioterapia y el tratamiento farmacológico. Finalmente, decidir cual estrategia terapéutica es la óptima es labor que debe individualizarse considerando otros aspectos como el costo económico y preferencias de cada paciente.

Referencias

1. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992;21:669-692.
2. Melmed S, Ho K, Kliksanski A, Reichlin S, Thorner M. Clinical review 75: Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3395-3402.
3. Freda PU. Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3013-18.
4. Vance ML, Laws ER. Role of medical therapy in the management of acromegaly. *Neurosurgery* 2005;56:877-885.
5. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1999;28:143-1469.
6. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Cirillo S, Sarnacchiaro F, Faccioli G, et al. Long-term and low-dose treatment with cabergoline induces macroprolactinoma shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3574-3579.
7. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Kliksanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2646-2652.
8. Melmed S, Casanueva FF, Cavignini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4054-4058.
9. Giustina A, Melmed S. Acromegaly consensus: the next steps. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1913-1914.
10. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM, Bates AS. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1613-1617.
11. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:667-674.
12. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klinbanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-3426.
13. Clemmons DR, Underwood LE, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Van Wyck JJ. Estradiol treatment of acromegaly: reduction of immunoreactive somatomedin C and improvement of metabolic status. *Am J Med* 1980;69:571-575.
14. Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev* 2004;25:693-721.
15. Dimaraki EV, Symons KV, Barkan AL. Raloxifene decreases serum IGF-I in male patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004;150:481-487.
16. Asa SL, Kovacs K. Pituitary pathology in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992;21:553-574.

17. Chiodini PG, Cozzi R, Dallabonzana D, Oppizzi G, Verde G, Petroncini M, et al. Medical treatment of acromegaly with SMS 201-995, a somatostatin analog: a comparison with bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:447-453.
18. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:518-523.
19. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, et al. Cabergoline in the Treatment of Acromegaly: A Study in 64 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:374-378.
20. Casanueva FF. Physiology of growth hormone secretion and action. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1992;21:483-517.
21. Lamberts SW, Van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334:246-254.
22. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocr Rev* 1995;16:427-442.
23. Patel YC. Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *J Endocrinol Invest* 1997;20:348-367.
24. Shimon I, Yan X, Taylor JE, Weiss MH, Culler MD, Melmed S. Somatostatin receptor (SSTR) subtype-selective analogues differentially suppress in vitro growth hormone and prolactin in human pituitary adenomas. Novel potential therapy for functional pituitary tumors. *J Clin Invest* 1997;100:2386-2392.
25. Jaquet P, Saveanu A, Grunz G, Fina F, Zamora AJ, Grino M, et al. Human somatostatin receptor subtypes in acromegaly: distinct patterns of messenger ribonucleic acid expression and hormone suppression identify different tumoral phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:781-792.
26. Ren SG, Kim S, Taylor J, Dong J, Moreau JP, Culler MD, et al. Suppression of rat and human growth hormone and prolactin secretion by a novel somatostatin/dopaminergic chimeric ligand. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5414-5421.
27. Newmann CB, Melmed S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Levy R, et al. Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2768-2775.
28. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, Gaillard R, et al. Consensus statement medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:737-740.
29. Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Synder P, et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3034-3040.
30. Sheppard MC. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol* 2003;58:387-399.
31. Baldelli R, Colao A, Razzore P, Jaffrain-Rea ML, Marzullo P, Ciccarelli E, et al. Two-year follow-up of acromegalic patients treated with slow release lanreotide (30 mg). *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4099-4103.
32. Verhelst JA, Pedroncelli AM, Abs R, Montini M, Vandeweghe MV, Albani G, et al. Slow-release lanreotide in the treatment of acromegaly: a study in 66 patients. *Eur J Endocrinol* 2000;143:577-584.
33. Attanasio R, Baldelli R, Pivonello R, Grotoli S, Bocca L, Gasco V, et al. Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation: effectiveness in the chronic treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5258-5265.
34. Davies PH, Stewart SE, Lancranjan L, Sheppard MC, Stewart PM. Long-term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin-LAR) for the management of acromegaly. *Clin Endocrinol* 1998;48:311-316.
35. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Cappabianca P, Cirillo S, Boerlin V, et al. Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2779-2786.
36. Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE, et al. Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4554-4563.
37. Cozzi R, Attanasio R, Montini M, Pagani G, Lasio G, Lodrini S, et al. Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3090-3098.
38. Caron P, Beckers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P, et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:99-104.
39. Chanson P, Boerlin V, Aizenberg C, Bachelot Y, Benito P, Bringer J, et al. Comparison of octreotide acetate LAR and lanreotide SR in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2000;35:577-586.
40. Ayuk J, Stewart SE, Stewart PM, Sheppard MC. Long-term safety and efficacy of depot long-acting somatostatin analogs for the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4142-4146.
41. Bevan JS. Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1856-1863.
42. Colao A, Ferone D, Lastoria S, Marzullo P, Cerbone G, Di Sarno A, et al. Prediction of efficacy of octreotide therapy in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2356-2362.
43. Karavitaki N, Botusan I, Radian S, Coculescu M, Turner HE, Wass JA. The value of an acute octreotide suppression test in predicting long-term responses to depot somatostatin analogues in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol* 2005;62:282-288.
44. Biermasz NR, Van den Oever NC, Frolich M, Arias AM, Smit JW, Romijn JA, et al. Sandostatin LAR in acromegaly: a 6-week injection interval suppresses GH secretion as effectively as a 4-week interval. *Clin Endocrinol* 2003;5:288-295.
45. Turner HE, Thomson-Jones VA, Wass JA. Systematic dose-extension of octreotide LAR: the importance of individual tailoring of treatment in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2004;61:224-231.
46. Espinosa-de-los-Monteros AL, Mercado M, Sosa E. Comparison of 4 and six week injection interval during treatment of acromegaly with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol* 2005;252:S107.
47. Abe T, Ludecke DK. Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre. *Eur J Endocrinol* 2001;145:137-145.
48. Lucas T, Astorga R, Catala M. Spanish Multicentre Lanreotide Study Group on Acromegaly. Preoperative lanreotide treatment for GH-secreting pituitary adenomas: effect on tumour volume and predictive factors of significant tumour shrinkage. *Clin Endocrinol* 2003;58:471-481.
49. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Capabianca P, Cavallo LM, Lasio G, et al. Partial surgical removal of GH-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogues in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* en línea doi:10.1210/jc.2005-1208.
50. Mercado M, DaVila N, McLeod JF, Baumann G. Distribution of growth hormone receptor messenger ribonucleic acid containing and lacking exon 3 in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:731-735.
51. Fuh JL, Teng MM, Yang WC, Liu HC. Cerebral infarction in young men with nephrotic syndrome. *Science* 1992;256:1677-1680.
52. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev* 2002;23:623-646.
53. Kopchick JJ. Discovery and development of a new class of drugs: GH antagonists. *J Endocrinol Invest* 2003;26:16-26.
54. Muller AF, Kopchick JJ, Flyvbjerg A, Van der Lely AJ. Clinical review 166: Growth hormone receptor antagonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1502-1511.
55. Ross RJ, Leung KC, Maamra M, Bennett W, Doyle N, Waters MJ, et al. Binding and functional studies with the growth hormone receptor antagonist, B2036-PEG (pegvisomant), reveal effects of pegylation and evidence that it binds to a receptor dimer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1716-1723.
56. Maamra M, Kopchick JJ, Strasburger CJ, Ross RJ. Pegvisomant, a growth hormone-specific antagonist, undergoes cellular internalization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4532-4537.
57. Veldhuis JD, Bidlingmaier M, Anderson SM, Wu Z, Strasburger CJ. Lowering total plasma insulin-like growth factor I concentrations by way of a novel, potent, and selective growth hormone (GH) receptor antagonist, pegvisomant (B2036-peg), augments the amplitude of GH secretory bursts and elevates basal/nonpulsatile GH release in healthy women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3304-3310.
58. Jaffe CA, Pan W, Brown MB, DeMott-Friberg R, Barkan AL. Regulation of GH Secretion in Acromegaly: Reproducibility of Daily GH Profiles and Attenuated Negative Feedback by IGF-I. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4364-4370.
59. 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;342:1171-1177.
60. 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;358:1754-1759.
61. Van der Lely AJ, Muller A, Janssen JA, Davis RJ, Zib KA, Scarlett JA, et al. Control of tumor size and disease activity during cotreatment with octreotide and the growth hormone receptor antagonist pegvisomant in an acromegalic patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:478-481.
62. Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK, Besser GM, Monson JP, et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to pegvisomant. *Eur J Endocrinol* 2003;149:521-527.
63. Jehle S, Reyes CM, Sundeen RE, Freda PU. Alternate-day administration of pegvisomant maintains normal serum insulin-like growth factor-I levels in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1588-1593.
64. Feenstra J, De Herder WW, Ten Have SM, Van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA, et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005; 365:1644-1646.
65. Jörgensen JO, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, Chen JW, Krinstensen LO, Hagen C, et al. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5627-5631.
66. Espinosa-de-los-Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Ochoa R, Sandoval C, Quinto G, et al. Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: A critical analysis of patients who spontaneously change disease status. *Clin Endocrinol* 2006, en prensa.