

Utilidad de los tests de estimulación para predecir la respuesta a los análogos de la somatostatina en la acromegalia

E. BOIX Y A. PICÓ

Hospital General Universitario de Alicante.

Se ha realizado un estudio retrospectivo con el objetivo de valorar la respuesta bioquímica [GH e IGF-1] en un grupo de pacientes con acromegalia que recibieron tratamiento con análogos de la somatostatina, en función de la respuesta obtenida frente a diversas pruebas de estimulación hipofisaria. Se estudió a 21 pacientes acromegálicos de los cuales 8 eran varones y 13 mujeres, de edades comprendidas entre 22 y 73 años. Los pacientes fueron tratados con lanreótida por vía intramuscular a dosis de 30 mg cada 14 días. La evaluación clínica y bioquímica de la respuesta al tratamiento se realizó a los 3 meses de iniciado el mismo. Antes de iniciar el tratamiento se realizaron tests de estimulación hipofisaria (GHRH, TRH, GnRH y sobrecarga oral de glucosa). Diez de los 21 pacientes estudiados (47,6%) alcanzaron concentraciones de GH inferiores a 2 ng/ml, 15 (71,4%) normalizaron las concentraciones de IGF-1 para su edad y sexo, y 10 (47,6%) lograron alcanzar ambos criterios. No se encontraron diferencias significativas en la consecución de los criterios bioquímicos entre los pacientes con respuesta paradójica o no a TRH, GnRH o sobrecarga oral de glucosa, ni entre los que presentaban o no respuesta a GHRH. Las estimulaciones con GHRH, TRH o GnRH no tuvieron valor para predecir qué pacientes normalizarían las concentraciones de GH e IGF-1.

USEFULNESS OF STIMULATION TESTS TO PREDICT THE RESPONSE TO SOMATOSTATIN ANALOGS IN ACROMEGALY

The aim of the present study was to evaluate the biochemical response to somatostatin analogs in acromegalic patients according to the response obtained after different pituitary stimulation tests. Twenty one patients were studied (8 men and 13 women) with age of 22 to 73 years. Patients were treated with intramuscular lanreotide a dose of 30 mg every 14 days. Biochemical response evaluation was done 3 months after the beginning of treatment. Before beginning lanreotide, pituitary stimulation tests were performed (GHRH, TRH, GnRH and oral glucose tolerance test). Ten out of the 21 patients studied (47.6%) reached a level of GH lower than 2 ng/ml, 15 (71.4%) reached normal levels of IGF-1 according to age and sex and 10 (47.6%) reached both criteria. No significant differences were found about reaching the biochemical criteria between those patients with different responses to stimulatory tests. We therefore conclude that pituitary stimulatory tests are not useful to predict which patients will normalize GH and IGF-1 after somatostatin analogs treatment.

Key words: Acromegaly. Somatostatin analogs. TRH. GnRH. GHRH.

En la actualidad, los fármacos más eficaces para el tratamiento de la acromegalia son los análogos de la somatostatina, que consiguen el control bioquímico de la enfermedad hasta en un 60% de los casos. Sin embargo, son fármacos caros, de administración crónica y existe un porcentaje no despreciable de pacientes en los que no consiguen normalizar las concentraciones de GH e IGF-1. Existen pocos datos en la bibliografía médica sobre qué factores clínicos o bioquímicos son capaces de predecir la respuesta de los pacientes al tratamiento con análogos de la somatostatina. Varios estudios han demostrado que los pacientes con buena respuesta a la somatostatina presentan con mayor frecuencia respuestas positivas frente a diferentes tests de estimulación hormonal, como el test de TRH o GnRH. El objetivo del presente estudio fue valorar la respuesta bioquímica, mediante el control de las concentraciones de GH y de IGF-1, en un grupo de pacientes con acromegalia que recibieron tratamiento con análogos de la somatostatina, en función de la respuesta obtenida frente a diversas pruebas de estimulación hipofisaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas de

Correspondencia: Dra. E. Boix Carreño.
 Infante Don Manuel, 12, 3.º. 03203 Elche. Alicante.
 Correo electrónico: ev.boix@coma.es

Manuscrito recibido el 27-11-2000; aceptado para su publicación el 15-10-2001.

Palabras clave: Acromegalia. Análogos de somatostatina. TRH. GnRH. GHRH.

21 pacientes acromegálicos seguidos en el Hospital General Universitario de Alicante, que habían recibido tratamiento con análogos de la somatostatina, ante la existencia de actividad de GH antes de la radioterapia o cirugía, o persistencia de la misma después de dichos tratamientos. De los 21 pacientes que entraron a formar parte del estudio, 8 eran varones (38%) y 13 mujeres (62%). La edad media de los pacientes al diagnóstico fue de $46,19 \pm 15,84$ años, con un intervalo de 22-73 años.

El diagnóstico de actividad de la acromegalia se estableció clínicamente ante la presencia de signos y síntomas sugestivos de la enfermedad (cefalea, parestesias y aumento de partes acras) y, bioquímicamente, ante la existencia de concentraciones basales de GH superiores a 2 ng/ml que no se suprimían tras la sobrecarga oral de glucosa o concentraciones de IGF-1 elevadas para la edad y sexo del paciente. Dieciséis pacientes habían recibido tratamiento quirúrgico (76,2%) y 14 radioterapia (66,7%) de forma previa al tratamiento con análogos de somatostatina.

En 20 de estos pacientes, la acromegalia fue secundaria a la presencia de un tumor hipofisario. En un paciente, la acromegalia fue secundaria a la secreción ectópica de GHRH por un tumor neuroendocrino de origen tímico. De los 20 tumores hipofisarios evaluados, 5 (25%) fueron microadenomas y 15 (75%), macroadenomas.

MÉTODOS

Los pacientes fueron tratados con lanreótida por vía intramuscular profunda durante una media de $13,52 \pm 9,41$ meses, con un intervalo de 1-32 meses. Las dosis iniciales de lanreótida fueron 30 mg cada 14 días, aumentando a 30 mg cada 10 días en aquellos casos en los que no se conseguía el control deseado de la enfermedad. La evaluación de la respuesta al tratamiento se realizó a los 3 meses de iniciado el mismo.

La respuesta clínica se evaluó mediante la presencia o no de cefalea, parestesias y disminución de partes acras. La respuesta bioquímica se evaluó mediante determinación de las concentraciones de GH e IGF-1 antes y después de la administración del fármaco. Estas determinaciones se efectuaron en un *pool* de muestras obtenidas a partir de las 8:00 h cada 20 min durante 3 h, encontrándose los pacientes en ayunas, realizándose las extracciones bioquímicas inmediatamente antes de la administración de la siguiente dosis de lanreótida.

Bioquímicamente, los criterios de control de la enfermedad fueron: concentraciones de GH inferiores a 2 ng/ml y de IGF-1, normales para la edad y el sexo del paciente (media \pm 2 DE).

Se evaluó la respuesta de GH frente a distintos tests de estimulación hormonal hipofisaria. Estos tests habían sido realizados en todos los casos de forma previa al inicio del tratamiento, en el momento de establecer el diagnóstico de acromegalia. Se evaluó la sobrecarga oral de glucosa y la estimulación con GHRH, TRH y GnRH.

El test de sobrecarga oral de glucosa se realizó mediante la administración de 75 g de glucosa pura disuelta en 300 cm³ de agua a ingerir en 5 min por vía oral, estando el paciente en ayunas. Se realizaron determinaciones de glucemia plasmática y GH basales, a los 30, 60, 90 y 120 min de la ingesta de glucosa. El test se realizó en los 21 pacientes evaluados. Se consideró respuesta paradójica a la sobrecarga oral de glucosa un incremento de las concentraciones de GH superior al 50%.

El test de GHRH se realizó mediante la administración de 50 µg de GHRH por vía intravenosa, estando el paciente en ayunas. Se realizó una extracción sanguínea basal y a los 15, 30, 45 y 60 min de la administración de GHRH, y se determinó la GH. El test de GHRH sólo estuvo disponible en 14 pacientes de los 21 estudiados. Se consideró que había respuesta de GH a la estimulación con GHRH si se producía un incremento superior al 100% del valor basal.

El test de TRH se realizó mediante la administración de 200 µg de TRH en inyección intravenosa lenta. Se realizó una extracción sanguínea basal y a los 15 y 45 min de la estimulación con TRH para la determinación de GH. Este test estuvo disponible en 20 de los 21 pacientes evaluados.

El test de GnRH se realizó mediante la administración de 100 µg por vía intravenosa de GnRH. Se realizó una extracción sanguínea basal y 15, 30 y 60 min tras la GnRH para determinación de FSH, LH y GH. Este test se había realizado en 16 de los 21 pacientes objeto de estudio.

Se consideró una respuesta paradójica de GH frente al test de TRH y el test de GnRH un incremento en las concentraciones de GH superior al 50% de las basales¹.

Las concentraciones de GH se midieron utilizando un inmunoanálisis de quimioluminiscencia en fase sólida, tipo sándwich (Immulate Growth Hormone Diagnostics Products Corporation, Los Ángeles, CA), que emplea un anticuerpo monoclonal de ratón y un anticuerpo policlonal de conejo. El estándar está calibrado frente a la IRP 80/505. La imprecisión intraserie e interserie es del 2,5 y el 7,3%, respectivamente. El límite de detección del método es de 0,01 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas de IGF-1 se determinaron utilizando un método inmunoradiométrico (IGF-1 IRMA, Immunotech, Marsella, Francia) que emplea dos anticuerpos monoclonales frente a distintos epítomos del IGF-1. Previamente al IRMA, se realizó una separación de las proteínas transportadoras mediante extracción con ácido-etanol. La sensibilidad del método es de 12 ng/ml. La imprecisión intraserie e interserie fue del 5,7-8,9 y el 8,6-16,7%, respectivamente.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se procedió, en primer lugar, a la realización de un test de Kolmogorov-Smirnov para todas las variables cuantitativas, verificando que todas ellas seguían una distribución normal. La comparación de medias para las variables cuantitativas se efectuó mediante el test de la t de Student para datos apareados. La comparación de las respuestas al tratamiento en función de las diferentes variables explicativas se efectuó mediante el test de la χ^2 .

RESULTADOS

Del total de 21 pacientes estudiados, tras el tratamiento con lanreótida, 10 (47,6%) alcanzaron concentraciones de GH inferiores a 2 ng/ml, 15 (71,4%) obtuvieron valores de IGF-1 normales para la edad y sexo del paciente, y 10 (47,6%) cumplían ambos criterios de control bioquímico de la enfermedad.

De 21 pacientes a los que se realizó un test de sobrecarga oral de glucosa, 2 (9,52%) presentaron respuesta paradójica a la misma. Los dos pacientes con respuesta paradójica a la glucosa alcanzaron criterios bioquímicos de curación tras el tratamiento con lanreótida (100%) frente a sólo 8 (41,20%) de los 19 pacientes que no presentaron respuesta paradójica. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,214$).

De los 14 pacientes a los que se realizó el test de GHRH, 7 (50%) presentaron respuesta de GH frente al mismo y 7 no (50%). Los pacientes que alcanzaron los criterios de control bioquímico en ambos grupos fueron el 42,85%, no existiendo diferencias entre los dos grupos ($p = 1,00$).

De 20 pacientes a los que se realizó el test de TRH, 10 (50%) presentaban respuesta paradójica frente al mismo y 10 (50%) no. Cinco (50%) de los 10 pacientes con respuesta paradójica alcanzaron criterios de control bioquímico tras el tratamiento con lanreótida. También 5 (50%) de los 10 pacientes sin respuesta paradójica frente al test de TRH cumplieron dichos criterios de control. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 1,00$).

De los 16 pacientes a los que se realizó el test de GnRH, sólo 2 (12,5%) presentaron respuesta paradójica. Uno de los pacientes con respuesta paradójica a GnRH ($n = 1$) alcanzó criterios de control tras el tratamiento con lanreótida. Sólo el 42,85% ($n = 6$) de los sujetos que no presentaban respuesta paradójica alcanzaron criterios bioquímicos de control de la enfermedad. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 1,00$).

DISCUSIÓN

La respuesta de la acromegalia al tratamiento con análogos de la somatostatina es variable, existiendo un porcentaje no despreciable de pacientes que no consiguen reducciones significativas en las concentraciones de GH e IGF-1 a pesar del mismo. En el presente estudio, un 47,9% de los pacientes consiguieron alcanzar criterios de control bioquímico de la enfermedad tras 3 meses de tratamiento con lanreótida. En el momento actual todavía existe controversia en lo que respecta a cuáles deben ser los criterios de control de la acromegalia. Recientemente, se ha publicado un consenso en el que se considera que la enfermedad está controlada si se cumplen los siguientes criterios: concentraciones de IGF-1 normales para la edad y sexo del paciente, nadir de GH tras la sobrecarga oral de glucosa inferior a 1 ng/ml y ausencia de actividad clínica de la enfermedad². Dadas las características retrospectivas de este estudio, puesto que no todos los paciente revisados disponían de sobrecarga oral de glucosa poslanreótida, y dado que las concentraciones de GH por debajo de 2 ng/ml se asocian a una tasa de mortalidad similar a la de la población general³, nuestros criterios de control bioquímico de la acromegalia han sido: concentraciones de GH en un *pool* de muestras por debajo de 2 ng/ml y valores de IGF-1 normales para la edad y el sexo del paciente.

Existen pocos datos en la bibliografía médica sobre qué factores clínicos o bioquímicos se relacionan con una mejor respuesta al tratamiento con análogos de la somatostatina. El elevado coste económico de estos fármacos y la necesidad de racionalizar los recursos hace especialmente atractiva la detección de aquellos individuos que más se beneficiarían de dicho tratamiento.

Se sabe que en la acromegalia las concentraciones plasmáticas de GH se modifican en respuesta a la administración exógena de factores estimuladores hipotalámicos. Por otro lado, la respuesta a estos estímulos es variable entre los distintos pacientes. Varios autores han publicado que la respuesta de GH frente a diferentes estímulos podría ser un factor predictor de la respuesta a la somatostatina. En individuos sanos, el TRH no estimula la secreción de GH; sin embargo, en algunos pacientes con acromegalia se objetiva una respuesta de GH ante la administración de TRH, por lo que se habla de respuesta paradójica a TRH (fig.1). Lo mismo sucede con la administración de GnRH. Aunque no se conoce con certeza cuáles son los mecanismos que originan estas respuestas anormales, se sabe que la somatostatina actúa a través de la subunidad inhibidora de la proteína G (Gi) y se ha descrito que el TRH y la GnRH actuarían a través de la subunidad q de la proteína G⁴. El hecho de que ambos estímulos confluyan en vías comunes de señalización intracelular⁵ podría justificar que, efectivamente, los pacientes con respuesta a estos estímulos respondieran mejor a la somatostatina.

En 1980, Hanew et al¹ demostraron que los pacientes acromegálicos que respondían al menos a uno de los estímulos (TRH, GnRH o arginina) presentaban mayores reducciones de GH tras la administración de somatostatina. De forma similar, Yang et al⁶ han demostrado que los pacientes con buena respuesta frente a la administración de ocreótida presentan más a menudo una respuesta paradójica ante la estimulación con TRH. Pieters et al⁷, por el contrario, no encuentran una mayor frecuencia de respuesta paradójica frente a TRH, pero sí una mayor frecuencia de respuesta frente a GnRH en los pacientes que mejor responden a la somatostatina.

Según los resultados de nuestro estudio, las respuestas a los tests de GHRH, TRH y GnRH no permiten identificar a

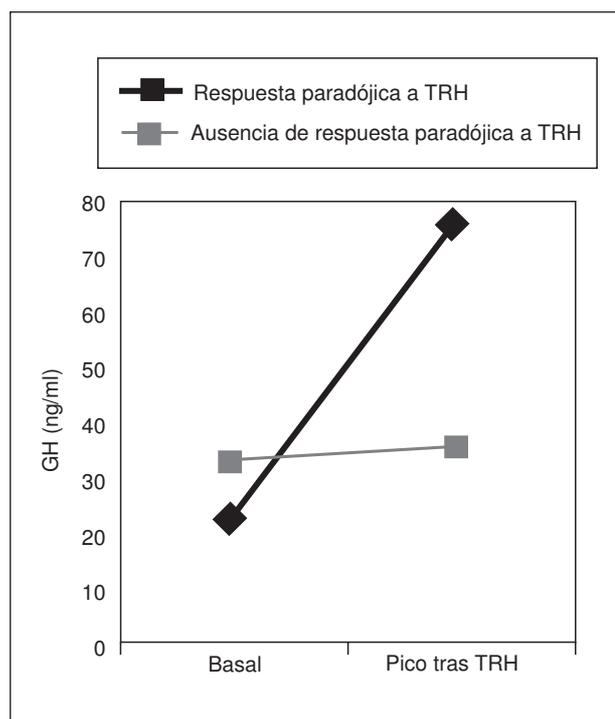


Fig. 1. Concentraciones medias de GH (basales y pico máximo) tras la estimulación con TRH en pacientes con y sin respuesta paradójica a TRH.

los pacientes con mejor respuesta terapéutica frente a lanreótida.

Las diferencias entre nuestros resultados y los publicados previamente por otros autores pueden explicarse por la distinta metodología utilizada para clasificar a los pacientes como respondedores o no respondedores a análogos de la somatostatina. Así, en todos los estudios anteriormente mencionados se ha utilizado el test agudo de ocreótida para realizar dicha clasificación. En cuanto al descenso de GH necesario para considerar a un paciente como respondedor, ha sido diferente según el autor. Yang et al⁶ consideran respondedores a aquellos pacientes que presentan una reducción de GH superior al 20% del pico obtenido durante una secreción espontánea realizada previamente, siempre y cuando la concentración de GH sea inferior a 8,7 ng/ml. Pieters et al⁷ clasifican a un paciente como buen respondedor si la concentración plasmática de GH se reduce por debajo de 7,8 ng/ml. Por el contrario, Hanew et al¹ simplemente describen un mayor porcentaje de descenso de las concentraciones de GH en el grupo de pacientes que responde a uno de los estímulos administrados (TRH, GnRH o arginina), sin establecer un punto de corte entre ambos grupos. Los criterios utilizados en el presente estudio para definir a un paciente como respondedor son más restrictivos, dado que no se evalúa una reducción porcentual de GH, sino una reducción de la misma por debajo de un valor absoluto que, por otra parte, se aproxima bastante a la normalidad. Pero además, se ha exigido la normalización de las concentraciones de IGF-1 para la edad y el sexo del paciente. Consideramos que los criterios aquí utilizados son más útiles desde el punto de vista clínico, porque permiten identificar a aquellos pacientes en los que realmente la enfermedad se considera controlada. Hay que recordar que el test agudo de ocreótida no permite predecir de forma eficaz la

Boix E, et al. Utilidad de los tests de estimulación para predecir la respuesta a los análogos de la somatostatina en la acromegalia

respuesta a largo plazo frente a la misma⁸. Por el momento, se desconoce si existe algún tipo de interacción entre ambas vías que pudiera justificar los hallazgos de otros autores⁴.

Por otra parte, los dos pacientes con respuesta paradójica a la sobrecarga oral de glucosa respondieron al tratamiento con lanreótida, frente a sólo el 42% de los pacientes con respuesta normal a la misma. El reducido número de sujetos estudiados no permite obtener significación estadística en cuanto a estas diferencias, si bien no se puede destacar que este test posea cierto valor predictivo de la respuesta a análogos de la somatostatina.

En conclusión, aunque algunos autores han atribuido cierto valor pronóstico a las respuestas de GH ante la estimulación con TRH y GnRH para predecir una mejor respuesta frente a los análogos de la somatostatina, los métodos utilizados son poco adecuados para aplicar dichos resultados a la práctica clínica habitual. En función de nuestros resultados, las estimulaciones con GHRH, TRH y GnRH no tienen ningún valor para clasificar a los pacientes acromegálicos en respondedores o no respondedores a análogos de la somatostatina. Por el contrario, no podemos descartar cierto

valor predictivo del test de sobrecarga oral de glucosa para distinguir a los sujetos de uno y otro grupo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanew K, Kokubun M, Sasaki A, Mouri T, Yoshinaga K. The spectrum of pituitary growth hormone responses to pharmacological stimuli in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:292-7.
2. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-9.
3. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment of acromegaly. *Q J Med* 1993;86:293-9.
4. Asa SL, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev* 1998;19:798-827.
5. Van Biesen T, Luttrell LM, Hawes BE. Mitogenic signaling via G protein-coupled receptors. *Endocr Rev* 1996;17:698-716.
6. Yang IM, Woo JT, Kim SW, Kim JW, Kim YS, Choi YK. Characteristics of acromegalic patients with a good response to octreotide, a somatostatin analogue. *Clin Endocrinol* 1995;42:295-301.
7. Pieters GFFM, Romeijn E, Smals AGH, Kloppenborg PWC. Somatostatin sensitivity and growth hormone responses to releasing hormones and bromocriptine in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:942-8.
8. 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;81:2356-62.