



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
ABORDAJES ACTUALES Y FUTUROS PARA EL
TRATAMIENTO DE LA ACROMEGALIA**

**Autor: BELÉN RUBIO LÓPEZ
Tutor: ELENA GONZÁLEZ BURGOS
Convocatoria: JUNIO**

RESUMEN

La acromegalia es una enfermedad rara y crónica de avance lento donde la mayoría de los pacientes no están diagnosticados. La causa de esta enfermedad es el exceso de la hormona del crecimiento (GH) debido a un tumor hipofisario, lo que provoca a su vez un incremento de los niveles de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1).

El objetivo de este trabajo es el de realizar una revisión bibliográfica de los tratamientos actuales y futuros de la acromegalia.

Para ello, se han empleado las bases de datos de PubMed, Clinical Trials y CIMA usando los descriptores “acromegaly”, “treatments”, “future treatments”, “surgery”, “GH” y “drugs”.

La cirugía es el tratamiento no farmacológico que se usa actualmente como terapia de primera línea; pero cuando ésta no es posible o resulta ineficaz, se acude al tratamiento farmacológico con Ligandos del Receptor de Somatostatina (SRL). Además, como tratamientos de segunda línea se emplean agonistas de dopamina (DA), antagonistas de GH o combinación de los tres tipos de fármacos citados. Por último, y como tercera línea de tratamiento, se incluye la radioterapia. Por otro lado, se están investigando nuevos fármacos como octreolin, modificaciones químicas en los fármacos ya aprobados o nuevas formas farmacéuticas, con el fin de mejorar la efectividad y disminuir los efectos secundarios.

PALABRAS CLAVE: acromegalia, hormona del crecimiento (GH), factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), ligandos del receptor de somatostatina (SRLs), agonistas de dopamina, antagonistas de GH, cirugía y radioterapia.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La acromegalia es una enfermedad rara y crónica que se desarrolla en la edad adulta. Se caracteriza por un desorden hormonal que en la mayoría de los casos es debido a un tumor hipofisario, lo que provoca un exceso en la secreción de la hormona del crecimiento (GH) o también llamada somatotropina, siendo esta hormona la más destacada.

Las manifestaciones clínicas de la acromegalia se desarrollan muy lentamente, por lo que desde que comienza la enfermedad hasta que se diagnostica pueden transcurrir más de 10 años [1]. Los síntomas más destacables son el engrosamiento de pies y manos, aumento de peso, ensanchamiento de las partes acras y tejidos blandos, y dolor articular, pero también existen otras comorbilidades asociadas, síntomas no visibles que comprometen la salud del

paciente, como el aumento del tamaño de la glándula tiroides, desarrollo de hipertensión arterial, diabetes mellitus, apnea del sueño y cáncer de colon [2]. Todo esto conlleva a que cuando la enfermedad no está controlada, los pacientes con acromegalia tienen casi 3 veces más de probabilidad de muerte; sin embargo, la normalización de los niveles de GH e IGF-1 (las principales hormonas alteradas) puede reducir dicho riesgo [1]. Es importante recalcar que el exceso de la hormona del crecimiento en los niños que aún están creciendo causa una enfermedad llamada gigantismo.

La prevalencia mundial de la acromegalia es de 20 a 60 casos por millón de habitantes y su incidencia es de 2,2-11 casos por millón de habitantes diagnosticados por año [3]; sin embargo, estos datos están subestimados, ya que existen muchos casos no reconocidos o sin diagnosticar. Una de las causas que contribuyen a dichos problemas es que los síntomas y signos de la acromegalia son normalmente muy sutiles y se desarrollan a lo largo de los años lo que conlleva a un diagnóstico retardado en la mayoría de los casos [1].

En España se estima que el número de personas con acromegalia ronda los 300, pero muchos de ellos no están diagnosticados. En nuestro país existe una entidad sin ánimo de lucro, la Asociación Española de Afectados por Acromegalia, que se creó en 2009 y tiene como principal objetivo dar soporte a los pacientes y afectados por acromegalia así como divulgar información respecto a la misma, favorecer el diagnóstico temprano de la enfermedad y servir de nexo entre pacientes y profesionales expertos en hipófisis [4].

La fisiopatología de la acromegalia se caracteriza por un exceso en la secreción de la hormona del crecimiento (GH), la cual a su vez induce la síntesis y la hipersecreción concomitante del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). En una situación normal, la producción y secreción de la hormona del crecimiento por parte de la pituitaria o hipófisis está regulada por 3 controles primarios: uno estimulador y otros 2 inhibitorios. El hipotálamo provoca estímulos secretores de GH a través de la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH) o somatoliberina y estímulos inhibitorios a través de la hormona inhibidora de la liberación de la hormona del crecimiento (GHIH) o somatostatina. El IGF-1, sintetizado en el hígado, también produce un feedback negativo en la pituitaria, disminuyendo la secreción de GH. Por otro lado, también existen hormonas que afectan a la producción de GH como ghrelina, derivada del tracto gastrointestinal, que estimula la GH [1].

La causa de la acromegalia es el exceso de la hormona GH que puede proceder de 3 fuentes diferentes: primaria, extrapituitaria y exceso de GHRH [1].

En el 90% de los casos de acromegalia, la producción excesiva de GH se debe a una fuente primaria, es decir, a un adenoma benigno en la pituitaria. Dichos tumores secretores de

GH varían desde microadenomas de crecimiento lento hasta macroadenomas de crecimiento más rápido. Su morfología también cambia, dividiéndose en adenomas somatotrofos monohormonales, adenomas bihormonales y adenomas silenciosos de GH (ver tabla 1).

Tabla 1. Tipos de adenomas secretores de GH

Adenomas somatotrofos monohormonales	Adenomas bihormonales	Adenomas silenciosos de GH
Son tumores que secretan sólo GH	Tumores que secretan GH y prolactina. Más comunes en jóvenes con gigantismo	Expresan GH en el tumor sin hipersecreción de GH o acromegalia

Los adenomas monohormonales son los que representan la mayoría de estas lesiones y se clasifican a su vez en adenomas densamente granulados y en tumores dispersamente granulados. Ambos son tumores secretores de GH puros, pero los primeros son los más frecuentes, los menos agresivos y se detectan en pacientes de más de 50 años encontrando niveles de GH mínimamente elevados. Sin embargo, los tumores dispersos granulados son bastante más agresivos y se encuentran principalmente en pacientes más jóvenes y con niveles de GH elevados [1].

El exceso de GH debido a una fuente extrapituitaria es muy raro aunque se ha observado en algunos casos aislados. Además es posible que la acromegalia tenga una procedencia iatrogénica debida a un aporte exógeno de GH [1].

También pueden aparecer tumores en el hipotálamo, los cuales producen un exceso central de GHRH lo que conlleva a un incremento de los niveles de GH [1].

Con el fin de controlar la acromegalia, es habitual la instauración de un tratamiento multimodal con el objetivo de suprimir la hipersecreción de GH, reducir los niveles de IGF-1 y controlar el crecimiento tumoral, lo que conlleva tanto al control de los síntomas y minimización de los signos clínicos como de las comorbilidades asociadas. Se distinguen dos tipos de tratamientos para abordar la acromegalia: los farmacológicos y no farmacológicos.

Tratamientos farmacológicos

1) Ligandos del Receptor de somatostatina (SRL) o Análogos de la Somatostatina (SSA):

Son la principal opción de tratamiento farmacológico siendo considerada la terapia médica estándar, ya sea bien después de la cirugía o bien como terapia de primera línea cuando la

cirugía es ineficaz o está contraindicada, como puede ser el caso de un infarto de miocardio reciente [5]. También serían de elección en el tratamiento pre-quirúrgico para macroadenomas, ya que podría mejorar los resultados, pero los datos que existen actualmente son limitados con respecto al beneficio o daño de esta opción [6].

La somatostatina (SST) es un péptido cíclico de 14 (SST-14) o 28 (SST-28) aminoácidos con una vida media corta de 3 minutos. Es liberada por el hipotálamo y actúa en la hipófisis como inhibidor endocrino tanto de las células hipofisarias secretoras de GH, hormona estimulante de la tiroides (TSH), prolactina (PRL) y hormona adrenocorticotropa (ACTH); de las células beta-pancreáticas que liberan insulina; y de varias hormonas del tracto gastrointestinal (gastrina, motilina y pepsina). También es evidente un potente mecanismo antiproliferativo y una acción antisecretora; y todo ello a través de la acción de 5 receptores específicos, los SSTR. En adenomas hipofisarios secretores de GH, SSTR2 y SSTR5 se expresan un 95% y 85% respectivamente [5], y son estos dos receptores los que desempeñan un papel fisiopatológico en la mediación de los efectos inhibidores de la somatostatina sobre la GH. Cuando los SSTRs son activados, van a poner en marcha un mecanismo de acción común regulando múltiples vías de señalización a través de proteínas G, en concreto la subfamilia G α i/o [7]. Por estos motivos, los SRL se han desarrollado para aumentar la vida media y la acción de la SST [5].

- 2) **Agonistas de Dopamina (DA):** Los adenomas somatotrofos hipofisarios no solo expresan receptores de somatostatina sino también receptores de dopamina D2. Paradójicamente, mientras que los agonistas dopaminérgicos aumentan la liberación de GH en individuos sanos, en una proporción de pacientes con acromegalia inhiben su secreción [8]. Además, también ejercen efectos antiproliferativos y proapoptóticos sobre las células tumorales de la pituitaria. Se consideran tratamientos farmacológicos de segunda línea.
- 3) **Antagonistas de GH:** El mecanismo de acción principal de estos fármacos consiste en unirse al receptor de GH, impidiendo que se una la hormona del crecimiento. Evita de esta forma que se produzcan los cambios conformacionales necesarios para la transducción de señales. Se consideran como tratamiento farmacológico de segunda línea y alternativo para pacientes que no responden a la terapia con SRL.

Tratamientos no farmacológicos

1) Cirugía: El tratamiento quirúrgico de los adenomas pituitarios que causan acromegalia es la terapia estándar de primera línea la cual está ampliamente aceptada. Consiste en la extracción mecánica del tejido tumoral, siendo éste el responsable de la secreción de GH, seguido de una rápida recuperación de los parámetros bioquímicos en la mayoría de los pacientes. La mayor parte de las operaciones en pacientes con acromegalia son llevadas a cabo mediante un enfoque transesfenoidal que permiten la visualización directa de los tejidos normales y patológicos; pero existen muchas posibles variaciones, desde la posición del paciente durante la cirugía hasta el método de imagen [6].

El tratamiento quirúrgico consiste en realizar una esfenoidectomía. Primero el seno esfenoidal se reseca con el fin de tener buena visualización de la región selar y se realiza una incisión en la duramadre. La hipófisis normal, que a menudo se deforma y comprime el seno cavernoso, se identifica y se intenta preservar; y, finalmente, la extensión de la resección tumoral se estima mediante una inspección y palpación de la cavidad del tumor. Para llevarla a cabo, algunos cirujanos prefieren usar técnicas endoscópicas y otros microquirúrgicas [6, 18].

2) Radioterapia: La irradiación hipofisaria externa (RT) se ha utilizado en la terapia de pacientes con acromegalia durante más de 100 años, inicialmente como adyuvante de la neurocirugía. Sin embargo, de acuerdo con las directrices más recientes, la RT es sugerida para los pacientes con masa tumoral residual después de la cirugía y cuando el tratamiento médico no está disponible, no tiene éxito o no se tolera. Es decir, es el último escalón terapéutico quedando como tercera línea en el tratamiento de la acromegalia.

Las dos técnicas de radioterapia que se utilizan para la resección de tumores acromegálicos son la radioterapia convencional y las técnicas estereotácticas [9].

La radioterapia convencional o CRT es el método que cuenta con la mayor experiencia terapéutica. Sin embargo, sus beneficios son obstaculizados por una aparición muy lenta de los efectos (5-15 años) y el alto riesgo de efectos adversos a largo plazo. Destaca el hipopituitarismo en un 30-80% de los pacientes seguido de neuropatía óptica inducida por radiación en un 0-5%.

Las técnicas estereotácticas se han desarrollado desde 1950 y destacan: la radiocirugía estereotáctica (SRS) y la radioterapia estereotáctica fraccionada (FSRT). Su

funcionamiento consiste en administrar una dosis alta y precisa de radiación a una zona definida, lo que limita la irradiación y el daño a las estructuras cerebrales adyacentes.

El uso de cada tipo de radiación está condicionado por diferentes parámetros. Uno de ellos es el riesgo de complicaciones visuales, el cual es proporcional a la dosis de radiación que llega a los nervios ópticos (la dosis es mayor cuando la RT se administra en una sola sesión). Por lo tanto, el uso de SRS de sesión única generalmente se indica a relativamente pequeños tumores (<3 cm) ubicados a más de 3 mm de las estructuras ópticas mientras que el SRS hipofraccionado puede ser utilizado en tumores peri ópticos. Por otro lado, CRT y FSRT son usualmente indicadas en tumores hipofisarios grandes, que incluyen aquellos con invasión de los nervios ópticos [9].

2. OBJETIVO

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre tratamientos aprobados y tratamientos en investigación de la acromegalia.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la consecución de dicho objetivo, se revisaron diferentes bases de datos bibliográficas como PubMed, Clinical Trials y CIMA usando palabras clave, en español y en inglés, como “acromegaly”, “treatments”, “future treatments”, “surgery”, “GH” y “drugs”.

4. DISCUSION Y RESULTADOS

4.1. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS ACTUALES

Actualmente se usan tres formas de terapia farmacológica para el tratamiento de la acromegalia: dos poseen acción central ya que actúan sobre receptores y por lo tanto se dirigen hacia el adenoma pituitario: los ligandos del receptor de la somatostatina [SRL] como **octreótida y lanreótida**, y el agonista de dopamina **cabergolina**. Por otro lado, hay disponible un fármaco con acción periférica, dirigido a disminuir y/o bloquear los efectos de GH en la periferia que es el **pegvisomant** que es un antagonista del receptor de GH [GHRA] [10].

4.1.1 LIGANDOS DEL RECEPTOR DE LA SOMATOSTATINA (SRL)

En las últimas décadas, se han sintetizado y desarrollado una gran variedad de análogos de somatostatina (SST) usando diferentes estrategias tales como reemplazar el puente disulfuro, introducir un resto de aminoácido en forma de D y eliminar o modificar aminoácidos [7]. Además, se ha visto que los restos de aminoácidos Phe7, Trp8, Lys9 y Thr10 juegan un papel clave en la determinación de su afinidad de unión y actividad biológica. Actualmente existen cuatro SRLs aprobados para su uso en EEUU y en España, aprobados por la FDA [11] y la EMA [12]:

SRLs de primera generación: Actúan sobre los receptores SSTR

- **Octreótida:** El acetato de octreótida (SANDOSTATIN[®]) fue el primer análogo de SST aprobado para el tratamiento de la acromegalia [13]. Es un SRL de primera generación ya que tiene afinidad principalmente por SSTR2, y cuya principal función es suprimir la liberación de hormonas como insulina, GH, glucagón, TSH y GHRH; así como la inhibición de la proliferación celular, el crecimiento tumoral y la angiogénesis [7]. Octreótida es aproximadamente 20 veces más potente que la somatostatina nativa y tiene una vida media de 1,5 horas. Se administra como inyección subcutánea 3 veces al día con una respuesta bioquímica inmediata, suprimiendo la secreción basal y estimulada de GH hasta una duración de 5 horas. Sin embargo, con el desarrollo de análogos de la somatostatina de acción prolongada, rara vez se usa octreótida de acción corta [3].
- **Octreótida LAR (Sandostatin[®] LAR):** Es una nueva formulación que aparece al incorporar octreótida a unas microesferas de un polímero de disolución lenta. Las dosis empleadas son de 20-30 mg y se administra vía intramuscular una vez al mes, dando como resultado niveles máximos de fármaco a los 28 días y una supresión de GH por un máximo de 49 días. Sin embargo, la supresión completa no se produce hasta la administración de 3 dosis [3].

Los 2 estudios más numerosos con octreótida LAR se realizaron en 261 pacientes. Más de la mitad de estos pacientes se pretrataron con octreótida de acción corta y el resto no tenían tratamiento previo. Los resultados fueron supresión de GH <2,5 µg/L e IGF-1 normal en el 63-75% de los pacientes [15]. Para su correcta administración es imprescindible la atención de un especialista, ya sea médico o enfermera [3].

- **Lanreótida (Somatulina[®]):** Se trata de un SRL de primera generación que tiene también afinidad por el receptor SSTR2. Su vida media es de 1 hora y está también disponible en

dos formulaciones: LAR y de liberación lenta. Ésta última se creó al mezclar lanreótida con microesferas de copolímeros de ácido láctico/glicólico, lo que permite una administración cada 7-28 días. Por otro lado, lanreótida autogel es una formulación acuosa y viscosa cuya dosis es de 60-120 mg, es suministrada en jeringas precargadas listas para usar vía subcutánea y se administra cada 28-56 días [5]. La ventaja con respecto a octreótida LAR es que puede autoadministrarse lo que favorece el cumplimiento del tratamiento [3].

SRLs de segunda generación: Multiligandos

- **Pasireótida o SOM230:** Es una nueva SST dirigida a múltiples receptores, ya que tiene afinidad por SSTR5 seguido de SSTR2, SSTR3 y SSTR1. Se ha desarrollado incorporando cuatro aminoácidos sintéticos y dos aminoácidos esenciales de la somatostatina dando lugar a una nueva estructura de ciclohexapéptido.

Al comparar pasireótida con octreótida, se observa que pasireótida tiene una afinidad de unión de 40, 30 y 5 veces mayor a SSTR5, SSTR1 y SSTR3, respectivamente, y una afinidad de unión 2,5 veces menor a SSTR2. Además, en comparación con lanreótida, pasireótida tiene una afinidad 106 veces mayor por el receptor SSTR5. Esto supone una ventaja debido a que en los tumores hipofisarios la expresión de SSTR2 y SSTR5 es más alta, por lo que el perfil de pasireotida, al estar dirigido a dichos SSTR, añade un beneficio potencial en comparación con los ligandos más selectivos de SSTR2, como son lanreótida y octreótida.

Pasireotida LAR fue aprobada en 2014 por la FDA [11] y en 2017 por la EMA [12] para el tratamiento de pacientes con acromegalia que han tenido una respuesta inadecuada a la cirugía y/o para quien la cirugía no es una opción. Su nombre comercial de Signifor[®] y Signifor LAR[®] y se desarrolló utilizando polímeros biodegradables usando un método similar al del octreótida LAR.

Pasireotida LAR debe administrarse mediante inyección intramuscular profunda con una dosis inicial recomendada de 40 mg cada 28 días. Si después de 3 meses la enfermedad del paciente permanece activa, la dosis puede aumentarse a 60 mg / 28 días.

Pasireotida posee una alta estabilidad metabólica; sin embargo, puede inhibir la enzima del citocromo P450; por lo tanto, la administración conjunta de otros medicamentos ha de evitarse si es posible, ya que pueden estar contraindicados o puede ser necesario un ajuste de dosis de los mismos.

El perfil de efectos adversos de todos los SRL es similar, ya que destacan de forma transitoria los síntomas gastrointestinales [14]. Sin embargo, en el ensayo C2305 fase III se pudo observar como la hiperglucemia fue mucho más común con pasireotida LAR (57%) que con octreótida LAR (22%) así como una mayor incidencia de diabetes mellitus (26% frente a 4%, respectivamente). El mecanismo exacto de la hiperglucemia inducida por pasireótida es desconocido, pero se piensa que puede estar asociada a la disminución de las hormonas incretinas gastrointestinales con la consiguiente reducción de la secreción de insulina [5]. Los tres SRL al administrarse como inyecciones, pueden producir molestias, dolor y nódulos en el lugar de la inyección [14]. Por otro lado, todas las hormonas pituitarias (tiroides, adrenal y gonadal) deben ser monitorizadas en pacientes que toman pasireotida LAR, debido a la posible inhibición hormonal [5].

4.1.2 AGONISTAS DE DA

El principal agonista DA es la **Cabergolina** siendo más potente y mejor tolerada que la bromocriptina, otro fármaco DA con el que solo el 10% de los pacientes logran niveles de GH seguros y niveles normales según la edad de IGF-1. La tasa de respuesta de cabergolina es mayor (alrededor de un 39% de los pacientes) produciéndose reducciones en los niveles de GH e IGF-1 en la mayoría de los pacientes estudiados. Sin embargo el uso del fármaco a largo plazo causa daño cardíaco valvular. Por este motivo, se recomienda obtener un ecocardiograma previo al tratamiento, de manera que si al menos una válvula es considerada como incompetente, no se debe usar cabergolina [3]. Los pacientes con niveles levemente elevados de GH y niveles de IGF-1 <2 veces el límite superior normal (ULN) serían los elegidos para el uso de dicho fármaco, ya que es donde se consigue la mejor respuesta a la terapia [10].

Finalmente, el uso de cabergolina es considerado como terapia de primera línea en tumores mixtos de GH/prolactina o como terapia de combinación: la adición de altas dosis de cabergolina al tratamiento con SRL mejora la respuesta de GH en pacientes no controlados previamente con dosis máximas de SRL. Los efectos beneficiosos de esta combinación son evidentes y los niveles iniciales bajos de IGF-1 son el mejor predictor de eficacia.

En resumen, las ventajas generales del uso de DA son la administración oral, un coste relativamente bajo y no se produce un hipopituitarismo asociado; sin embargo, la eficacia general es bastante limitada.

4.1.3 ANTAGONISTAS DE GH

El fármaco más destacado de este grupo es **Pegvisomant**. Se trata de un análogo recombinante de GH que se ha alterado estructuralmente para actuar como un antagonista competitivo del receptor de GH (GHR) [10]. Se une al mismo evitando así los cambios conformacionales del receptor que se necesitan para la transducción de señales [8]; es decir, interfiere en la dimerización de GHR actuando en la periferia bloqueando la acción de GH y por tanto la producción de IGF-1 [3].

Pegvisomant produce niveles bajos de IGF-1, y por lo tanto genera una pérdida de retroalimentación negativa sobre la secreción de GH, por eso lleva a que los niveles de GH permanezcan sin cambios o incluso aumenten. Por otro lado, el adenoma hipofisario puede continuar creciendo durante su uso. Por estos motivos, los pacientes tratados con este fármaco deben realizar controles anuales mediante una imagen de resonancia magnética de la pituitaria con el fin de determinar cualquier cambio dimensional del adenoma [3].

Pegvisomant se puede usar como monoterapia o se puede añadir al tratamiento con SRL en pacientes que muestran una respuesta inadecuada a la terapia con un único fármaco de tipo SRL. También es efectivo en pacientes con acromegalia controlada inadecuadamente a pesar del uso de dosis aumentadas de SRLs [14].

En general, se aplica a diario como una inyección subcutánea [8]. La dosis inicial suele ser de 10 mg/día y la de mantenimiento como máximo 30 mg/día [3]. Sin embargo, como efectos adversos destacan reacciones locales y dolor en el lugar de la inyección, lipodistrofia y lipohipertrofia, siendo de especial preocupación debido a la necesidad de una inyección diaria [10, 14].

4.2. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS FUTUROS

El enfoque principal de las investigaciones, tanto nuevas formulaciones como de moléculas ya aprobadas, se basa en mejorar la eficacia manteniendo una buena tolerabilidad de los ligandos de somatostatina; pero también se dirige hacia otros agentes terapéuticos como son los fármacos antisentido.

Con respecto a los **SRLs**, al menos el 25% de los pacientes con acromegalia tratados con SRLs convencionales de acción prolongada no responden de manera adecuada al tratamiento. Sin embargo, aún falta una definición clara sobre qué se considera resistencia al tratamiento con dichos fármacos en la acromegalia (Tabla 2).

Tabla 2. Respuesta al tratamiento con SRLs a dosis terapéuticas (adaptado de Ludovica FS Grasso et al., 2013)

Respuesta total	<ul style="list-style-type: none"> - GH basal < 0.4µg/L - IGF-I normalizado según edad y sexo - >20% de reducción del tumor en pacientes tratados con 1ª línea - >20% de reducción o estabilidad del tumor en pacientes tratados con 2ª línea
Respuesta parcial	<ul style="list-style-type: none"> - Un decrecimiento >50% sin la consecución del control de GH o IGF-I y/o >20% de reducción del tumor
Respuesta baja o resistencia	<ul style="list-style-type: none"> - GH basal < 0.4µg/L - Niveles elevados de IGF-I - No reducción del tumor y/o tumor creciente en cualquier paciente

En pacientes con poca respuesta, la eficacia del tratamiento se puede mejorar al aumentar la frecuencia o la dosis de los SRL, o al usar nuevas formulaciones de SRL como las que se encuentran actualmente en desarrollo clínico.

4.2.1. ITF 2984

Es un hexapéptido con actividad SRL que tiene afinidad por los receptores SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5. Se ha visto que *in vitro* ITF2984 inhibe la liberación de GH de los adenomas hipofisarios extirpados quirúrgicamente con una eficacia comparable y/o superior a otros SRL. Además, se está llevando a cabo un estudio aleatorizado de fase II para investigar en pacientes con acromegalia el efecto que tienen tres dosis diferentes de ITF 2984 (500, 1000 y 2000 µg) en las concentraciones de GH e IGF-1 así como su seguridad y tolerabilidad. Todavía no hay resultados publicados.

4.2.2. CÁPSULAS DE OCTREOTIDA - OCTREOLIN

Se trata de una nueva formulación de acetato de octreótida que se administra vía oral y está específicamente diseñada para ser absorbida en el intestino. Se basa en la tecnología potenciador de permeabilidad transitoria (TPE) que conduce a una mejora transitoria de la apertura de las uniones epiteliales estrechas o gap provocando una alta permeabilidad intestinal. Se ha llevado a cabo un estudio de fase III durante 13 meses [15] en 151 pacientes con acromegalia que recibían previamente SRLs inyectables. Los pacientes recibieron 40 mg, 60 mg o 80 mg al día en función de sus características. Los resultados obtenidos han demostrado que las cápsulas de octreótida mantienen un buen control bioquímico durante 13 meses en el 64,9% de los pacientes. El 86,9%, 66,7% y 40,4% de los pacientes tenían una respuesta adecuada a la dosis de 40 mg, 60 mg y 80 mg, respectivamente. Finalmente, el 78,4% de los sujetos inicialmente controlados con octreótida oral mantuvieron la respuesta durante al menos un año.

Además los niveles de GH se redujeron en comparación con los síntomas iniciales por lo que se mejoraron los síntomas sin efectos adversos adicionales y, como se esperaba, el perfil de seguridad fue similar al de otros SRLs. Se informaron efectos adversos en el 89% de los pacientes, y la mayoría (92%) fueron de leves a moderados. El grado de respuesta a los SRLs inyectables parece predecir la probabilidad de que el paciente responda a su formulación oral; por lo tanto, los pacientes respondedores completos y los parciales a dichos fármacos tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con cápsulas de octreótida [3, 5, 14, 15].

4.2.3. INTRAVAIL OCTREÓTIDA

Intravail[®] es un agente potenciador de la absorción transmucosal patentado en el mayo del 2012 que ha demostrado abrir transitoriamente las uniones estrechas celulares aumentando la absorción paracelular. Hasta la fecha, solo un estudio preclínico en el 2011 sugirió que la administración oral del acetato de octreótida en combinación con Intravail[®] era factible y suponía una mejora de la absorción, biodisponibilidad y la vida media en comparación con los inyectables. Sin embargo no se dispone de información de dicho ensayo clínico de fase I [3, 8].

4.2.4. IMPLANTE DE OCTREÓTIDA (VP-003)

Con el fin de superar los problemas de adherencia de los tratamientos crónicos inyectables, se han desarrollado implantes de hidrogel de octreótida de acción prolongada para liberación continua. Existen tres ensayos clínicos actualmente, dos en fase III y uno en fase II. Este último mostró una buena tolerabilidad de los implantes de 84 mg y una normalización de los niveles de IGF-1 y de GH (<2,5 ng/mL) en el 73% y 39% de los pacientes respectivamente en comparación con octreótida LAR mensual. Por otro lado, el ensayo clínico de fase III confirmó hallazgos previos de seguridad y eficacia en un total de 158 pacientes con acromegalia, pero la tasa de liberación aparente del fármaco no fue constante durante los 6 meses totales del estudio. Por otro lado, los intervalos de tratamiento más largos son prometedores para los pacientes, pero un inconveniente es que estos implantes deben insertarse y retirarse con un procedimiento quirúrgico [3, 5].

4.2.5. GP02 o ACETATO DE OCTREÓTIDA GLIDE

Se trata del primer fármaco que utiliza el inyector de dosis sólida (SDI= solid dosis injection), es decir, un sistema de aplicación de medicamentos sin aguja. Se basa en un implante puntiagudo que contiene material farmacéutico activo el cual se inyecta a través de

la piel. En estudios preclínicos, los voluntarios sanos prefirieron el sistema inyector sobre las jeringas convencionales con agujas. En un ensayo de fase I, octreótida SDI fue bioequivalente a las inyecciones subcutáneas de octreótida [3].

4.2.6. CAM2029

CAM2029 es una nueva formulación de octreótida de acción prolongada e inicio rápido lista para usar. Se basa en un sistema de administración patentado, FluidCrystal, el cual debe de ser inyectado una vez al mes. En un estudio de fase I, 28 voluntarios sanos fueron inyectados con octreótida LAR o CAM2029. CAM2029 mostró una disminución lenta y exponencial en las concentraciones de fármaco en sangre hasta el día 28, mientras que octreótida LAR mostró un estallido inicial en la concentración del fármaco, seguido de una disminución a niveles indetectables y su normalización en los días 10-21. Se observó también una supresión más rápida y mayor de los niveles de IGF-1 con CAM2029 que con octreótida LAR durante las semanas 1-2, pero no durante las semanas 3-4. Otros ensayos de fase I informaron efectos similares sobre la supresión de IGF-1. Por otro lado, está en curso un ensayo aleatorizado de fase II con pacientes con acromegalia y tumores neuroendocrinos [5, 14, 15].

Sus ventajas son la aplicación subcutánea menos dolorosa debido a las jeringas listas para inyectar, así como la posibilidad de almacenar la medicación a temperatura ambiente, a diferencia del resto de SRLs [8].

4.2.7. DG3173 O SOMATORPIM

Es un SRL multirreceptor que se une a los ligandos de la somatostatina de tipo SSTR2, SSTR5 y SSTR4, siendo el único con afinidad nanomolar por este último. La tolerabilidad, farmacodinamia, perfil farmacocinético y seguridad han sido evaluados en tres ensayos de fase I en individuos sanos y en un ensayo de fase II en pacientes con acromegalia no tratada, donde los pacientes reciben 300 µg de octreótida (es el control) seguido de 4 dosis ascendentes del fármaco en estudio. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados del ensayo clínico de fase II con DG3173

	Baseline (Untreated Control)	300 µg Octreotide	100 µg DG3173	300 µg DG3173	900 µg DG3173	1800 µg DG3173
Participants Analyzed [Units: Participants]	20	20	20	20	19	19
Participants With Trough Human Growth Hormone < 2.5 ug/mL [Units: Participants with trough hGH < 2.5 µg/mL]	1	8	4	6	7	8

No statistical analysis provided for Participants With Trough Human Growth Hormone < 2.5 ug/mL

DG3173 es tan potente como octreótida en la supresión de GH; sin embargo, no tiene casi efecto sobre la liberación de insulina, por lo que produciría menos efectos adversos de hiperglucemia y/o diabetes mellitus que otros SRLs, como es el caso de pasireotida [15].

Además, diferentes estudios *in vivo* han mostrado una respuesta del 40% en pacientes con adenomas pituitarios que eran resistentes a octreótida [3, 5, 7, 14]. Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la acromegalia [7].

4.2.8. OCTREÓTIDA C2L

Es una preparación intramuscular de liberación prolongada administrada cada 6 semanas. Hasta el momento se han llevado a cabo 3 ensayos clínicos de fase III para evaluar la seguridad y eficacia de C2L. Se ha demostrado una disminución significativa en los niveles séricos de IGF-I y GH en comparación con Octreótida LAR o Sandostatin LAR [8]. Octreótida C2L podría estar indicado en pacientes acromegálicos que no reciben asistencia continua dado a que se trata de una formulación de liberación prolongada cada 6 semanas [15, 16].

Dejando de lado los SRLs, también existen otras dianas sobre las cuales se están desarrollando nuevos fármacos con el fin de tratar la acromegalia:

4.2.9. LIGANDOS QUIMÉRICOS → BIM23A760 o DOPASTATINA

Es un compuesto con alta afinidad de unión a los receptores SSTR2 y SSTR5 así como a los receptores de dopamina D2. El mecanismo de acción por el cual el tratamiento combinado con somatostatina y dopamina tiene un efecto sinérgico sobre la supresión de GH no está del todo claro, pero Saveanu et al. [20] sugiere la posible disfonía de los receptores acoplados a proteínas G o a la dimerización a nivel de la membrana celular o postmembrana [8]. Los estudios preclínicos han mostrado una muy buena supresión de la secreción de GH, siendo incluso más potente y efectiva que octreótida. Por este motivo se considera un enfoque prometedor para el tratamiento de la acromegalia, especialmente para los pacientes que expresan tanto SSTR2 como D2R [3]. Sin embargo, en distintos ensayos clínicos de fase IIb no se observó ningún efecto significativo, ya que la dopastatina producía un metabolito con actividad dopaminérgica que interfería con la actividad del fármaco *in vivo* [8]. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase II donde se está estudiando la eficacia y seguridad de una administración repetida del fármaco en pacientes con acromegalia [15].

4.2.10. DROGAS ANTISENTIDO → ATL1103

Es un fármaco que está diseñado como una secuencia de nucleótidos que se adapta perfectamente al ARNm de una proteína, que en este caso forma parte del receptor de GH. El fármaco tiene una alta afinidad específica por unirse al ARNm diana, se activa la ribonucleasa H que escinde el complejo ARN-ADN, alterándose la transcripción del gen diana. Por lo tanto, el receptor de GH se inhibe de manera efectiva, lo que a su vez inhibe la expresión de IGF-1 [8, 14].

Un estudio preclínico mostró que ATL1103 producía la destrucción del ARNm del receptor de GH *in vitro* y, posteriormente, fue confirmado en estudios *in vivo* en ratones. La destrucción de los receptores de GH en el hígado provocó la reducción del 59% de los niveles sanguíneos de IGF-1 después de 10 semanas de dosificación con el fármaco.

Se llevó a cabo un ensayo de fase I en 36 sujetos varones adultos sanos donde el fármaco mostró una disminución significativa de IGF-1, así como una reducción significativa en la proteína de unión a GH (GHBP) en un 16% después de 3 semanas [8]. Por otro lado, se está realizando otro ensayo de fase II con 29 pacientes con acromegalia con niveles de IGF-I $>1.3 \times \text{ULN}$. Todos recibieron 200 mg de ATL1103 una vez o dos por semana durante 13 semanas. Los datos obtenidos muestran que los niveles de IGF-1 se redujeron un 26% con respecto a la línea base en la semana 14 con la dosificación de dos veces/semana. Sin embargo los niveles de GH se incrementaron notablemente durante el periodo de estudio [14].

Los datos actuales de ATL1103 nos sirven de concepto para el uso de otros ligandos antisentido del receptor de GH en la acromegalia; ya que aún no está claro si este fármaco supone una mejor alternativa que Pegvisomant, un antagonista de GH [8].

4.2.11. NEUROTOXINA BOTULÍNICA

Las neurotoxinas botulínicas son endopeptidasas de zinc que bloquean la liberación de acetilcolina en las sinapsis neuromusculares ya que provocan la escisión del receptor de las proteínas de fusión de membranas o proteínas SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor), las cuales tienen una importancia crítica en el proceso de secreción vesicular [3].

En 2011 se desarrolló una nueva clase de inhibidor dirigido de la secreción (TSI). Estas moléculas carecen de neurotoxicidad, pero conservan la capacidad de atacar a las proteínas SNARE. El primer fármaco TSI fue SXN101959, el cual inhibe la secreción de GH ya que se une selectivamente a los receptores de la hormona liberadora de GH en la superficie

de las células somatotropas, penetra al interior de estas células e inhibe la exocitosis de la vesícula GH [3].

En un estudio preclínico en ratas, el efecto de SXN101959 intravenoso fue comparado con la infusión de octreótida obteniéndose como resultado la disminución de GH así como de la masa de la pituitaria, siendo más destacable en el caso de la toxina botulínica [3]. En 25 muestras humanas de adenomas hipofisarios y en 47 de adenoma hipofisario no funcional, las proteínas SNARE se expresaron de forma variable y se observó que el TSI no inhibió la secreción de GH en cultivos de células somatotropas. Nuevos inhibidores de la secreción dirigida pueden tener un potencial futuro con beneficio terapéutico, pero se necesita más investigación [5, 19].

4.2.12 DROGAS ANTINEOPLÁSICAS → TEMOZOLOMIDA

Es un profármaco de un agente citotóxico alquilante que produce metilación del ADN, inhibe su replicación y causa muerte celular a través de la estimulación de la proteína p53. Se trata de un inhibidor no específico del ciclo celular [17], por lo que puede actuar en todas las etapas del crecimiento de las células tumorales; y por lo tanto, los pacientes con tumores de crecimiento lento, como son los tumores hipofisarios, podrían ser adecuados para este tipo de fármaco. Temozolomida está indicada para glioblastoma y otros tumores del SNC; y con respecto a la acromegalia, la temozolomida puede usarse en casos de cirugía, terapia médica e irradiación refractarias [8, 16].

4.3. TRATMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

4.3.1 CIRUGÍA

Con respecto a los resultados obtenidos con la cirugía, la tasa de normalización de microadenomas pituitarios secretores de hormona de crecimiento está entre el 75% y el 90% y alrededor del 40-70% en los macroadenomas hipofisarios. Existen diferentes factores de pronóstico como tamaño del tumor, niveles de GH preoperatoria, secreción excesiva de IGF-1 y si el tumor alberga o no el seno cavernoso. Al comparar las operaciones transesfenoidales microscópicas y endoscópicas realizadas por cirujanos experimentados, no se observan diferencias en las tasas de remisión ni complicaciones. Sin embargo, éstas sí que parecen estar fuertemente correlacionadas con la experiencia del cirujano.

En muchas ocasiones, tras la cirugía no se espera que haya una normalización en los niveles de hormonas y es por eso por lo que se acude a tratamientos postoperatorios con

fármacos, normalmente SRLs. Diferentes estudios han comparado las eficacias del tratamiento médico preoperatorio y postoperatorio con SRLs, y han demostrado que existe un sinergismo. Además, se ha visto también que el porcentaje de reducción de los niveles de GH se correlaciona estrechamente con el porcentaje de volumen seccionado del tumor, lo que respalda el valor de la cirugía en la reducción del volumen del tumor.

En cambio, las reoperaciones no ocupan un lugar en los algoritmos del tratamiento de la acromegalia; aunque existen diferentes situaciones en las que se puede considerar [6].

4.3.2. RADIOTERAPIA

Debido a los avances que se han alcanzado en los últimos 20 años tanto en la terapia médica como en las técnicas quirúrgicas en acromegalia, se ha derivado a una disminución progresiva en el uso de la radioterapia (RT). Un análisis reciente del registro español de acromegalia (REA) muestra que el uso de RT disminuyó durante cuatro décadas del 62.8% de los pacientes tratados antes de 1980 al 11.9% en 2000. Dicha información concuerda con el uso de RT en otros países, ya que en un centro griego se mostró una disminución similar: del 57.8% de los pacientes tratados con RT antes de 1990 se pasó al 16.8% después de 1990.

Los resultados obtenidos en 35 estudios que incluyen 1868 pacientes tratados con **SRS o radioterapia estereotáctica** son los siguientes:

- Con respecto al control tumoral, en el 93-100% de los pacientes estudiados se produjo una reducción del tamaño tumoral o fue estable, y la reducción tumoral se produjo en aproximadamente el 50-75% de los casos.
- Con respecto al control bioquímico, la tasa de remisión hormonal fue del 44-52% a los 5 años y la tasa de control bioquímico medio ponderado de la acromegalia fue del 44,3% a los 59 años. El tiempo promedio para la normalización de los niveles de hormonas fue de 12 a 144 meses.
- Con respecto a los efectos secundarios encontrados, el hipopituitarismo inducido por radiación es el principal al usar la SRS, que ocurre en 0-66% de pacientes con acromegalia durante 60,5 meses. En cambio, el riesgo es aparentemente menor que en pacientes tratados con TRC (33%)

Solo 8 estudios con 261 pacientes en total han estudiado el resultado de **FSRT o radioterapia estereotáctica fraccionada** en la acromegalia:

- El control local del tumor se logró en el 97% de los pacientes después de 71 meses; es decir, similar a SRS o CRT; y la contracción del tumor ocurrió en un 48-53% de los pacientes.

- El control bioquímico varió de 18 a 75%, con una media ponderada de 35% durante 71 meses; y la tasa de remisión hormonal fue del 25% a los 5 años, del 43% a los 10 años y del 50% a los 15 años. El tiempo promedio para la normalización fue de 28 meses [9].

5. CONCLUSIÓN

Hoy en día, el tratamiento de la acromegalia sigue siendo bastante difícil de manejar, particularmente si la enfermedad persiste después de una cirugía transesfenoidal. Pero en la última década, la aparición de fármacos específicos y selectivos ha permitido alcanzar los objetivos terapéuticos de la enfermedad. Sin embargo, se espera que tanto las herramientas médicas futuras farmacológicas como las no farmacológicas proporcionen un valor añadido en términos de espectro de acción más amplio, mayor eficacia, menos efectos adversos y, sobre todo, una mejora en la forma de administración, lo que mejoraría mucho más la adherencia y cumplimiento del tratamiento.

Por un lado, la combinación de los tratamientos actuales, ya sea SRL más Cabergolina, SRL más Pegvisomant, o Cabergolina más Pegvisomant, está tomando importancia en la práctica clínica. Según diferentes estudios, dichas combinaciones podrían proporcionar un control bioquímico adicional significativo de la acromegalia en pacientes que no están controlados adecuadamente con la monoterapia de SRL convencional o que no responden a las terapias farmacológicas disponibles. Sin embargo, todavía se necesita más información con el fin de estudiar dichas combinaciones más a fondo y corroborar sus resultados.

Al mismo tiempo, se están desarrollando nuevas moléculas con el fin de ofrecer estrategias terapéuticas alternativas para la mejora del control de la acromegalia. Estas investigaciones están dirigidas a nuevos fármacos multiligando o terapias orales; pero también está siendo fundamental la investigación sobre la heterogeneidad biológica y los distintos mecanismos a nivel molecular de los tumores secretores de GH, que están revelando la existencia de nuevos subtipos patogénicos. Por este motivo, el tratamiento médico se está dirigiendo hacia un enfoque individualizado y personalizado teniendo en cuenta tanto los marcadores bioquímicos como los síntomas clínicos de cada paciente.

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] – Melmed S, Kleinberg DL, Bonert V, Fleseriu M. Acromegaly: assessing the disorder and navigating therapeutic options for treatment. [Internet]. 2014 Oct; [citado feb 2018]; 20:7-17; quiz 18-20. DOI: 10.4158/EP14430.RA.
- [2] – Mayo clinic [internet]. Arizona, Florida, y Minnesota: MFMER; 1998 [2018; citado en 15 abr 2018]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/acromegaly/symptoms-causes/syc-20351222>
- [3] – Filippo Maffezzoni, Anna Maria Formenti, Gherardo Mazziotti, Stefano Frara & Andrea Giustina. Current and future medical treatments for patients with acromegaly, Expert Opinion on Pharmacotherapy [Internet]. 2016 [citado en feb 2018] 17:12, 1631-1642. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2016.1199687>
- [4] - A.E.A.ACROMEGALIA: Asociación Española de Afectados por Acromegalia [Internet]. España (Huesca); 2017 [2018; citado en 15 abr 2018]. Disponible en: <http://tengoacromegalia.es/acromegalia/>
- [5] – Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. Drug design, development and therapy [Internet]. 2016 [citado en feb 2018]; 10: 227-239. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S77999>
- [6] - Michael Buchfelder, Sven-Martin Schlafler. Pituitary. The surgical treatment of acromegaly [Internet]. 2016 [citado en marzo 2018]; 20:76-83. DOI 10.1007/s11102-016-0765-7
- [7] – Lichun Sun, David H. Coy. Current Drug Targets. Somatostatin and its Analogs [Internet]. 2015 [citado en feb 2018]; 16:1-9
- [8] – Sylvère Störmann & Jochen Schopohl. Emerging drugs for acromegaly, Expert Opinion on Emerging Drugs [Internet]. 2013 [citado en feb 2018] 19:79-97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1517/14728214.2014.875529>
- [9] – Monica Livia Gheorghui. Pituitary. Updates in outcomes of stereotactic radiation in acromegaly [Internet]. 2017 [citado en abril 2018]; 20:154-168. DOI 10.1007/s11102-016-0783-5
- [10] – Giustina, A. et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. Nature Reviews Endocrinology [Internet]. 2014 [citado en feb 2018]; 10:243–248 DOI:10.1038/nrendo.2014.21
- [11] - Fda.gov [Internet]. Fda.gov; 1906 [actualizado 11 may 2018, citado feb 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/>
- [12] - Agencia Europea del Medicamento [Internet] Ema.europa.eu. 1995 [actualizado 2018; citado en feb 2018]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [13] - AEMPS-CIMA: Asociación Española de medicamentos y productos sanitarios - Centro de información de medicamentos. Aemps.gob.es; 1997 [actualizado 11 may 2018, citado feb 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
- [14] – Shlomo Melmed. New therapeutic agents for acromegaly. Nature Reviews Endocrinology [Internet]. 2015 [citado en feb 2018]; 12:90-98 DOI:10.1038/nrendo.2015.196
- [15] – ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2018 [citado en feb 2018]; Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
- [16] – Ludovica FS Grasso, Rosario Pivonello & Annamaria Colao. Investigational therapies for acromegaly, Expert Opinion on Investigational Drugs [Internet]. 2013 [citado en feb 2018] 22: 955-963. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1517/13543784.2013.805201>
- [17] – Vademecum iqb [internet]. Iqb.es; 2004 [actualizado 14 feb 2014; citado abril 2018]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t011.htm>
- [18] - Gammaknife.com.ec [Internet]. Guayaquil, Ecuador. [11 may 2018; citado en abril 2018]. Disponible en: <http://gammaknife.com.ec/cuales-las-alternativas-tratamiento-combatir-tumor-hipofisis-2/>
- [19] - Orpha.net [Internet]. Paris: Orphanet; 2000 [actualizado 14 Feb 2013; citado abr 2018]. Disponible en: <https://www.orpha.net/>
- [20] - Saveanu A, Jaquet P, Brue T, Barlier A: Relevance of coexpression of somatostatin and dopamine D2 receptors in pituitary adenomas. Mol Cell Endocrinol [Internet]. 2008 [citado en mar 2018] 286:206–213