

Expertos Invitados

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

Las imágenes que acompañan los títulos son publicadas por solicitud expresa de los autores o de las instituciones participantes en los estudios.

1 - Tratamiento Combinado con Agonistas Dopaminérgicos y Análogos de la Somatostatina: su Papel en el Algoritmo del Tratamiento Médico de la Acromegalia



Renato Cozzi, Columnista Experto de SIIC

Función que desempeña: Physician, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Turín, Italia

Otro trabajo de su autoría: Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini A, Doneda P, Cortesi L, Pagani G. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to 9 years) prospective study on its efficacy in the control of disease activity and on tumor shrinkage. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91:1397-1403, 2006.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat051/07206016a.htm



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC *En Internet*.
se edita en: www.siicsalud.com/dato/dat051/07206016.htm

Abstract

Neurosurgery is still regarded as the first therapeutic option in acromegaly. However, neurosurgeon's skill as well as the degree of GH hypersecretion and the tumour size are the main limiting factors to surgical outcome. The effects of radiotherapy are often poor and they are delayed, burdened by hypopituitarism and increased cerebro-vascular mortality. After the development of widely effective and well-tolerated somatostatin analogues (SA), medical treatment has progressively increased its role. However, even prolonged treatment with high doses of depot SA does not achieve GH/IGF-I normalisation in 30-40% of patients. Recently convincing evidence has been reported about the association of powerful and long-acting dopamine agonist drugs such as cabergoline to depot SA. The addition of cabergoline was successful in obtaining normal age-matched IGF-I levels in about half of patients partially sensitive to SA. The role of PRL co-secretion is still debated. Tolerability was good. In conclusion, we suggest the combination of cabergoline to depot SA in acromegalic patients partially sensitive to SA as second-line treatment in the algorithm of medical therapy for acromegaly.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat051/07206016i.htm

La acromegalia es una enfermedad crónica e insidiosa ocasionada por la secreción ilimitada de hormona de crecimiento (GH) y de factor de crecimiento tipo I similar a la insulina (IGF-I).¹ Se asocia con un nivel elevado de morbilidad y mortalidad, principalmente relacionadas con la enfermedad cardiovascular.^{2,3} De acuerdo con lo señalado en estudios epidemiológicos, la disminución de la expectativa de vida asociada con la acromegalia activa puede ser revertida una vez alcanzados los niveles normales de GH (por ejemplo, niveles inferiores a 2-2.5 μ g/l determinados mediante radioinmunoanálisis) sin importar la estrategia terapéutica utilizada.⁴⁻⁶ Los datos mencionados constituyen la base sobre la cual se elaboraron

Resumen

La neurocirugía aún es considerada la primera opción terapéutica para los pacientes con acromegalia. No obstante, tanto la habilidad del neurocirujano como el grado de hipersecreción de hormona de crecimiento (GH) y el tamaño del tumor son los principales factores limitantes de los resultados de la cirugía. En general, los efectos de la radioterapia son escasos y diferidos y se encuentran condicionados por la presencia de hipopituitarismo y aumento de la mortalidad por causa cerebrovascular. Luego del desarrollo de los análogos de la somatostatina (AS) efectivos y adecuadamente tolerados, el papel del tratamiento médico aumentó en forma progresiva. No obstante, aun con la administración de dosis elevadas de AS de depósito durante un período prolongado, del 30% al 40% de los pacientes no logran la normalización de los niveles de GH/factor de crecimiento tipo I similar a la insulina (IGF-I). Recientemente se publicaron datos convincentes acerca de la asociación entre los agonistas dopaminérgicos potentes de acción prolongada, como la cabergolina, y los AS de depósito. El agregado de cabergolina resultó exitoso para la obtención de niveles de IGF-I adecuados para la edad en alrededor de la mitad de los pacientes parcialmente sensibles a los AS. El papel de la secreción simultánea de prolactina aun es objeto de debate. La tolerabilidad fue adecuada. En conclusión, nosotros sugerimos que la administración combinada de cabergolina y AS de depósito a los pacientes acromegálicos parcialmente sensibles a los AS constituye una opción de segunda línea dentro del algoritmo del tratamiento médico de la acromegalia.

los criterios actualmente aceptados para la evaluación del control o de la cura de la enfermedad.⁷

La neurocirugía aún es considerada la opción terapéutica de primera elección.⁸ No obstante, tanto la habilidad del neurocirujano como el nivel de hipersecreción de GH y el tamaño del tumor son los factores limitantes principales de los resultados de la cirugía.⁹ El índice de éxito elevado observado entre los pacientes con un microadenoma disminuye drásticamente en los pacientes con un macroadenoma, los cuales representan las tres cuartas partes de la población con acromegalia. Es más, los informes publicados siempre reflejan los resultados obtenidos por los neurocirujanos más experimentados, en tanto que los resultados obtenidos en la práctica habitual son, en general, peores. De este modo se prueba el aforismo que expresa que la neurocirugía es un tratamiento aristocrático.

Participó en la investigación: Roberto Attanasio, Bérghamo, Italia.

La eficacia de la radioterapia (RT) fue ampliamente discutida durante los últimos años (véase referencia 10). De acuerdo con los diferentes resultados, no hay dudas de que sus efectos son diferidos y se encuentran limitados por la presencia de hipopituitarismo y por el aumento de la mortalidad por causa cerebrovascular. La radiocirugía efectuada con el bisturí gamma aporta un nivel elevado de radiación colimada hacia el blanco en una única sesión. Los primeros resultados positivos¹¹ que mostraron efectos más rápidos en un gran número de pacientes en comparación con la RT tradicional fraccionada no fueron confirmados en estudios posteriores.¹²

Los agonistas dopaminérgicos (AD) fueron las primeras drogas empleadas de manera efectiva para el tratamiento médico de la acromegalia.^{13,14} Los resultados clínicos de la administración de AD sobre la hipersecreción de GH/IGF-I fueron ampliamente superiores en comparación con el grupo control, y la normalización sólo se observó en una minoría de pacientes (véase referencia 15).

Mediante el uso de agentes dopaminérgicos de acción prolongada como pergolida,¹⁶ quinagolida,^{17,18} y más recientemente, cabergolina,^{19,20} se obtuvo una mejoría significativa de los resultados terapéuticos. Luego de la creación de los análogos de la somatostatina (AS), el papel del tratamiento médico aumentó progresivamente.²¹ La farmacoterapia con octreotide por vía subcutánea²² y AS de depósito –como octreotide de acción prolongada²³ y lanreotida de liberación lenta–²⁴ fue empleada en primer lugar como tratamiento adyuvante, es decir, para controlar la hipersecreción GH/IGF-I en pacientes con enfermedad persistente luego de neurocirugía, RT o ambas. También fue utilizada en los casos inadecuados, en pacientes que no deseaban someterse a la neurocirugía o como primer tratamiento en casos especialmente seleccionados.^{8,25} Se demostró sistemáticamente que la administración de AS puede disminuir la hipersecreción hormonal en la mayoría de los pacientes y normalizar los niveles de IGF-I en muchos de ellos. Por esas razones, actualmente la AS es considerada un pilar en el tratamiento médico de la acromegalia. Mediante su administración, el 65% al 70% de los pacientes alcanzan valores seguros de GH y normales de IGF-I. Sin embargo, en algunos casos, aun la administración de dosis elevadas de AS de depósito durante períodos prolongados no es suficiente para lograr la normalización de los niveles de GH/IGF-I.²¹

Durante los últimos años aumentó la disponibilidad del pegvisomant, una droga que antagoniza el efecto de la GH a nivel de su receptor.²⁶ La droga ejerce sus acciones mediante el bloqueo de la dimerización del receptor de GH y de la cascada de efectos posteriores a su activación. Es sumamente efectiva y normaliza los niveles de IGF-I en alrededor del 90% de los pacientes. No obstante, su administración se encuentra limitada por la necesidad de aplicar inyecciones diariamente, por la seguridad del tratamiento –ya que puede ocasionar toxicidad hepática, hipersecreción desmedida de GH y aumento de tamaño del adenoma– y por su costo. Todos estos inconvenientes provocaron la reevaluación de otras terapias médicas disponibles, como la combinación entre los AD y AS.

Luego del trabajo innovador de Lamberts y col.²⁷ y de Chiodini y col.²⁸ acerca del papel sinérgico de la bromocriptina y del octreotide subcutáneo, en el cual se demostró eficacia superior en algunos pacientes, otros autores evaluaron el tratamiento combinado con AD y AS con el objetivo de mejorar los resultados de la administración aislada de dichos agentes. Fredstorp y col.²⁹ no obtuvieron cambio significativo alguno luego de tratar a 11 pacientes acromegálicos con bromocriptina (5 mg en dos tomas diarias) y octreotide subcutáneo (0.1 mg tres veces al día). Por el contrario, Flogstad y col.³⁰ y Lombardi y col.¹⁸ observaron una mejoría de los niveles de GH e IGF-I luego del agregado de bromocriptina (5 mg en dos tomas diarias) o quinagolida (0.6 mg/día) al tratamiento con octreotide subcutáneo (0.2 mg dos o tres veces al día) en 12 y 7 pacientes con acromegalia, respectivamente. Se postuló que la mejoría observada mediante el tratamiento combinado se debió a la obtención de concentraciones plasmáticas más elevadas de

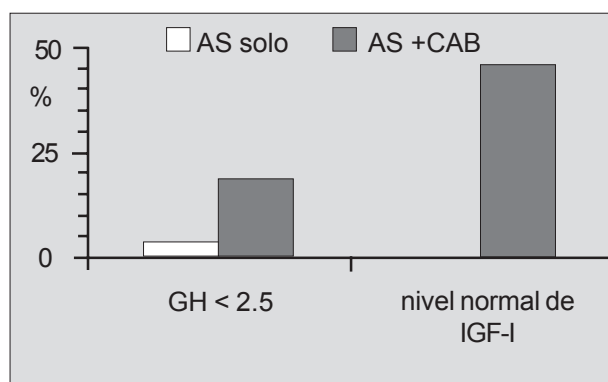


Figura 1. Porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles seguros de GH (a la izquierda) y normales de IGF-I (a la derecha) con el tratamiento con AS solos (barras vacías) o combinados con AD (barras sombreadas). Datos personales (n = 26). CAB = cabergolina.

bromocriptina. Dichas concentraciones estarían originadas por la mayor absorción del agente dopaminérgico debida al enlentecimiento del tránsito intestinal provocado por el octreotide subcutáneo. La escasez de los resultados también dio cuenta de la falta de supresión completa de la GH durante las 24 horas posteriores a la administración de octreotide y bromocriptina tres veces al día, lo cual se relacionó con la vida media corta de dichos agentes.

Durante los años recientes se comunicaron datos más convincentes relacionados con la asociación de análogos de AD y AS más potentes y de acción más prolongada. Marzullo y col.³¹ realizaron un estudio con 10 pacientes resistentes a los AS y demostraron que la combinación de drogas de acción corta (quinagolida 0.6 mg/día más octreotide 0.2 mg tres veces al día) y de acción prolongada (cabergolina 1.5-3 mg/semana más lanreotida 60-90 mg/28 días) mejoró la supresión de los niveles de GH/IGF-I y permitió la obtención de niveles seguros de GH y normales de IGF-I (en 4 y 5 de los 10 individuos, respectivamente) en un número mayor de pacientes. Selvarajah y col.³² evaluaron en forma retrospectiva 9 pacientes crónicamente tratados con octreotide (de acción prolongada, 30 mg/día en 7). Demostraron la obtención de niveles seguros de GH en 4 de los 9 pacientes y de niveles normales de IGF-I en 3 de 7 pacientes luego del agregado de AD (bromocriptina 3-30 mg/día en 5 y cabergolina 1-1.5 mg/semana en 4). Por último, Gatta y col.³³ informaron que el agregado de cabergolina (1.8 mg/semana) al tratamiento fallido previo con AS (octreotide de acción prolongada en 8 sujetos y lanreotida en uno) permitió la obtención de niveles seguros de GH y normales de IGF-I en 4 de 9 pacientes.

De acuerdo con nuestra experiencia, la cual fue publicada previamente en forma parcial,³⁴ se administraron dosis de cabergolina comprendidas entre las mínimas efectivas y máximas toleradas (de 1 a 3.5 mg/semana) a 26 pacientes que no lograron la normalización hormonal durante el tratamiento con dosis máximas permitidas de AS de depósito. Esta combinación resultó exitosa para obtener valores seguros de GH y niveles de IGF-I normales para la edad en 5 (19%) y en 12 (46%) de los 26 pacientes que no habían alcanzado previamente dichos objetivos con la administración aislada de AS, respectivamente (figura 1). La prevalencia elevada de normalización hormonal fue obtenida mediante la utilización de dosis medias de cabergolina más elevadas en comparación con las empleadas para tratar a los pacientes con macroprolactinoma.³⁵ No se observó abandono del tratamiento hasta los 48 meses. Adicionalmente, en 5 de 8 pacientes la supresión del aumento de los niveles de GH/IGF-I fue mantenida durante 3 a 6 meses luego de la suspensión de la cabergolina antes del aumento hasta los niveles previamente obtenidos mediante la administración aislada de AS.

El papel de la secreción simultánea de prolactina (PRL) en relación con la efectividad del tratamiento en pacientes acromegálicos aún es tema de debate. Algunos datos apuntan a una mejor sensibilidad a los AD en pacientes con

hiperprolactinemia asociada. Esto sugiere una mayor eficacia de dichos agentes, principalmente en pacientes cuyas células adenomatosas presentaron secreción mixta de GH y PRL.^{19,31,36} En cambio, otros autores no informaron diferencia alguna.^{32,33} En nuestra experiencia, el papel inhibidor de la cabergolina (tanto sola como combinada con AS) no fue mayor en los pacientes con hipersecreción de PRL. Ni los valores de PRL superiores a 15 $\mu\text{g/l}$ ni la positividad inmunohistoquímica de la PRL fueron de utilidad para discriminar qué pacientes tendrían mejor respuesta ante el agregado de cabergolina a los AS. En consecuencia, creemos que el mayor efecto de disminución de GH/IGF-I del tratamiento combinado puede deberse al efecto directo de la cabergolina sobre los receptores dopaminérgicos de tipo D2 presentes en el 30% de las células adenomatosas secretoras de GH «puras».¹⁵

En cuanto al tamaño del tumor, Marzullo y col.³¹ no informaron cambios durante el tratamiento combinado entre los 7 pacientes con masas tumorales residuales. Nosotros evaluamos 9 pacientes, mientras que el resto no fue considerado debido al antecedente de cirugía en 12 de ellos y de silla vacía o resonancia magnética nuclear (RMN) negativa en 4 y 1, respectivamente. No se observó un aumento del tamaño del tumor en ningún paciente. En dos casos cuyo tumor ya había disminuido de tamaño durante el tratamiento con AS se observó una reducción aun mayor. No se informaron cambios en los 7 pacientes restantes (5 tumores ya habían disminuido su tamaño durante el tratamiento con AS). El índice bajo de disminución del tamaño tumoral observado se debería a la administración de AD como tratamiento complementario y no principal en la mayoría de los pacientes.^{23,25}

En nuestra opinión, la tolerabilidad fue buena. La cabergolina fue administrada durante la cena, a una dosis inicialmente baja (0.25 mg dos veces por semana durante dos semanas) y con un esquema de aumento pausado (agregado de 0.25 mg/semana de manera escalonada, hasta alcanzar el nivel hormonal deseado o hasta llegar a una dosis máxima de 0.5 mg/día). Mediante la utilización de este esquema, solamente 4 pacientes (15%) no toleraron dosis mayores de 1 mg/semana. En cuanto a la seguridad del tratamiento, no se observaron cambios en los análisis de laboratorio.

La combinación de AS de depósito (con un efecto de supresión de GH intenso de 14-28 días de duración) y cabergolina (droga con acción dopaminérgica potente y bien tolerada) puede representar un tratamiento médico de segunda línea realmente efectivo para los pacientes con acromegalia, ya que logra la normalización de los niveles de IGF-I de acuerdo con la edad en cerca de la mitad de los pacientes parcialmente resistentes a los AS. Debido a la falta de criterios para predecir la eficacia de la cabergolina, el efecto del tratamiento combinado debe ser evaluado durante la administración crónica de la droga. La cabergolina es una droga relativamente económica que se administra por vía oral y su uso combinado con AS debería recomendarse antes del inicio del tratamiento con pegvisomant, una droga mucho más cara que podría administrarse ante la hipersecreción desmedida de GH y el crecimiento tumoral. Los resultados del tratamiento combinado con AS y AD pueden simular los efectos del nuevo compuesto quimérico –aún no disponible– capaz de ejercer un efecto inhibidor sobre el receptor dopaminérgico D2 y somatostatínérgico SSTR.³⁷

En conclusión, entre los pacientes con acromegalia que no alcanzan los niveles hormonales adecuados siempre es de utilidad intentar una terapia combinada mediante el agregado de cabergolina a los AS de depósito, lo cual resulta en una relación costo-efectividad adecuada.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Bibliografía

- Colao A, Lombardi G. Growth hormone and prolactin excess. *Lancet* 352:1455-1461, 1998.
- Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med* 39:1-16, 1970.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 25:102-152, 2004.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 86:293-299, 1993.
- Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol* 41:95-102, 1994.
- Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 89:667-674, 2004.
- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 85:526-529, 2000.
- Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, et al. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4054-4058, 2002.
- Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical «cure». *Eur J Endocrinol* 152:379-387, 2005.
- Biermasz NR, Pereira AM, Neelis KJ, Roelfsema F, Romijn JA. Role of radiotherapy in the management of acromegaly. *Exp Rev Endocrinol Metab* 1:449-460, 2006.
- Landolt AM, Haller D, Lomax N, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: Comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg* 88:1002-1008, 1998.
- Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, et al. Gamma-knife radiosurgery in acromegaly: a 4-year-follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3105-3112, 2003.
- Liuzzi A, Chiodini PG, Botalla L, Cremascoli G, Muller EE, Silvestrini F. Decreased plasma growth hormone (GH) levels in acromegalics following CB 154 (2-Br-alpha-ergocryptine) administration. *J Clin Endocrinol Metab* 88:910-914, 1974.
- Chiodini PG, Liuzzi A, Botalla L, Oppizzi G, Muller EE, Silvestrini F. Stable reduction of plasma growth hormone (hGH) during the chronic administration of 2-Br-alpha-ergocryptine (CB-154) in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 40:705-708, 1975.
- Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Clin NA* 21:713-735, 1992.
- Kleinberg DL, Boyd AE, Wardlaw S, et al. Pergolide for the treatment of pituitary tumors secreting prolactin or growth hormone. *N Engl J Med* 309:704-709, 1983.
- Chiodini PG, Attanasio R, Cozzi R, et al. CV 205-502 in acromegaly. *Acta Endocrinol (Kbh)* 128:389-393, 1993.
- Lombardi G, Colao A, Ferone D, et al. CV 205-502 treatment in therapy-resistant acromegalic patients. *Eur J Endocrinol* 132:559-564, 1995.
- Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 83:374-378, 1998.
- Cozzi R, Attanasio R, Barausse M, et al. Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment? *Eur J Endocrinol* 139:516-521, 1998.
- Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4465-4473, 2005.
- Vance ML, Harris AG 1991 Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group. *Arch Int Med* 151:1573-1588.
- Cozzi R, Attanasio R, Montini M, et al. Four-year treatment with octreotide-LAR in 110 acromegalic patients: the predictive value of short-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3090-3098, 2003.
- Attanasio R, Baldelli R, Pivonello R, et al. Lanreotide 60 mg, a new long-acting formulation: effectiveness in the chronic treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5258-5265, 2003.
- Cozzi R, Montini M, Attanasio R, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to 9 years) prospective study on its efficacy in the control of disease activity and on tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1397-1403, 2006.
- Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 342:1171-1177, 2000.

