

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Título: INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO PREQUIRÚRGICO DE LA
ACROMEGALIA CON ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA

Memoria presentada para optar al grado de Doctor por
Francisco Pita Gutiérrez

A Coruña, Septiembre 2015

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**Don Fernando Cordido Carballido y Don Salvador Pita Fernández,
Catedráticos de Universidad de A Coruña, del Área de Conocimiento
Fisiología y de Medicina Preventiva y Salud Pública como Directores.**

Certifican que el trabajo titulado:

**“INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO PREQUIRÚRGICO DE LA ACROMEGALIA
CON ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA”**

**realizado por Don Francisco Pita Gutiérrez, ha sido realizado bajo nuestra
dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como
tesis doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad de A
Coruña, lo que firmamos a los efectos oportunos en A Coruña, a 15 de
Septiembre del 2015.**

Dr. Fernando Cordido Carballido

Dr. Salvador Pita Fernández

Agradecimientos

A los directores de esta tesis, Fernando y Salvador. Por su entusiasmo, capacidad de motivación, de investigación y de crítica. Porque han sabido convertir mis dudas, incertidumbres y cansancio en este trabajo.

A los pacientes, en particular a los que padecen acromegalia y que han formado parte de los estudios analizados. Porque por y para ellos existe la Medicina y son y serán nuestro punto principal y final.

A los investigadores, en particular a los que han realizado los estudios analizados. Porque sin su aportación y sacrificio la ciencia no avanzaría, la Medicina no experimentaría evolución y mejoría y nuestro objetivo final sería difícilmente alcanzable

A los profesionales sanitarios que desempeñan su labor a diario, por participar en esta misión de preservar y mejorar el estado de salud de los pacientes.

A la Unidad de Epidemiología del CHUAC, gracias a la cual se ha podido desarrollar este análisis. Por su disponibilidad y facilidades brindadas para contestar nuestros interrogantes y ser capaz de responder con datos científicos.

Al Servicio de Endocrinología y Nutrición del CHUAC, en particular a la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Porque trabajando con pacientes, uno se plantea la necesidad de optimizar la calidad asistencial, y por tanto de investigar y actuar en base a la evidencia científica disponible.

A mis amigos, por entender mi manera de ver mi profesión. En especial a aquellos más cercanos que han entendido que en algunos momentos mi estudio y trabajo pasase a ser lo principal y mi centro de atención.

A mi familia, por el apoyo a lo largo de todos estos años en general, y sobre todo en la etapa de la realización de esta tesis. En especial a mis padres y hermanos. Y a mi tío por despertar en mí la pasión por la Medicina.

A mi familia

*“El experimentador que no sabe lo que está buscando
no comprenderá lo que encuentra”.*

Claude Bernard (1813-1878) Fisiólogo francés.

INDICE

1. LISTADO DE ABREVIATURAS	15
2. ÍNDICE DE FIGURAS	17
3. ÍNDICE DE TABLAS	19
4. RESUMEN	21
5. INTRODUCCIÓN	25
5.1 Acromegalia	25
1.1. Epidemiología y patogénesis	25
1.2. Clínica	27
1.3. Procedimientos diagnósticos	28
a) Cribado bioquímico	28
b) Diagnóstico bioquímico	29
c) Diagnóstico etiológico	29
1.4 Pronóstico y comorbilidades	32
1.5 Manejo terapéutico	35
a) Objetivos del tratamiento	35
b) Tratamiento quirúrgico	36
c) Tratamiento médico	40
- Análogos de somatostatina	41
- Agonistas dopaminérgicos	44
- Antagonista del receptor de GH	45
- Tratamiento médico combinado	47
d) Radioterapia	48
5.2 Estrategias para resumir la evidencia	50
2.1 Revisiones narrativas	51
2.2 Revisiones sistemáticas	51
2.3 Meta-análisis	53
a) Concepto de un meta-análisis	53
b) Etapas de un meta-análisis	53
6. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	60
7. HIPÓTESIS	61
8. OBJETIVO	61
9. MATERIAL Y MÉTODOS	62
9.1 Estrategia de búsqueda bibliográfica	62
9.2 Identificación de artículos	64
9.3 Criterios de inclusión	64
9.4 Criterios de exclusión	64
9.5 Variables a estudiar	65
9.6 Variables respuesta	65
9.7 Extracción de datos	65
9.8 Valoración de los estudios incluidos	66
9.9 Análisis estadístico	71
10. RESULTADOS	72
10.1 Análisis de todos los estudios con grupo control (n=10)	72
1.1 Descripción de los estudios	72
1.2 Análisis de la heterogeneidad	75
1.3 Combinación de resultados	77
1.4 Análisis del sesgo de publicación	78
1.5 Análisis de sensibilidad	80
1.6 Análisis de la reducción tumoral, estancia hospitalaria y complicaciones quirúrgicas	81
1.7 Análisis de la relación entre pacientes curados sin pretratamiento y efecto del tratamiento	81

10.2	Análisis de los ensayos aleatorizados (n=3)	83
2.1	Análisis de la heterogeneidad	83
2.2	Combinación de resultados	84
2.3	Análisis del sesgo de publicación	86
2.4	Análisis de sensibilidad	87
11.	DISCUSIÓN	89
12.	CONCLUSIONES	93
13.	BIBLIOGRAFÍA	94
14.	MEMORIA ECONÓMICA	116
15.	DIFUSION DE RESULTADOS	117
15. 1	Publicaciones derivadas de este estudio	117

1. Listado de abreviaturas

Abreviatura	Significado
AASS	Análogos de somatostatina
GH	Growth Hormone
GHRH	Hormona liberadora de GH
IC	Intervalo de confianza
IGF-I	Insulin Growth Factor I
im	intramuscular
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MEN	Neoplasia endocrina múltiple
OR	Odds ratio
RMN	Resonancia magnética nuclear
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
SST2	Receptor de somatostatina subtipo 2
TC	Tomografía computarizada

2. Índice de figuras

Figura 1	Algoritmo diagnóstico de la acromegalia	31
Figura 2	Algoritmo terapéutico de la acromegalia de origen hipofisario	49
Figura 3	Etapas de la elaboración de un meta-análisis	59
Figura 4	Esquema de revisión de literatura y estrategia de elección de estudios para el meta-análisis	63
Figura 5	Gráfico de Galbraith (heterogeneidad de los 10 estudios)	75
Figura 6	Gráfico de L'Abblé (heterogeneidad de los 10 estudios)	76
Figura 7	Forest plot. Efecto del pretratamiento con AASS sobre la tasa de curación bioquímica en los 10 estudios con grupo control	77
Figura 8	Gráfica de meta-análisis acumulado de los 10 estudios	78
Figura 9	Gráfica de embudo o funnel plot (sesgo de publicación) de los 10 estudios	79
Figura 10	Gráfico de Egger de los 10 estudios	79
Figura 11	Gráfico de influencia. Análisis de sensibilidad de los 10 estudios	80
Figura 12	Análisis de regresión: Porcentaje de curados en pacientes no tratados versus OR	82
Figura 13	Gráfico de Galbraith (heterogeneidad de los 3 estudios prospectivos aleatorizados)	83
Figura 14	Gráfico de L'Abblé (heterogeneidad de los 3 estudios prospectivos aleatorizados)	84
Figura 15	Forest plot. Efecto del pretratamiento con AASS sobre la tasa de curación bioquímica en los 3 estudios prospectivos aleatorizados	85
Figura 16	Gráfica de meta-análisis acumulado de los 3 estudios prospectivos aleatorizados	85
Figura 17	Gráfica de embudo o funnel plot (sesgo de publicación) de los 3 estudios prospectivos aleatorizados	86
Figura 18	Gráfico de Egger de los 3 estudios prospectivos aleatorizados	87
Figura 19	Gráfico de influencia en el meta-análisis de los 3 estudios prospectivos aleatorizados.	88

3. Índice de tablas

Tabla 1	Diferencias entre la revisión narrativa y revisión sistemática	52
Tabla 2	Características de los 10 estudios con grupo de control	73
Tabla 3	Diferencias en la tasa de curación entre los grupos de tratamientos de los 10 estudios incluidos	74
Tabla 4	Análisis de sensibilidad de los 10 estudios	80
Tabla 5	Análisis de sensibilidad de los 3 estudios prospectivos aleatorizados	87

4. Resumen

Contexto: La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de primera línea de la acromegalia aceptado en la mayoría de los pacientes. Los resultados de estudios previos referentes al tratamiento preoperatorio con análogos de somatostatina y las tasas de curación quirúrgica son contradictorios, encontrando beneficio en algunos y ninguna diferencia en otros.

Objetivo: El objetivo de este trabajo, basado en un meta-análisis de todos los estudios publicados, es investigar si el tratamiento prequirúrgico con análogos de somatostatina mejora el resultado quirúrgico de la acromegalia.

Fuentes de datos: Se realizó una revisión sistemática de todos los estudios de tratamiento prequirúrgico de acromegalia con análogos de somatostatina hasta Diciembre de 2011. Se revisaron las bases de datos electrónicas Medline, Embase, Cochrane y Google Scholar. El objetivo primario fue la tasa de curación bioquímica. Se identificaron 286 estudios, seleccionando 10 de ellos (3.49%) por cumplir los requisitos para el análisis; 5 estudios retrospectivos con grupo control, 2 ensayos prospectivos no aleatorizados y 3 ensayos prospectivos controlados. El meta-análisis se realizó empleando el modelo de efectos aleatorios.

Extracción de datos: La extracción de datos de los estudios se realizó por dos observadores independientes.

Síntesis de datos: Se detectó un efecto límite en el análisis global de todos los estudios, con una odds ratio (OR) para curación bioquímica con tratamiento prequirúrgico de 1.62 (95% IC, 0.93-2.82). En el análisis de los tres ensayos prospectivos controlados, se identificó un efecto estadísticamente significativo con una OR de 2.58 (95% CI, 1.14-5.80).

Conclusión: El tratamiento prequirúrgico de adenomas hipofisarios productores de GH con análogos de somatostatina produce una mejoría significativa en el resultado quirúrgico, analizando además la importancia del tratamiento prequirúrgico en centros sin resultados quirúrgicos óptimos.

Resumo:

Contexto: A cirurxía transesfenoidal é o tratamento de primeira liña da acromegalia aceptado na maioría dos pacientes. Os resultados de estudos previos referentes ao tratamento preoperatorio con análogos de somatostatina e as taxas de curación quirúrgica son contradictorios, atopando beneficio nalgúns e ningunha diferenza noutros.

Obxectivo: O obxectivo deste traballo, baseado nun meta-análise de todos os estudos publicados, é investigar si o tratamento precirúrxico con análogos de somatostatina mellora o resultado cirúrxico da acromegalia.

Fontes de datos: Realizouse unha revisión sistemática de todos os estudos de tratamento precirúrxico de acromegalia con análogos de somatostatina ata Decembro de 2011. Revisáronse as bases de datos electrónicas Medline, Embase, Cochrane e Google Scholar. O obxectivo primario foi a taxa de curación bioquímica. Identificáronse 286 estudos, seleccionando 10 deles (3.49%) por cumprir os requisitos para a análise; 5 estudos retrospectivos con grupo control, 2 ensaios prospectivos non aleatorizados e 3 ensaios prospectivos controlados. O meta-análise realizouse empregando o modelo de efectos aleatorios.

Extracción de datos: A extracción de datos dos estudos realizouse por dous observadores independentes.

Síntese de datos: Detectouse un efecto límite na análise global de todos os estudos, cunha odds ratio (OR) para curación bioquímica con tratamento precirúrxico de 1.62 (95% IC, 0.93-2.82). Na análise dos tres ensaios prospectivos controlados, identificouse un efecto estadísticamente significativo cunha OR de 2.58 (95% CI, 1.14-5.80).

Conclusión: O tratamento precirúrxico de adenomas hipofisarios produtores de GH con análogos de somatostatina produce unha melloría significativa no resultado cirúrxico, analizando ademáis a importancia do tratamento precirúrxico en centros sen resultados cirúrxicos óptimos.

Abstract:

Context: Transsphenoidal neurosurgery is the accepted first-line treatment of acromegaly in the majority of patients. Previous studies addressing preoperative somatostatin analog (SSA) treatment and subsequent surgical cure rates are conflicting, reporting either benefits or no significant differences.

Objective: The aim of this study, based on a meta-analysis of all published reports, was to investigate whether treatment with SSA before surgery improves the surgical outcome of acromegaly.

Data Sources: All studies of preoperative treatment of acromegaly with SSA were systematically reviewed up to December 2011. We searched the Medline, Embase, Cochrane and Google Scholar electronic databases. **Study Selection:** The primary endpoint was the biochemical postoperative cure rate. We identified 286 studies, out of which 10 studies (3.49%) fulfilling the eligibility criteria were selected for analysis; five retrospective studies with a control group, two prospective non-randomized trials, and three prospective controlled trials. The meta-analysis was conducted using the random-effects model.

Data Extraction: Data were extracted from published reports by two independent observers.

Data Synthesis: A borderline effect was detected in the analysis of all of the trials with control groups, with a pooled odds ratio (OR) for biochemical cure with SSA treatment of 1.62 (95% CI, 0.93-2.82). In the analysis of the four prospective controlled trials, a statistically significant effect was identified OR: 2.58 (95% CI, 1.14-5.80)

Conclusions: Preoperative treatment with SSA of GH-secreting pituitary adenomas shows a significant improvement on surgical results. This meta-analysis strongly suggests that in centers without optimal results all patients with a GH-secreting pituitary macroadenoma should be treated with a long-acting SSA prior to surgical treatment.

5. Introducción

5.1 Acromegalia

5.1.1. Epidemiología y patogénesis

La acromegalia es una enfermedad endocrina poco frecuente, estimándose su incidencia en aproximadamente 5 casos por millón por año y la prevalencia en 60 casos por millón. (1). Fue descrita por primera vez en 1886, por Pierre Marie (2). Se desarrolla por el exceso producción de la hormona de crecimiento o GH, causada por un adenoma hipofisario en la gran mayoría de los casos (alrededor del 98%) (3). La GH circula y estimula la producción del Factor de Crecimiento Insulínico tipo 1 o IGF-1 principalmente en el hígado, siendo en gran parte el mediador de los efectos somáticos y metabólicos de la GH. El diagnóstico con frecuencia se precede de unos 10 años de enfermedad activa no detectada (4).

Los adenomas productores de GH tienen un origen monoclonal a partir de células somatotropas, desarrollándose como resultado de alteraciones genéticas y produciendo hipersecreción de GH y consecuentemente de IGF-I (3). Fisiológicamente, la GH es sintetizada y almacenada en las células somatotropas en respuesta a determinadas señales, incluyendo la hormona liberadora de GH (GHRH) (5). La producción de GH se suprime mediante la somatostatina, actuando principalmente a través del receptor de somatostatina subtipo 2 (SST2) (6). Además de estas señales, hay otros factores que influyen en la regulación de GH, como IGF- 1, esteroides, factores de crecimiento paracrinos y la grelina (3, 7, 8).

La inmensa mayoría de los pacientes con acromegalia (más de un 90%) presentan adenomas hipofisarios benignos monoclonales, sin tejido hiperplásico circundante (9). Los adenomas escasamente granulados tienen un crecimiento más rápido, un comportamiento más agresivo y se presentan en pacientes jóvenes. En cambio, los adenomas densamente granulados tienen un crecimiento lento, presentándose en pacientes de más de 50 años (10, 11).

Sobre un 25% de los adenomas productores de GH segregan también prolactina, pudiendo ser adenomas dimorfos con células de GH y prolactina, adenomas monomorfos mammosomatotropos o adenomas de células acidófilas más primitivas (12). Aunque la inmunorreactividad mixta unicelular o multicelular es frecuente, sobre todo para la subunidad alfa de las hormonas glucoproteicas y aisladamente tirotropina o corticotropina (13, 14). Raramente existe secreción de otras hormonas con repercusión clínica. (11, 15). Los adenomas hipofisarios secretores de GH que se desarrollan antes de completar el crecimiento en niños son los causantes del gigantismo, siendo una patología muy rara(16).

La mayoría de los adenomas somatotropos (más del 70%) se diagnostican como macroadenomas, siendo el carcinoma somatotropo excepcional y diagnosticándose sólo en el caso de que se demuestre metástasis extracraneal (17). Mucho más rara es la acromegalia por secreción ectópica de GH por un tumor abdominal o hematopoyético (18, 19). Los síndromes familiares de acromegalia también son muy raros, comprendiendo el complejo Carney (mutaciones del gen PRKAR1A; clínica de pigmentación cutánea, mixomatosis muco-cutánea, mixoma cardíaco, lesiones en tiroides y mama y adenoma hipofisario secretor de GH) (20), el síndrome de McCune-Albright (Mutación de $Gs\alpha$; clínica de displasia fibrosa poliostótica , pigmentación cutánea e hipersecreción hipofisaria) (21) y la neoplasia endocrina múltiple 1 (inactivación del gen supresor de tumores MENIN, con clínica de tumores pancreáticos, paratiroideos e hipofisarios) (22, 23). La producción excesiva de GHRH de origen central hipotalámico (generalmente gangliocitomas) o periférico (tumor neuroendocrino pancreático o pulmonar) puede dar lugar a hiperplasia de las células somatotropas y acromegalia, siendo muy infrecuente (24-26)

5.1.2 Clínica.

La acromegalia se va a desarrollar de manera insidiosa, con un retraso en el diagnóstico de aproximadamente unos 10 años desde el inicio de los síntomas (4). Las manifestaciones clínicas en cada paciente varían en función de los niveles de de GH e IGF-I, la edad del paciente, el tamaño tumoral y el tiempo de exposición al efecto de la GH, que se traduce como el intervalo de retraso en el diagnóstico (5).

Aunque los cambios de apariencia representan hasta el 98% de las características clínicas típicas (27), sólo un 13% de los pacientes con acromegalia acuden al médico por este motivo (28). Los cambios del aspecto físico derivan del crecimiento del esqueleto, y el aumento de partes blandas y acras es sutil en el inicio de la enfermedad, desarrollándose inexorablemente a lo largo de años. Los cambios faciales comprenden nariz y labios grandes, prominencia frontal del cráneo, el crecimiento excesivo de la mandíbula con prognatismo, macroglosia, aumento maxilar con separación de dientes, maloclusión mandibular y sobremordida. Con frecuencia los pacientes refieren que precisan aumentar la talla de zapato y de anillo (28). Las manifestaciones cutáneas típicas son hiperhidrosis y seborrea, hipertrichosis y engrosamiento cutáneo en cara, manos y pies, por acumulación de glucosaminoglucanos (29).

Además de los cambios de aspecto físico y alteraciones cutáneas, otras manifestaciones clínicas de la acromegalia son parestesias, síndrome del túnel del carpo, disfunción sexual, hipertensión arterial, artralgias, síntomas de hiperglucemia, osteoartropatía, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca, apnea del sueño, insuficiencia respiratoria... Y en el caso de origen tumoral hipofisario, se acompañará de síntomas y clínica típica como cefalea, defectos campimétricos, hiperprolactinemia (bien por secreción, por compresión de tallo o por ambas), hipogonadismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal secundaria o hipopituitarismo (30).

5.1.3. Procedimientos diagnósticos.

Aunque la mayoría de los pacientes presenten una clínica compatible y evidente, se debe confirmar la presencia de concentraciones elevadas de GH e IGF-I para el diagnóstico. Por tanto, todo paciente que presente una clínica compatible con acromegalia debería someterse a un cribado bioquímico (31), con un diagnóstico bioquímico ulterior, además de un diagnóstico etiológico que en la mayoría de los casos será tumoral hipofisario.

a) Cribado bioquímico

Para el cribado bioquímico podrían determinarse las concentraciones de GH o de IGF-I. En los pacientes con acromegalia las concentraciones de GH están elevadas, por lo que un valor al azar de GH inferior a 0,4 µg/l excluiría el diagnóstico, pero un valor elevado al azar no implicaría su existencia dado que en personas sin acromegalia se pueden encontrar dichos valores en relación con ejercicio, ayuno, estrés y sueño (30, 32). Por tanto, no se recomienda la determinación de GH para el diagnóstico bioquímico de acromegalia (33).

En cambio, IGF-I es un marcador de la secreción integral de GH, presenta relación con los niveles de GH y los niveles séricos son relativamente estables (34), siendo la determinación sérica recomendada para el cribado de la acromegalia en aquellos pacientes con manifestaciones clínicas típicas, o sugiriéndose su determinación en aquellos pacientes que sin la clínica típica presentan varias de las comorbilidades asociadas como diabetes, apnea del sueño, hipertensión, síndrome del túnel del carpo, hiperhidrosis y artritis (33). Además, se recomienda la determinación de IGF-I en todo paciente que presente una masa hipofisaria, para descartar acromegalia (33). Un nivel normal de IGF-I descarta razonablemente el diagnóstico de acromegalia teniendo en cuenta que pueden encontrarse valores falsamente elevados o disminuidos en situaciones como toma oral de estrógenos, insuficiencia renal, hepática, hipotiroidismo, desnutrición, infección grave y diabetes mellitus mal controlada (35).

Por tanto, IGF-I se puede considerar un biomarcador de la actividad de la acromegalia, ya que sus concentraciones son relativamente estables, se correlacionan con la clínica de acromegalia y con las concentraciones plasmáticas elevadas de GH (36). Se precisa correlacionar los niveles de IGF-I con la edad para una correcta interpretación (37). El nivel plasmático de IGF-I no aumenta una vez que las concentraciones de GH alcanzan los 20 µg/l, y pequeñas elevaciones de GH no elevan siempre los niveles de IGF-I (38). Las determinaciones de GH e IGF-I son complementarias durante el seguimiento de la enfermedad, con valores límite como criterio de curación (39).

b) Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico bioquímico se realiza en aquellos pacientes que presentan IGF-I elevado con la comprobación de la ausencia de supresión de secreción de GH con una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75g (33). Las variaciones fisiológicas de la GH y la falta de homogeneidad de los ensayos para su determinación dificultan el diagnóstico. Los inmunoanálisis nuevos que se basan en anticuerpos monoclonales son más sensibles, pero presentan dificultades de reproducibilidad (40).

A las 2 horas de la SOG, los valores nadir de GH inferiores a 1µg/l con la descartan la acromegalia con la mayoría de los métodos (39, 41). En el caso de emplear métodos ultrasensibles de determinación de GH, podrían existir casos de acromegalia con nadir inferior a 1 µg/l, siendo el criterio de supresión una concentración igual o menor de 0,4 µg/l (dependiendo del ensayo) según el último consenso sobre curación de la acromegalia (39). Es importante medir los niveles de glucosa antes y después de la SOG para verificar que se ha conseguido hiperglucemia. La GH puede no suprimirse en presencia de diabetes mellitus mal controlada, desnutrición, anorexia, enfermedad hepática, renal, embarazo, tratamiento estrogénico, o en la adolescencia tardía (5).

c) Diagnóstico etiológico

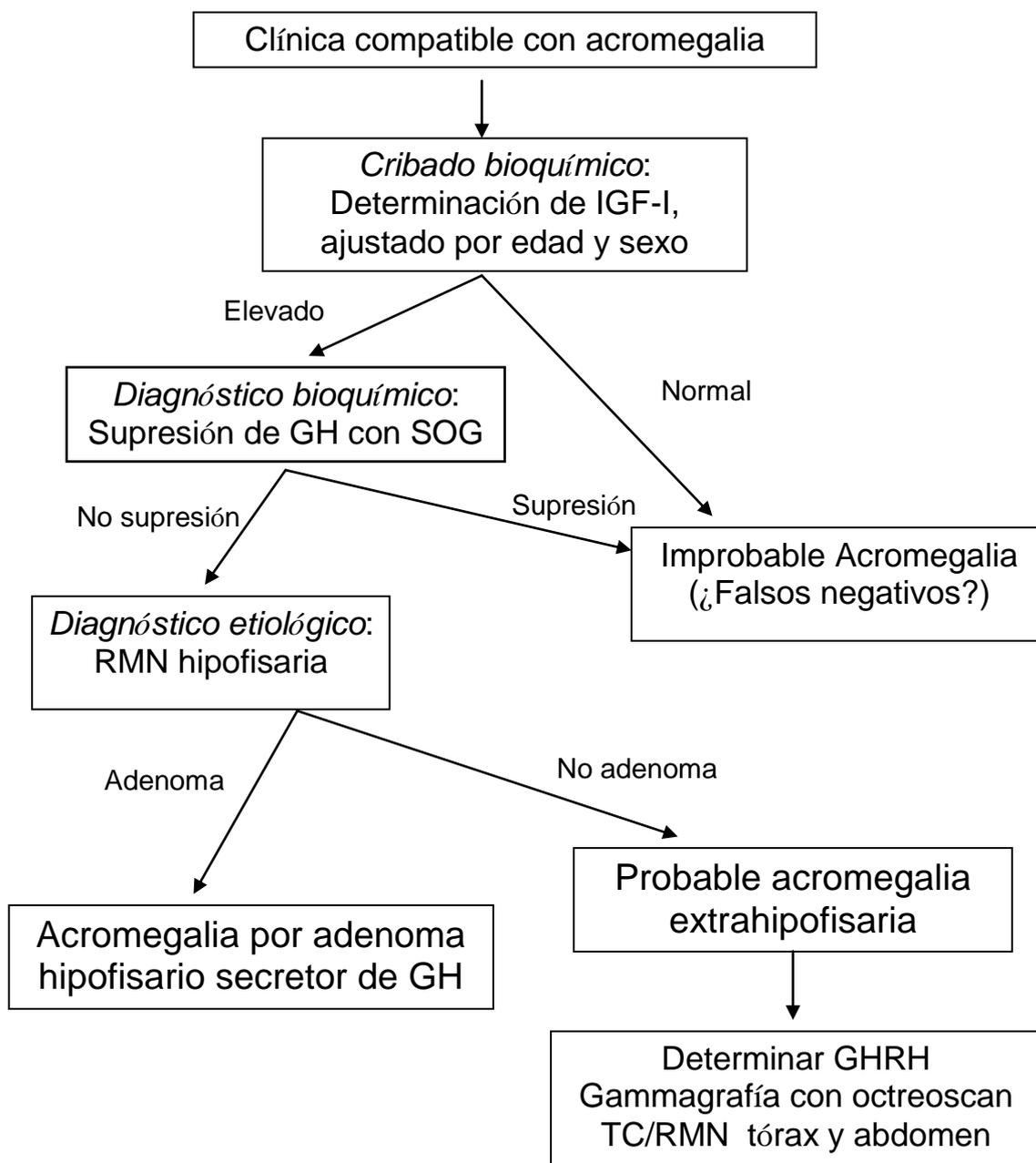
Tras el diagnóstico bioquímico de la acromegalia, se recomienda realizar una prueba de imagen hipofisaria para confirmación y determinación de tamaño, morfología y extensión (33). La resonancia magnética nuclear (RMN)

hipofisaria con administración de gadolinio es la mejor técnica de imagen para localizar un adenoma hipofisario secretor de GH (38). Al diagnóstico, se detectan macroadenomas (adenomas superiores a 10mm) en la mayoría de los pacientes, llegando en algunas series hasta en el 73% de los pacientes (42), aunque se recomienda la realización de cortes de 2 mm para detectar posibles microadenomas. Los adenomas con señal hipointensa en T2 presentan mejor respuesta a los análogos de somatostatina (43, 44). En caso de no poder realizar RMN, se podría realizar una tomografía computarizada (TC). En caso de que se confirme un adenoma hipofisario que contacta con el quiasma óptico, se debe valorar realizar una campimetría reglada, ya que la compresión de los nervios ópticos es un dato a tener en cuenta de cara a tipo y premura de tratamiento (33).

En los casos en los que no se pueda confirmar el origen hipofisario, bien porque sea microscópico y difícilmente detectable en una RMN rutinaria (45) o bien porque su origen pueda ser extrahipofisario, debería realizarse TC o RMN torácica y abdominal o una gammagrafía con octreoscan, e incluso una determinación de GHRH (46)

En la Figura 1 se representa un algoritmo diagnóstico, modificado de Lugo (36)

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de acromegalia, modificado de Lugo (36)



5.1.4. Pronóstico y comorbilidades

La morbilidad y mortalidad relacionadas con la acromegalia se deben a la compresión tumoral, exceso de GH e IGF-I y los efectos secundarios derivados del tratamiento (41, 47). Los pacientes con acromegalia deberían ser evaluados para descartar otras comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño, osteoartritis e hipopituitarismo (33)

Hay un aumento de la mortalidad de 2 a 2,5 veces en los pacientes con acromegalia, que se relaciona con la presencia de diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, respiratoria y neoplasias (48). El control bioquímico de la enfermedad con la normalización de GH o IGF-I puede mejorar el riesgo de mortalidad (49, 50).

Aunque la prevalencia de hipertensión, resistencia a insulina, dislipemia, miocardiopatía hipertrófica y disfunción endotelial se encuentra elevada en los pacientes con acromegalia, no está clara la prevalencia de la enfermedad coronaria (51). La prevalencia de la hipertensión arterial se establece sobre el 40%, con predominio de elevación de presión diastólica (42, 52), y la intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus se acerca también al 40% en algunas series (42, 53). La dislipemia presenta un patrón de hipertrigliceridemia, aumento de lipoproteína a y partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas (47, 54). Son frecuentes la hipertrofia ventricular, valvulopatías y arritmias. El control de GH e IGF-I puede mejorar la miocardiopatía, pero no suele revertir la hipertensión o valvulopatía (47). Dado que la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular son las principales causas de muerte en la acromegalia, se deben optimizar los factores de riesgo con tratamiento agresivo de la hipertensión, diabetes e hiperlipemia, así como realizar cambios en estilo de vida como dieta, ejercicio y abandonar el tabaquismo (33).

Otras comorbilidades endocrinológicas se pueden relacionar por el efecto masa tumoral hipofisario, como hipopituitarismo por compresión del tejido hipofisario normal descrito hasta en un 40% de los pacientes, con clínica de amenorrea, impotencia, o insuficiencia suprarrenal o tiroidea secundarias (55). Además, se presenta hiperprolactinemia con o sin galactorrea en un 30% de los pacientes, bien por la compresión del tallo hipofisario o bien por la secreción mixta de GH y PRL por el tumor (25). Como resultado del efecto de IGF-I, son frecuentes el bocio y la enfermedad nodular tiroidea (56). La hipercalcemia en la acromegalia se presenta en hasta 8% de los pacientes; por lo general es secundaria a hiperparatiroidismo concomitante, debiendo descartar la posibilidad de MEN tipo 1, sin resolverse después de la normalización de los niveles de GH. Se estima la prevalencia de hipercalciuria y nefrolitiasis en un 6-77%, proponiendo como mecanismos de hipercalciuria la hiperplasia paratiroidea, acidosis tubular renal, el aumento de la absorción de calcio, y sobreproducción de 1, 25 (OH) 2 D (57)

El síndrome de apnea del sueño es una comorbilidad frecuente en la acromegalia, afectando hasta casi un 70% de los pacientes. Se debe sobre todo a una obstrucción de vía aérea por el engrosamiento de tejidos blandos y edema, sobre todo a nivel de la lengua por la macroglosia, y en el área de la faringe (58), pudiendo en algún caso tener componente central. Pese a que el control de niveles de IGF-I y GH mejora la gravedad del cuadro, hasta un 40% de los pacientes persisten con sintomatología, precisando ventilación mecánica no invasiva (59, 60).

Las alteraciones osteoarticulares se deben a la hipertrofia del cartílago, laxitud de tendones y desarrollo de osteofitos, además de destrucción articular. Pese a un control de la enfermedad, hasta en un 77% de los pacientes persisten las artralgias (61). El control precoz de la enfermedad mejoraría la progresión, precisando también fisioterapia, analgesia o prótesis articulares a mayores. Las alteraciones mandibulares pueden requerir reconstrucción. El hipogonadismo acompañante puede aumentar el riesgo de osteoporosis y fracturas (62). La neuropatía periférica en pies y manos es frecuente,

destacando el síndrome del túnel del carpo es frecuente con un frecuencia de hasta el 60%, aunque se pueden afectar otros nervios como el cubital (63).

En cuanto al aumento de riesgo de neoplasia en los pacientes con acromegalia, los datos son controvertidos (64, 65). Se ha detectado un aumento del riesgo de pólipos colónicos (66), aunque el verdadero riesgo de neoplasia se desconoce. Se sugiere la realización de una colonoscopia al diagnóstico, ya que el riesgo parece estar aumentado sobre todo en los menores de 50 años con respecto a controles (67). Se recomienda repetir la colonoscopia cada 5 años si se encontró un pólipo o si persiste elevación de IGF-I, o cada 10 años si no se detectaron pólipos y los valores de IGF-I están dentro de la normalidad (68). Dado que la acromegalia se asocia con un incremento de la enfermedad nodular tiroidea y de cáncer de tiroides (69), siendo éste uno de los tumores más frecuentes en la acromegalia (70), se recomienda vigilancia de la enfermedad nodular tiroidea, valorando la necesidad de ecografía en caso de que haya nódulos palpables (33).

Los pacientes con acromegalia presentan un deterioro de la calidad de vida, pudiendo evaluarse mediante cuestionarios validados como AcroQoL (71). La distorsión de la imagen corporal, aislamiento social, depresión y baja autoestima pueden deteriorar la calidad de vida (72).

5.1.5. Manejo terapéutico

El tratamiento actual para la acromegalia incluye neurocirugía, radioterapia y terapia médica con análogos de somatostatina (AASS), agonistas de la dopamina, y el pegvisomant o antagonista del receptor de GH. El tratamiento quirúrgico de la acromegalia es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes, aunque las mejorías en el tratamiento médico pueden modificar la secuencia terapéutica. La radioterapia actualmente es la última opción terapéutica, en pacientes que no se consigue controlar la acromegalia tras tratamiento médico o quirúrgico inicial, o en el caso de no poder emplearlos. Ya que cada caso va a presentar características clínicas distintas, y dado que la intervención quirúrgica y sus resultados variarán dependiendo de cada centro, se recomienda la atención multidisciplinar con implicación de endocrinólogos, neurocirujanos y radioterapeutas expertos, para aconsejar el tratamiento más adecuado en cada paciente (38).

a) Objetivos del tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la acromegalia son controlar el crecimiento tumoral, normalización bioquímica de IGF-I y GH, preservar la función hipofisaria, controlar los síntomas y comorbilidades mejorando la calidad de vida y reducir la tasa de mortalidad (33, 38, 73)

Como control bioquímico, se sugiere un valor de IGF-I normal ajustado para la edad, así como una determinación de GH al azar $< 1\mu\text{g/L}$ (33, 39). Además, sería deseable mantener el mismo tipo de ensayo para la determinación de IGF-I y GH durante el seguimiento del paciente (33). Los niveles de IGF-I se correlacionan mejor con las comorbilidades que la supresión de GH con SOG (74, 75), además de que no se ha encontrado una buena correlación de estos resultados con los niveles de IGF-I en el seguimiento de pacientes con tratamiento médico (76)

b) Tratamiento quirúrgico

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección de la acromegalia para la mayoría de los pacientes, estando la craneotomía raramente indicada en la actualidad como acceso quirúrgico en pacientes con acromegalia (33). Es el procedimiento de elección en microadenomas, macroadenomas con síntomas compresivos y macroadenomas no invasivos por ser subsidiarios de curación quirúrgica. También puede ser el tratamiento de elección en macroadenomas invasivos no subsidiarios de curación, para disminuir el volumen de masa tumoral y facilitar la respuesta al tratamiento complementario (38).

Entre los predictores de resultado se encuentran el tamaño del tumor, la extensión extraselar, de seno cavernoso o invasión de la duramadre, los niveles de IGF-I y GH pretratamiento y la experiencia quirúrgica (77, 78). Las mejores tasas de curación descritas para microadenomas y macroadenomas son 80-90% y 40-60% respectivamente, llegando a un 10-20% para macroadenomas invasivos (77-80). Aún así, estas tasas se corresponderían con centros con un neurocirujano experto en hipófisis, teniendo otras tasas de curación en otras series. En el registro belga de la acromegalia, la tasa de curación quirúrgica (definida como IGF normal para la edad y GH <2 g/l) fue de 34% (81). Además, se han descrito tasas de curación tan bajas como 18% (39% microadenomas y 12% macroadenomas) (82). Es posible que otros estudios con tasas de curación bajas no se hayan publicado.

La disminución del tamaño tumoral o la extirpación completa del mismo pueden inducir la curación, produciendo un descenso rápido de los niveles hormonales que detiene la progresión de la enfermedad y mejora las comorbilidades, además de proporcionar tejido para el estudio anátomo-patológico (31, 38, 83-85). En macroadenomas invasivos, que no son subsidiarios de curación quirúrgica como en el caso de invasión del seno cavernoso, la extirpación de tumor puede producir una rápida descompresión de las estructuras adyacentes y del tejido hipofisario normal, preservando la función hipofisaria y facilitando además la respuesta al tratamiento médico o radioterápico posterior (78, 86). Por tanto, aunque no sea posible una resección completa, se sugiere una

reducción quirúrgica de la masa tumoral para mejorar la respuesta al tratamiento médico (33). Además, al obtener tejido tumoral para estudio inmunohistoquímico, ultraestructural y molecular, permite seleccionar el mejor tratamiento médico posterior: el índice de proliferación Ki67 indica mayor o menor agresividad y podría orientar al mejor tratamiento posterior (87). Los tumores que no presentan clínica de exceso de GH pero sí tienen inmunohistoquímica positiva para GH se denominan “clínicamente silentes”, pero pueden presentar un comportamiento agresivo y ser subsidiarios de tratamiento con AASS (88, 89). Los tumores que presentan positividad a prolactina podrían beneficiarse del tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Los tumores escasamente granulados responden peor al tratamiento con AASS que los tumores densamente granulados (44, 90). Por último, el estudio molecular de los distintos subtipos de receptores de somatostatina puede orientar hacia un tratamiento posterior más eficaz (91-93).

Las complicaciones de la cirugía transesfenoidal del adenoma hipofisario pueden ser hemorragia, fístula de líquido cefalorraquídeo, meningitis, alteraciones en el equilibrio del agua y sodio, hipopituitarismo, lesión carotídea y alteraciones visuales, siendo poco frecuentes en el caso de un neurocirujano experto (78, 94, 95).

En una encuesta publicada recientemente sobre el manejo de acromegalia, el tratamiento de elección es el tratamiento quirúrgico en la mayoría de los pacientes. En el caso de los microadenomas, la mayoría de los encuestados (90% en Europa y 94% en USA) optarían por el tratamiento quirúrgico, así como en el caso de los macroadenomas con compromiso visual (92% en Europa y 94% en USA). En el caso de los macroadenomas sin compromiso visual, el porcentaje es menor (81% en USA), siendo más acusado el descenso en los encuestados europeos (45% optarían por cirugía vs 49% optarían por AASS) (96).

En cuanto al beneficio del tratamiento prequirúrgico con AASS, algunos estudios han mostrado que este tratamiento prequirúrgico consigue tasas mayores de curación que en los pacientes no tratados, disminuye la incidencia

de complicaciones o la estancia hospitalaria (97-99); sin embargo, otros estudios no confirman estos hallazgos (100-106). Otro aspecto importante en el que los AASS pueden tener un papel es en la disminución de las complicaciones quirúrgicas relacionadas con la anestesia; el paciente con acromegalia presenta un incremento del riesgo de complicaciones en relación con la anestesia, como intubación orotraqueal difícil por el aumento de partes blandas (107, 108), además de mayor riesgo de complicaciones cardíacas como insuficiencia cardíaca y arritmias (109, 110). En varios estudios se observó que los AASS mejoraron la insuficiencia cardíaca disminuyendo la hipertrofia ventricular y la incidencia de arritmias (110, 111), además de un beneficio sobre el edema tisular de las vías respiratorias facilitando la intubación (112, 113). Por esto, puede ser una opción de tratamiento conveniente antes de la cirugía. De todos modos, sólo hay dos estudios (103, 105) que hayan analizado el impacto del tratamiento prequirúrgico con AASS en las complicaciones relacionadas con la anestesia, y en ninguno de los dos estudios se demostró mejoría (114). En cuanto a la disminución de las complicaciones quirúrgicas, en múltiples estudios tanto retrospectivos como prospectivos, no se han encontrado diferencias significativas entre el grupo que recibió tratamiento prequirúrgico y el grupo control (114). En relación con estancia hospitalaria, en un estudio retrospectivo (99) se detectó diferencia significativa en el grupo de pretratamiento, aunque en un estudio prospectivo no aleatorizado posterior no se confirmó. En la encuesta internacional previamente referida, un 75% de los encuestados emplea el tratamiento prequirúrgico con AASS, con la justificación en el 35% de los casos para reducir las complicaciones de la anestesia, el 24% para obtener control bioquímico previo y en el 10% restante por preferencia del paciente (96). Aunque el tratamiento médico puede estar indicado, son necesarias nuevas evidencias antes de recomendarlo de forma sistemática en todos los pacientes acromegálicos que van a ser sometidos a cirugía (33).

El resultado de la cirugía depende de la experiencia del equipo neuroquirúrgico (115), así como el rango de control bioquímico se correlaciona con la experiencia del neurocirujano; la realización de al menos 50 intervenciones quirúrgicas al año es necesaria para considerar a un neurocirujano como experto (115, 116). La eficacia del tratamiento quirúrgico se correlaciona de forma inversa al tamaño tumoral y a las concentraciones preoperatorias de GH e IGF-I (38). En manos de un neurocirujano experto, la cirugía transesfenoidal puede alcanzar tasas de remisión superiores al 85% en microadenomas y 40-50% de macroadenomas (79, 86, 117). En el caso de los macroadenomas invasores, la tasa de curación desciende a un 10-20% (78). Según los datos publicados hace 10 años del Registro Español de Acromegalia, el 81,2% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, con un porcentaje de curación del 40,3% (definida como GH inferior a 2 µg/l tras SOG, IGF-I normal, o ambos) (42). Es controvertida la influencia del tamaño del tumor hipofisario sobre la curación quirúrgica, aunque en líneas generales se asume que un tumor mayor de 2 cm presenta menor probabilidad de curación quirúrgica. En cuanto a la actividad bioquímica, concentraciones elevadas de GH e IGF-I (GH >30 µg/l) se correlacionan con invasión de seno cavernoso y bajo índice de curación quirúrgica (20-50%) (31). Las tasas de recurrencia a cinco años se estiman entre un 2 y un 8% (78, 79, 86).

En la valoración bioquímica postquirúrgica, hay que tener en cuenta que una disminución precoz en el primer día tras la intervención quirúrgica de GH (inferior a 2 µg/l) se relaciona con remisión a largo plazo (118), aunque se sugiere la determinación de GH e IGF-I a partir de la semana 12 tras la cirugía (33). Un valor normal de IGF-I y un valor indetectable de GH indican remisión quirúrgica, aunque si el valor de GH es detectable pero es inferior a 1 µg/L se asocia con alta probabilidad de remisión quirúrgica. Si el valor de GH es superior a 1 µg/L se puede realizar una SOG para frenación de GH, asumiéndose control de la enfermedad si el valor de GH es inferior a 0,4 µg/L (39). Si el valor de IGF-I persistiese elevado a las 12 semanas deberían repetirse las pruebas en el plazo de otras 12 semanas dada su variabilidad y larga vida media antes de iniciar tratamiento complementario (33, 38, 39). El

caso de valor de IGF-I elevado con valor normal de GH puede reflejar mínima enfermedad residual, siendo aconsejable repetir las pruebas (119).

La RMN postoperatoria debe realizarse también a partir de las 12 semanas de la intervención quirúrgica (120) para valorar la presencia de tumor residual (33). La reintervención podría plantearse en pacientes con restos tumorales accesibles y visibles en la RMN, cuando no se ha conseguido curación tras la primera intervención. En un estudio reciente se reintervinieron 14 pacientes, con un control bioquímico en el 57% de ellos tras la reintervención (121), por lo que puede ser de interés una reintervención en manos de un neurocirujano experto (122).

c) Tratamiento médico

El tratamiento médico de la acromegalia puede indicarse como (38):

- Tratamiento primario en pacientes con importante riesgo quirúrgico, en los tumores con invasión del seno cavernoso, en aquellos tumores que no presenten compresión quiasmática, y en los pacientes que no desean ser intervenidos, siendo de elección los AASS en estos casos (33).
- Tratamiento complementario, con persistencia de la enfermedad tras intervención quirúrgica (fracaso de la cirugía) o durante el periodo en el que el efecto de la radioterapia no es completo.
- Tratamiento prequirúrgico, para mejorar los resultados de la cirugía o las condiciones anestésicas, o en la demora quirúrgica.

En el momento actual existen 3 grupos de fármacos posibles a utilizar: AASS, agonistas dopaminérgicos y antagonistas periféricos de la GH.

Análogos de somatostatina

Los AASS, al igual que la somatostatina endógena, inhiben la secreción de GH. Octreótido y lanreótida, que son los AASS que se emplean en la actualidad, actúan principalmente a través de los receptores subtipo 2 y de menor modo sobre el subtipo 5, pudiendo estar la respuesta condicionada a una mayor o menor presencia de este subtipo de receptores en el tumor (123). Un nuevo AASS, el SOM-230 o pasireótido, presenta una mayor potencia de acción a través de receptores subtipo 5, y con un espectro más amplio sobre subtipos 2, 3 y 1, aunque con un peor efecto sobre el metabolismo hidrocarbonato asociándose con hiperglucemia en hasta un 57% de los sujetos (124, 125).

En un primer momento se empleó octreótido (Sandostatin®) soluble, con administración de 3 ó 4 veces al día, 100 µg/6 u 8 h hasta una dosis máxima de 1.500 µg/día. Como ventajas, el octreótido soluble presenta una acción más rápida, la posibilidad de autoadministración subcutánea y un menor coste, aunque los pacientes prefieren las presentaciones de vida media larga: las formas vehiculadas en microesferas de octreótido LAR (Sandostatin LAR® 10, 20 y 30 mg) y lanreótida autogel (Somatulina autogel® 60, 90 y 120 mg), siendo su frecuencia media de administración de 28 días pero individualizando dosis e intervalo según respuesta terapéutica.

Para valorar la eficacia del tratamiento se determina IGF-I y GH a las 12 semanas previo a la dosis correspondiente, pudiendo entonces variar la dosis. En casos de respuesta eficaz en tratamientos crónicos la dosis puede espaciarse hasta los 42 o 56 días. La utilidad del test de supresión de GH tras SOG es dudosa y probablemente de poca ayuda (76). Con valores muy elevados de GH, las concentraciones de IGF-I alcanzan un nivel máximo, por lo que es esperable una lenta disminución de los niveles de IGF-I a medida que descienda la concentración de GH (126).

Los AASS han demostrado ser eficaces en el control de las concentraciones plasmáticas de GH, además de IGF-I (127) y una mejoría sintomática (47). En los pacientes en los que la cirugía ha fracasado, con octreótido soluble se

consigue una reducción de GH e IGF-I en el 50 a 70% de los pacientes, con normalización de IGF-I en el 30% (128).

Empleados como tratamiento primario, los AASS obtienen un control bioquímico (IGF-I normal para edad y sexo) variable, siendo hasta en un 70% de los pacientes, y con una buena tolerancia en algún estudio (129) aunque en estudios más recientes se encuentra normalización de IGF-I en un 17-35% (124, 130-132). También se ha observado una mayor respuesta de los AASS cuando se combinan con el tratamiento quirúrgico reductor de masa, lo que podría plantearse para pacientes con enfermedad avanzada (133).

Si se emplean como tratamiento adyuvante, los AASS de acción prolongada normalizan los valores de IGF-I en un 67% de los pacientes y un valor normal de GH (inferior a 2,5 µg/l o valor inferior a 1µg/l tras SOG) en un 57% de los pacientes, siendo la respuesta mayor a los 6 meses de tratamiento según un meta-análisis de 44 ensayos (134). Octreótido LAR y lanreótida autogel presentan un perfil similar de eficacia (135).

Un aspecto pendiente por aclarar es el papel de los AASS como tratamiento prequirúrgico, dado que se puede disminuir el volumen de los adenomas hipofisarios secretores de GH (127, 136). Teóricamente, esto podría mejorar la probabilidad de una resección radical. Además, se ha sugerido que el tratamiento con AASS debilita el parénquima tumoral y por lo tanto facilita la resección tumoral (98, 102)

Como factores predictores de mejor respuesta destacan el tamaño tumoral (los tumores más pequeños y menos invasivos), ancianos o mujeres en edad fértil y concentraciones de GH e IGF-I más bajas pretratamiento (137, 138). Además, otros predictores de respuesta son expresión del receptor SST2 (139), tumores densamente granulados (10, 11) y señal de imagen hipointensa en T2 en la RMN, que se correlaciona con este tipo de tumor (44).

Además del efecto antisecretor, los AASS presentan acción antiproliferativa con eficacia en la disminución del tamaño del tumor hipofisario. En una revisión

sistemática de 14 estudios se concluye que muestran una reducción significativa cerca de un 40% de los pacientes, sin diferencia significativa entre la utilización de análogos de acción rápida o los de efecto prolongado, ni tampoco entre los microadenomas y los macroadenomas (136). En un meta-análisis reciente, los AASS reducen en más del 50% del volumen del tumor en un 59% de los pacientes (140).

Aún con sus acciones y efectos beneficiosos, hasta un tercio de los pacientes presenta resistencia a la acción de los AASS, definiéndose como insuficiente respuesta bioquímica, o como fallo en la reducción tumoral superior a un 20%, aunque se podrían definir respuestas parciales (128). En muchas ocasiones esta respuesta está en función del tiempo de tratamiento, así como de la dosis que puede ser inicialmente insuficiente, pudiendo llegar a aumentarse hasta 60 mg de octreótido LAR (141).

Los AASS son bien tolerados en líneas generales. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (142): diarrea malabsortiva, dolor abdominal tipo retortijón, flatulencia, náuseas y, menos frecuentemente, estreñimiento. Con el uso prolongado se producen cálculos biliares en un 5 a 20%, siendo en la mayoría asintomáticos y presentando sólo un 4% de los pacientes con litiasis biliar evidencia bioquímica de colestasis (143) por lo que no se considera necesario un control ecográfico (33). La malabsorción puede alterar la absorción de grasas en algún paciente, así como reducir la de vitamina B12. También favorecen intolerancia a la glucosa y podrían ocasionar o empeorar una diabetes mellitus previa. En estos casos puede disminuirse la dosis si el control de la enfermedad lo permitiese, sustituir por el antagonista de GH u optimizar el control glucémico con los fármacos hipoglucemiantes (144, 145). También pueden ocasionar interacción con otros fármacos que se metabolizan mediante las enzimas del citocromo P450, sobre todo con bajo índice terapéutico (146-148).

Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos se emplean desde hace tiempo en el tratamiento de la acromegalia por su actuación a través de los receptores D-2 de dopamina disminuyendo la hipersecreción de GH, siendo más selectiva la cabergolina (149). Entre sus ventajas destacan la posología oral y su menor coste. Aún así, son menos eficaces que los AASS y no se disponen de mucha información sobre su papel en la disminución del tamaño tumoral (31). Aproximadamente el 30% de los pacientes con cabergolina consiguen control bioquímico (150). Además, parece que la respuesta tumoral a la cabergolina disminuye con el paso del tiempo (151).

El perfil del paciente que puede responder mejor a la cabergolina es aquel con valores ligeramente elevados de GH e IGF-I con un valor inferior al doble del límite superior de normalidad (73), o en asociación con AASS (150). Los valores de prolactina no parecen predecir la respuesta tumoral a la cabergolina (152).

El seguimiento se debe realizar determinando niveles de GH e IGF-I, con controles cada 4-6 semanas si se varía la dosis (31). Las dosis necesarias de cabergolina para la normalización bioquímica suelen ser más elevadas que en el prolactinoma (153). Como efectos adversos destaca la clínica digestiva (náuseas, vómitos y malestar epigástrico), ortostatismo y cefalea (154). Aunque no se ha descrito disfunción valvular cardíaca en pacientes con prolactinomas con dosis menores (155) ni en pacientes con acromegalia (156), se plantea la posibilidad de tener un estudio ecocardiográfico basal, repitiéndolo si la dosis fuese superior a 2 mg/semana (33).

Antagonista del receptor de GH

Pegvisomant es una molécula de GH modificada que actúa como un antagonista selectivo del receptor de GH, sin activación de la señalización intracelular mediada por GH y con el siguiente bloqueo de la producción de IGF-I. Al no tener efecto directo sobre el tumor hipofisario, la hipersecreción de GH persiste durante el tratamiento (157, 158).

Es un fármaco muy eficaz en la reducción de los valores de IGF-I, aunque no posee acción antiproliferativa tumoral y su coste es elevado (38). Frente a placebo y con titulación de dosis, consiguió una reducción de IGF-I en el 60% de los pacientes a las 12 semanas, con una normalización del mismo de hasta un 89% de los casos, además de una reducción de síntomas y signos en función de la dosis (159). De todos modos, en un estudio de seguimiento de 1288 pacientes (ACROSTUDY) pegvisomant controló niveles de IGF-I en un 63% de los pacientes (160), lo que sugiere diferencias en la selección de los participantes, la titulación de la dosis, el cumplimiento del paciente, antecedentes de radiación previa o presencia de efectos adversos (73).

Pegvisomant se administra diariamente vía subcutánea, en dosis de 10, 15 o 20 mg, aunque algunos pacientes pueden llegar a precisar hasta 40 mg/día (159, 161). Se ha demostrado recientemente la eficacia de regímenes de administración semanal o 2 veces a la semana, aunque esta posología se emplea mayoritariamente cuando se asocia a AASS (162, 163).

La monitorización de los valores de IGF-I sirven para valorar la eficacia durante el tratamiento y seguimiento. No se deben monitorizar los valores de GH como marcador de eficacia porque durante el tratamiento con pegvisomant persiste la hipersecreción de GH, además de la posibilidad de interferencia en la detección según el tipo de ensayo (33).

Pegvisomant no ha demostrado efecto deletéreo sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, presentando incluso efecto beneficioso, por lo que podría ser útil en pacientes acromegálicos con diabetes (164, 165).

Está descrito un crecimiento tumoral entre un 3-5% de los pacientes en tratamiento con pegvisomant, aunque no está claro si se debe al efecto de la pérdida de la retroalimentación negativa por los niveles bajos de IGF-I o por la propia evolución tumoral al no poseer efecto antitumoral (166, 167). La duración del tratamiento con AAS y la radioterapia parecen tener efecto sobre el potencial de tratamiento (168). Se sugiere la realización de una RMN a los 6 y a los 12 meses de iniciar tratamiento, y si no ha habido crecimiento, mantener un control radiológico anual. Además, en el caso de que el tumor sea de gran tamaño o esté en contacto con el quiasma óptico o con otras estructuras, se debería valorar evitar el tratamiento en monoterapia con pegvisomant (33).

Como otros efectos adversos, hay que tener en cuenta la lipodistrofia en la zona de inyección, la cual es reversible con la suspensión, reacción cutánea local o dolor (169). Además, en un 2.5% de los pacientes con análisis de transaminasas en el ACROSTUDY antes mencionado (160), se detectó una elevación de las transaminasas que superaba 3 veces el límite superior de la normalidad. Por tanto, se sugiere controlar cada 6 meses el perfil hepático y considerar suspender pegvisomant si los valores de transaminasas superan 3 veces el límite superior de la normalidad (33).

Tratamiento médico combinado

La combinación de los tratamientos médicos puede mejorar la eficacia, reducir efectos adversos relacionados con un medicamento, reducir el número de inyecciones y dosis total del fármaco, e incluso un potencial coste-beneficio además de mejorar el cumplimiento terapéutico a largo plazo (170).

La adición de pegvisomant en una o dos inyecciones semanales a pacientes en tratamiento con AASS sin control bioquímico consiguió normalizar valores de IGF-I en un 95% de los pacientes, con control del tamaño tumoral y mejoría del metabolismo de la glucosa. Pese a esto, puede presentarse una mayor toxicidad hepática (hasta un 27%) con esta asociación medicamentosa (170).

La asociación de cabergolina en pacientes con AASS sin control bioquímico consiguió valores normales de en un 40 % de los pacientes, sin relacionarse esta respuesta con la presencia de secreción mixta de prolactina por parte del tumor ni con inmunohistoquímica positiva a prolactina (171, 172).

La asociación de cabergolina y pegvisomant podría ser útil en algunos pacientes según estudios recientes. En un estudio prospectivo de 24 pacientes con dosis diaria de 0.5 mg de cabergolina se consiguió normalización de IGF-I en el 11% de los pacientes. Al añadir pegvisomant en dosis 10mg/día se normalizaron los valores de IGF-I en un 68%. Al retirar la cabergolina, el porcentaje de control de IGF-I disminuyó al 26% (173). En un estudio retrospectivo con 14 pacientes acromegálicos sin control bioquímico con AASS ni posteriormente con pegvisomant en monoterapia, la adición de cabergolina a pegvisomant consiguió la normalización de los valores de IGF-I en el 28% de los pacientes (174).

d) Radioterapia

La radioterapia está considerada como tratamiento adyuvante en los pacientes con tumor residual tras cirugía y sin tratamiento médico eficaz, bien por mala tolerancia o por nula respuesta. (33). Como ventaja presenta la posibilidad de control bioquímico sin precisar tratamiento médico permanente, aunque el efecto puede llegar a tardar años y por tanto seguir precisando tratamiento médico hasta entonces (175, 176).

La radioterapia convencional puede conseguir una normalización bioquímica hasta en el 60% de los pacientes a los 10-15 años de seguimiento, siendo el tiempo medio de remisión 10 años. Se puede conseguir una reducción del volumen tumoral en el 50% de los pacientes, siendo excepcional la progresión ulterior del tumor (31). Se podría emplear radiocirugía estereotáctica salvo que haya mucha masa tumoral residual o que esté muy cerca del quiasma, ya que aunque la eficacia parece similar, el tiempo de remisión puede ser menor, además de una menor duración de terapia (33).

Para el seguimiento se deben determinar valores de GH e IGF-I, con reducción de progresiva de medicación (33). Pese a que hubo estudios que recomendaban suspender el tratamiento con AASS previo a la radioterapia (177, 178), estudios posteriores no confirmaron estos datos (179).

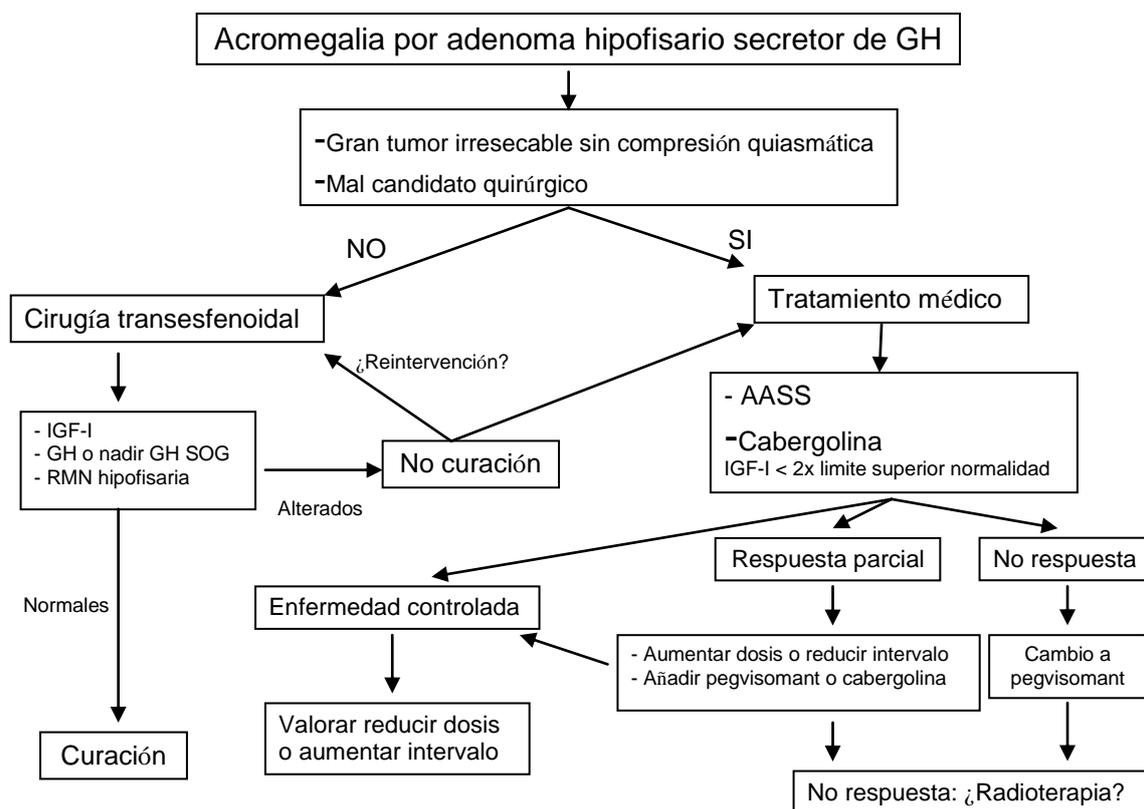
Como complicaciones de la radioterapia, una de las más frecuentes es el hipopituitarismo, que se presenta en más del 50% de los pacientes a los 5-10 años (180), aumentando la prevalencia con el tiempo y siendo la afectación dosis dependiente (181). Por tanto, se recomienda un control anual hormonal para la detección del hipopituitarismo (33).

Otra de las complicaciones que se asocia a la radioterapia convencional es la enfermedad cerebrovascular, que parece tener el riesgo incrementado con su empleo (42, 48). Además, el empleo de la radioterapia convencional también se relaciona con la aparición de tumores secundarios (182), cambios cognitivos (183) y daño en nervios craneales (48).

La radionecrosis se ha detectado tanto en pacientes que recibieron radioterapia convencional o en radiocirugía estereotáctica, si bien en un porcentaje menor y habiendo sido tratados algunos pacientes previamente con radioterapia convencional (184).

En la Figura 2 se presenta un algoritmo terapéutico modificado de Cordido et al (38), Katznelson et al (33) y Giustina et al (73).

Figura 2. Algoritmo terapéutico de la acromegalia de origen hipofisario. Modificado de Cordido et al (38), Katznelson et al (33) y Giustina et al (73).



5.2. Estrategias para resumir la evidencia

Las publicaciones científicas a lo largo de los últimos años han presentado un crecimiento exponencial. A dicho incremento se asocia la variabilidad en la práctica clínica. La variabilidad en la práctica clínica tiene diferentes razones (185-189):

1. Las características de los pacientes
2. Las características de los médicos.
3. Las características del sistema sanitario.
4. La falta de evidencia o conocimiento científico.
5. La falta de accesibilidad las fuentes de evidencia.
6. La información incorrecta, errada o poco precisa.
7. A la realización de prácticas sin contrastar.
8. A la pérdida de actualización científica en la práctica clínica.

Por tanto gestionar correctamente el conocimiento es una necesidad derivada del exceso de información, de la variabilidad en las fuentes de información, del continuo cambio en la evolución del conocimiento y de la escasez de tiempo (190).

Además de la variabilidad el avance en el conocimiento científico muy raramente es producto de un solo estudio o trabajo de investigación sino de la realización de diferentes estudios. Ante esta diversidad y pluralidad surge la necesidad de resumir e integrar estos conocimientos. Las estrategias para resumir la evidencia incluyen: revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y meta-análisis

5.2.1 Revisiones narrativas

Las revisiones narrativas tienen el inconveniente de no siguen una metodología formal de análisis sino que describen posiciones apriorísticas de los autores sobre una materia que resumen muchas veces con opiniones personales y por tanto subjetivas. En la revisión narrativa el experto decide cuales son los resultados más relevantes sobre un tema de interés y destaca sus hallazgos en términos de resultados, incidiendo en menor medida en los aspectos metodológicos

5.2.2 Revisiones sistemáticas

Tiene como objetivo identificar sistemáticamente y evaluar varios estudios del mismo tipo. Estas revisiones son proyectos de investigación en sí mismo. Las revisiones sistemáticas engloban las siguientes ideas: a) son una síntesis exhaustiva de la información de la mejor evidencia disponible b) se realizan preguntas bien definidas y muy concretas c) revisan la información disponible de forma claramente explicitada identificando los estudios que se evalúan críticamente y extrayendo la información de interés (191-193).

Las diferencias entre la revisión narrativa y revisión sistemática (194, 195) se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Diferencias entre la revisión narrativa y revisión sistemática

Característica	Revisión narrativa	Revisión sistemática
Pregunta de investigación	Amplia y poco definida	Clara, concreta, centrada en una cuestión clínica bien definida
Fuentes de información y revisión de la literatura	No especificada. No dirigida a localizar todos los artículos. Alta probabilidad de sesgo	Estrategia de búsqueda sistemática y explícita de todas las fuentes y artículos potencialmente relevantes
Selección de estudios	Generalmente sin criterios de selección. Alta probabilidad de sesgo	Descripción explícita de criterios de selección y aplicada de manera uniforme
Calidad de los estudios	Generalmente no evaluada	Evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios revisados
Síntesis de datos	Resumen subjetivo, generalmente cualitativo, sin un estimador estadístico	Basada en la calidad metodológica de los estudios, a menudo resumida (cuantificada) por medio de un estimador estadístico
Interpretación	A veces basada en la evidencia, pero con frecuencia en los estudios que se han seleccionado subjetivamente y en opiniones personales	Generalmente basada en la evidencia científica, con identificación de las lagunas de conocimiento que persisten

Fuente: Cook et al (194), Bonfill et al (195).

5.2.3 Meta-análisis

a) Concepto de un meta-análisis

Se realiza una síntesis estadística cuantitativa de sus resultados para obtener una estimación combinada de los efectos descritos en los estudios individuales.

Las técnicas de meta-análisis utilizan todos los pasos de la revisión sistemática, pero incluyen además la combinación estadística de los resultados de estudios, con el objetivo de identificar y cuantificar una estimación o un efecto de la intervención en salud del tema que estemos investigando

b) Etapas de un meta-análisis (196-210):

- 1) **Pregunta de investigación.** Como cualquier estudio clínico epidemiológico se requiere concretar y definir claramente la pregunta de investigación que por tanto debe ser medible y cuantificable
- 2) **Cuantificación del efecto.** Se debe aclarar la medida de efecto a evaluar y como medirla. Es decir se debe saber si la respuesta a evaluar es cualitativa y dicotómica como presentar o no un evento o la respuesta a evaluar es un valor cuantitativo continuo
- 3) **Búsqueda bibliográfica.** Se debe exponer la estrategia de búsqueda, las bases de datos consultadas, las palabras clave, el período consultado y aclarar si se utilizó alguna estrategia más como limitaciones de lenguas o de género o de grupos de edad. La calidad del meta-análisis en gran medida depende de la calidad de la búsqueda bibliográfica. Idealmente esta selección debe ser realizada por profesionales expertos en documentación y a su vez realizada por al menos dos observadores dispuestos a concretar sus discrepancias con un tercer evaluador si fuese preciso

4) Criterios de inclusión/exclusión de los estudios. Se deben concretar los criterios para seleccionar los estudios publicados en referencia al tipo de estudio (observacionales, ensayos clínicos aleatorizados..), el efecto a medir y la variable respuesta que cada estudio debe proporcionar

5) Definir las variables a obtener de cada estudio. El análisis estadístico va a requerir la cuantificación de una variable respuesta o efecto que debe ser identificada en los estudios revisados. Además se debe disponer de información del número de casos o pacientes de cada estudio, las características generales de la muestra, los criterios de selección, el proceso de aleatorización si se realizó un ensayo clínico aleatorizado, el tiempo de seguimiento de cada estudio así como la metodología estadística utilizada, de tal forma que se pueda valorar la calidad metodológica del estudio revisado. Idealmente esta información debería ser también revisada por dos evaluadores independientes

6) Calidad de los estudios incluidos. La información previamente descrita permitirá evaluar si la metodología del estudio es adecuada y si la presencia de sesgos puede invalidar o no el contenido del mismo. El tipo de diseño, el grupo comparador, los sesgos de selección, información y confusión deben ser contemplado para poder emitir juicios de valor sobre la validez de los trabajos. La precisión de las estimaciones se puede considerar, así como el poder estadístico del estudio, si se dispone del tamaño muestral de los mismos. Independientemente del análisis individual de cada estudio existe siempre la posibilidad al realizar el meta-análisis de estudiar la sensibilidad, es decir determinar el efecto que tendría en el resultado final del meta-análisis la no inclusión de ese estudio o de cualquier estudio de los incluidos.

7) Heterogeneidad de los estudios.

Una de las pruebas estadísticas más frecuentemente utilizadas para el estudio de la heterogeneidad es prueba Q propuesta por Der Simonian y Laird (203). Las limitaciones de esta prueba fundamentales hacen referencia a su poder estadístico que es muy bajo, dado que además en

la mayoría de los casos los meta-análisis incluyen un número relativamente pequeño de estudios, aumentando así la posibilidad de cometer un error de Tipo II. Por todo ello, el análisis de la heterogeneidad suele llevarse a cabo mediante métodos gráficos como el gráfico de Galbraith (205), con ejemplo en la Figura 5, o el gráfico de L'Abbé (204), con ejemplo en la Figura 6, que permiten inspeccionar visualmente la falta de homogeneidad entre los estudios recopilados.

En caso de que exista heterogeneidad entre los estudios incluidos en la revisión, los investigadores pueden optar simplemente por no realizar el meta-análisis, por obtener una medida agregada del efecto de interés indicando una medida de la variabilidad entre estudios o bien por realizar un análisis por subgrupos homogéneos de ser posible identificar la causa de la heterogeneidad.

8) Combinación de resultados:

El método elegido para combinar los resultados de los diferentes estudios en una medida global del efecto viene determinado por el tipo de respuesta a estudiar (binaria o continua) y, también, por los resultados derivados del análisis de heterogeneidad. En la mayoría de los casos, el estimador del efecto combinado se calcula como una media ponderada de los estimadores de cada estudio, donde los pesos se asignan en base a la precisión de cada trabajo, generalmente el inverso de la varianza de la estimación correspondiente. De esta forma, los estudios con mayor variabilidad (por ejemplo, aquellos con un tamaño muestral más reducido), tienen una contribución menor en el estimador global.

La heterogeneidad entre estudios puede ser tenida en cuenta en estos cálculos utilizando el llamado modelo de efectos aleatorios, o no ser incluida mediante el uso del modelo de efectos fijos (206). La principal diferencia es que con este último se considera que no existe heterogeneidad entre estudios, mientras que con el modelo de efectos

aleatorios se consideran dos posibles fuentes de variabilidad, la variabilidad intra-estudio y la variabilidad inter-estudios, que se incorporan al estimador combinado a través de los pesos correspondientes. No obstante, debe tenerse en cuenta que cuando existe una gran heterogeneidad entre estudios el meta-análisis, aún bajo la suposición de efectos aleatorios, no es apropiado y lo que procede es identificar las fuentes de variabilidad y realizar un análisis por subgrupos. Finalmente, los resultados obtenidos suelen representarse típicamente en una gráfica que muestra las estimaciones del efecto individuales de cada estudio, además del valor global obtenido al combinar todos los resultados y su correspondiente intervalo de confianza (ver ejemplo en Figura 7).

9) Sesgo de publicación: En un meta-análisis entre los métodos disponibles para valorar el sesgo de publicación disponemos del gráfico en embudo o funnel plot (207) (ver ejemplo en figura 9) es quizá el más utilizado, en el que se representa el tamaño muestral de cada trabajo frente al tamaño del efecto detectado.

Lo normal sería que todos los estudios detectasen un efecto de magnitud similar, en torno a una línea horizontal, con mayor dispersión cuanto menor fuese el tamaño muestral. De esta forma, los puntos tenderían a distribuirse en forma de un embudo invertido. Si, por el contrario, existiese un sesgo de publicación, de los estudios de menor tamaño muestral solo se publicarían aquellos que encontrasen diferencias significativas entre los grupos, de forma que la nube de puntos aparecería deformada en uno de sus extremos. Existen otras técnicas estadísticas como la prueba de Begg (208) o de Egger (207), con ejemplo en la Figura 10, implementadas en la mayoría de los programas para la realización de metaanálisis, que permiten evaluar de una manera más objetiva la existencia de un posible sesgo de publicación.

10) Análisis de sensibilidad: El análisis de sensibilidad permite determinar la influencia individual de cada estudio al resultado global del meta-análisis y, por lo tanto, determinar si los resultados pueden verse afectados por estudios con escasa calidad metodológica, trabajos no publicados o que no cumplan estrictamente los criterios de selección. Es decir el estudio de sensibilidad permite replicar el meta-análisis quitando en cada paso uno de los estudios incluidos, para ver si se obtienen o no resultados similares de forma global. Se puede ver un ejemplo gráfico en la Figura 11.

11) Presentación de resultados

Los resultados del meta-análisis se presentan en una gráfica (“forest plot”) que muestra el efecto estimado en cada estudio y el valor obtenido combinando los resultados de todas las investigaciones, con sus intervalos de confianza. Se puede ver como ejemplo la Figura 7.

Limitaciones metodológicas del meta-análisis

- Los sesgos de publicación y selección de los estudios
- La calidad de los diferentes estudios es variable y diferente
- La interpretación del meta-análisis en caso de heterogeneidad es controvertida

Esta variabilidad y heterogeneidad no solo es inherente al meta-análisis sino a cualquier estudio multicéntrico donde hay observadores diferentes, pacientes diferentes, con diferentes grado de afectación y de comorbilidad, intervenciones diferentes e incluso medición de efectos diferentes o no exactamente iguales.

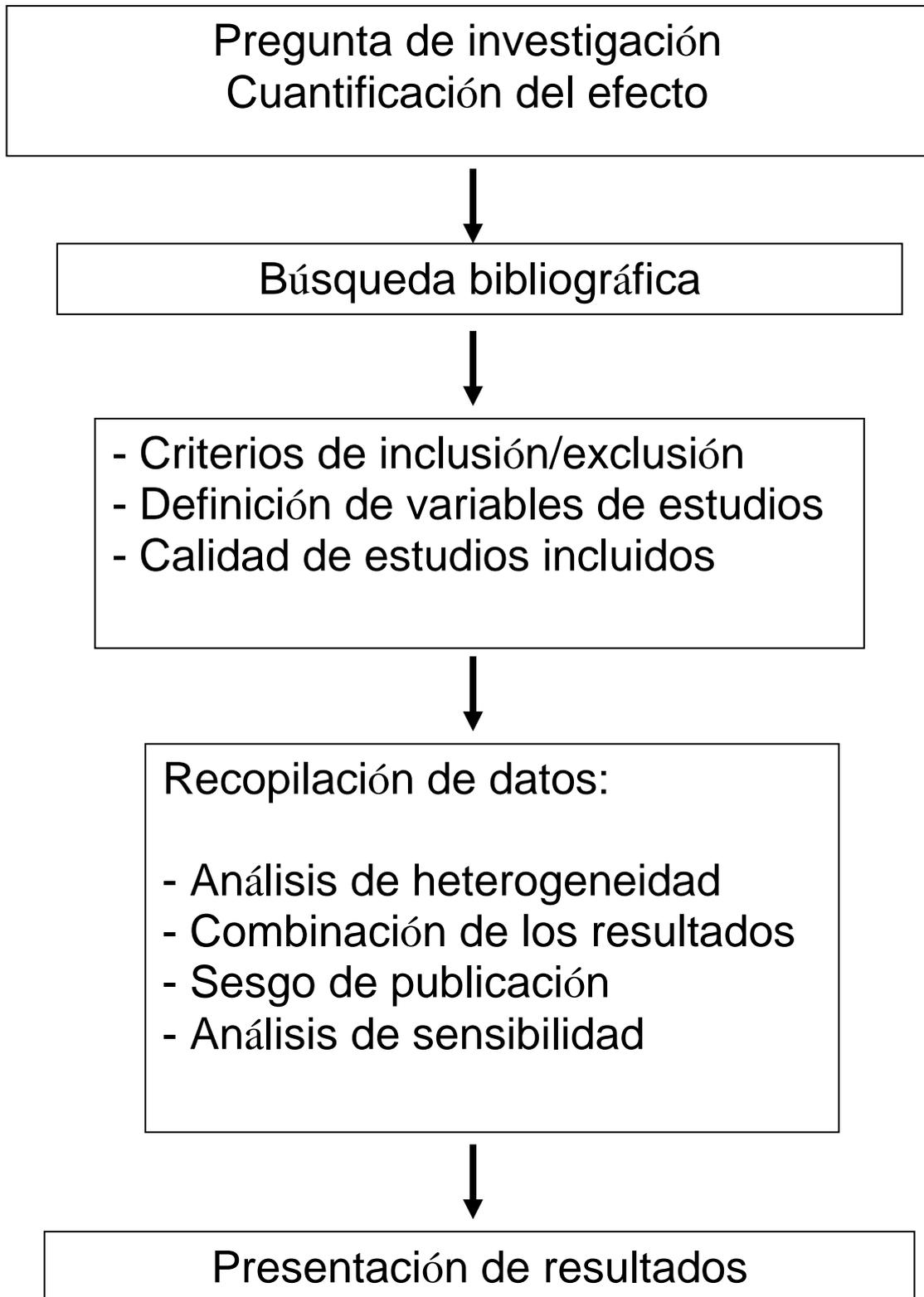
El sesgo de publicación es otra realidad ya que estudios sin hallazgos significativos muchas veces no se publican o tardan más en publicarse (211, 212). La doble publicación también podría producir una sobrestimación o infraestimación del efecto sino se tiene en cuenta (213-215). Algunos autores señalaron en el pasado que un 17% de los resultados de ensayos clínicos aleatorizados y un 28% de datos de pacientes de pacientes estaban duplicados. Ensayos con grandes efectos tenían más probabilidad de estar duplicados (216)

El idioma de la publicación también fue señalado como fuente de sesgo de publicación (217). Aunque otros autores señalaron que no se encontró evidencia que la restricción de la lengua en el meta-análisis condujese a estimaciones sesgadas sobre la eficacia de las intervenciones (218, 219)

Independientemente de los sesgos y limitaciones que cualquier procedimiento dispone, el meta-análisis cuantifica y sintetiza la evidencia de forma precisa y clara permitiendo al lector objetivar la variabilidad y la incertidumbre que rodea a la pregunta objeto de estudio

La Figura 3 esquematiza las fases necesarias para la elaboración de un meta-análisis.

Figura 3. Etapas de un meta-análisis



6. Justificación del estudio:

- A pesar de que la prevalencia de la acromegalia es baja, la mortalidad y morbilidad asociadas a la enfermedad son elevadas.
- Aceptando que la cirugía es la primera línea de tratamiento y aunque se han elaborado varios estudios, el papel del tratamiento médico de la acromegalia aún no está claro, sobre todo el papel del tratamiento médico prequirúrgico.
- Los resultados de curación del tratamiento quirúrgico de la acromegalia son variables según los estudios publicados de los distintos centros.
- Existe variabilidad en la práctica clínica. Por tanto, es importante disponer de un protocolo estandarizado de tratamiento para su manejo.
- Los estudios de tratamiento prequirúrgico con AASS hasta el momento presentan distintas tasas de curación, comunicando tanto efecto beneficioso como diferencias no significativas.
- Pese a que hay varias revisiones sobre el tratamiento prequirúrgico con AASS, no se ha realizado hasta la fecha un meta-análisis para detectar y evaluar la mejor evidencia posible.

7. Hipótesis

Ho: El tratamiento prequirúrgico con AASS no mejora los resultados quirúrgicos de la acromegalia.

Ha: El tratamiento prequirúrgico con AASS mejora los resultados quirúrgicos de la acromegalia.

8. Objetivo

El objetivo de este trabajo, es realizar un meta-análisis de todos los estudios publicados sobre el tratamiento prequirúrgico con AASS en pacientes con acromegalia de origen hipofisario, para conocer si el tratamiento prequirúrgico con AASS mejora el resultado quirúrgico de la acromegalia.

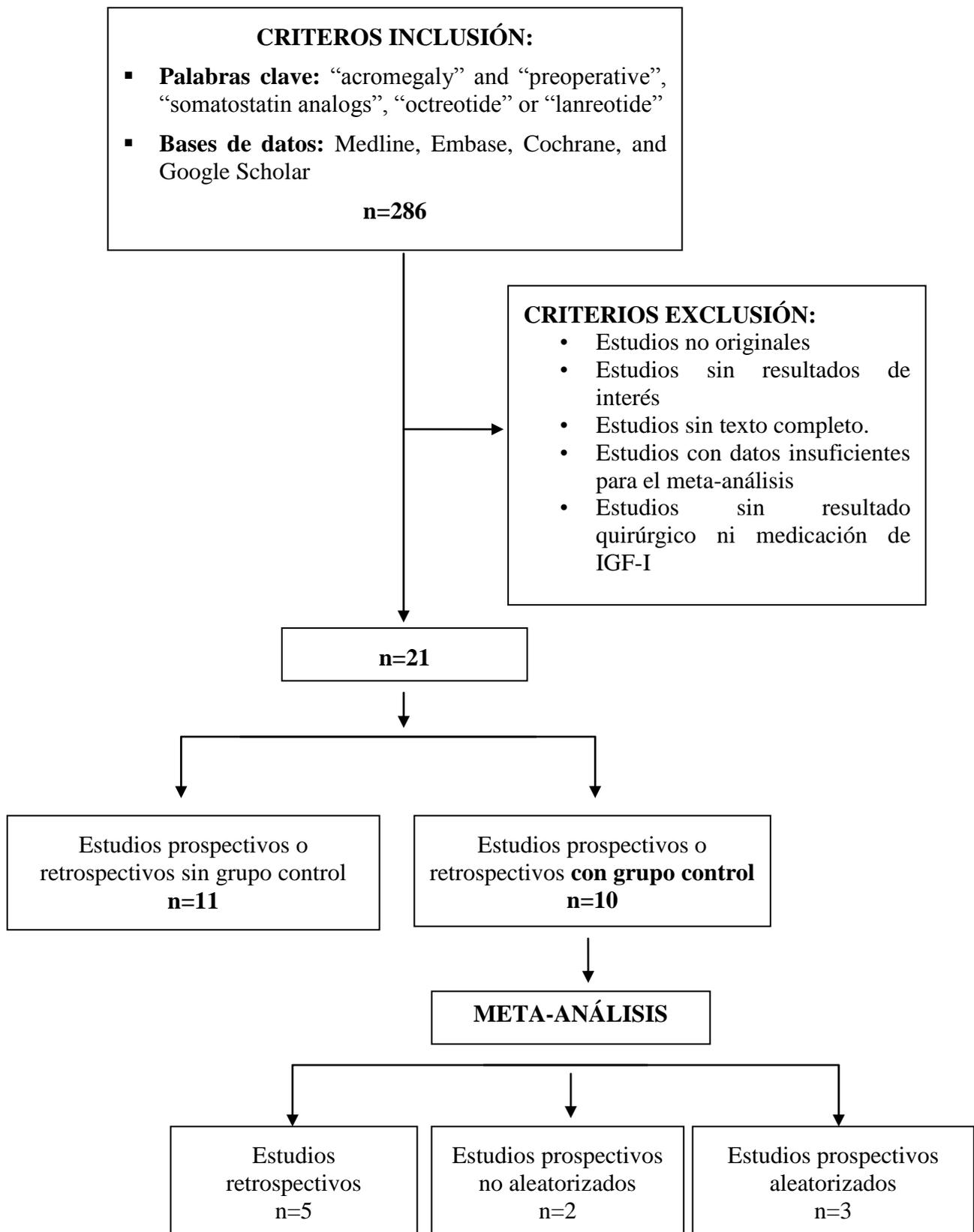
9. Material y métodos

9.1 Estrategia de búsqueda bibliográfica:

Se realizó una revisión sistemática de todos los estudios sobre el tratamiento prequirúrgico de la acromegalia con AASS hasta Diciembre de 2011 (palabras clave: acromegaly AND preoperative AND somatostatin analogs AND (octreotide OR lanreotide). La estrategia de búsqueda no se restringió. Se incluyeron estudios que investigaban el efecto del tratamiento prequirúrgico con AASS en las tasas de curación postquirúrgica, buscando en las bases de datos electrónicas Medline, Embase, Cochrane y Google Scholar. Con el objetivo de identificar otros posibles candidatos, se revisó la lista de referencia de los estudios previamente elegidos, revisiones narrativas y revisiones sistemáticas. En el caso en el que existían varias publicaciones originadas por el mismo estudio, se incluyó el artículo que tuviese más información. Se identificaron 286 estudios, excluyendo posteriormente aquellos que no eran originales, los que no aportaban resultados de interés, aquellos de los que no se pudo obtener el texto completo, y estudios con datos insuficientes para el meta-análisis. También se excluyeron los estudios que no aportaban el resultado quirúrgico o la determinación de IGF-I. Se identificaron veintiún estudios: once estudios prospectivos o retrospectivos sin grupo control (220-230), cinco estudios retrospectivos con un grupo control (97-99, 102, 103), dos estudios prospectivos no aleatorizados con grupo control (100, 101) y tres ensayos prospectivos controlados aleatorizados (104-106).

Se muestra un esquema de la estrategia de identificación de estudios en la Figura 4. Se excluyeron los estudios sin grupo control, siendo finalmente seleccionados diez estudios.

Figura 4. Estrategia de identificación de estudios



9.2 Identificación de artículos

Se identificaron 286 estudios.

9.3 Criterios de inclusión:

a) Estudios sobre el efecto del tratamiento prequirúrgico de la acromegalia con AASS en las tasas de curación postquirúrgica hasta Diciembre de 2011, sin restricciones de idioma, período o tipo de estudio.

b) Bases de datos electrónicas:

Medline: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Embase: <http://www.embase.com>

Cochrane: <http://www.cochranelibrary.com/>

Google Scholar: <https://scholar.google.es/>

c) Palabras clave: “acromegaly”, “preoperative”, “somatostatin analogs”, “octreotide OR lanreotide”

9.4 Criterios de exclusión:

a) Estudios no originales

b) Estudios que no aporten resultados de interés

c) Estudios de los que no se pueda obtener el texto completo

d) Estudios con datos insuficientes para el meta-análisis.

e) Estudios que no aporten el resultado quirúrgico

f) Estudios que no aporten la determinación de IGF-I.

g) Estudios sin grupo control

9.5 Variables a estudiar

Se recogieron las siguientes variables:

- Edad media de los pacientes incluidos
- Distribución por sexo
- Número de pacientes incluidos
- Criterio de curación bioquímica postquirúrgica según la definición en cada estudio (IGF-I, GH y GH tras SOG)
- Tipo y dosis de análogo de somatostatina
- Duración del tratamiento médico prequirúrgico
- Tiempo de evaluación postquirúrgica
- Tamaño del adenoma (micro o macroadenoma)
- Complicaciones postquirúrgicas
- Efecto del tratamiento en el tamaño tumoral

9.6 Variables respuesta:

El principal resultado de interés fue la tasa en porcentaje de curación bioquímica postquirúrgica.

9.7 Extracción de datos:

La extracción de datos de los estudios fue realizada por dos observadores independientes (Fernando Cordido Carballido y Francisco Pita Gutiérrez). Las discrepancias se resolvieron mediante por consenso de los observadores.

9.8 Valoración de los estudios incluidos

Se presentan según el año de publicación. Además, los 3 últimos estudios son lo que formar el grupo de los 3 estudios prospectivos controlados aleatorizados

Estudios controlados no aleatorizados

- Estudio 1 (1996): *Presurgical Octreotide: treatment in acromegaly*. Autor: Stevenaert et al. Publicado en 1996 en *Metabolism* (98). Se trata de un estudio retrospectivo de 172 pacientes con micro y macroadenomas hipofisarios secretores de GH. El grupo de grupo de tratamiento prequirúrgico era de 64 pacientes, habiendo 108 pacientes en el grupo control. La edad media era de 42.5 años, con un 54% de mujeres. Se administró octreótido de acción corta a una dosis de 100µg/ 8 horas antes de la intervención quirúrgica, durante un periodo de 3 a 6 semanas en 14 pacientes, de 3 a 9 meses en 41 pacientes y de 13 a 39 meses en 9 pacientes. El criterio de curación quirúrgica se definió como niveles de GH < 2 µg/L, nadir de GH tras SOG < 1 µg/L y valores de IGF-I dentro de límites normales. El periodo de valoración postquirúrgica fue superior a las 24 semanas. La tasa de curación en los tratados fue del 71.9%, y en los no tratados de 46.3%, con una OR 2.96 con 95% IC (1.52-5.75)

- Estudio 2 (1997): *Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly*. Autor: Colao et al. Publicado en *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* en 1997 (99). Se trata de un estudio retrospectivo de 59 pacientes con micro y macroadenomas hipofisarios secretores de GH. El grupo de tratamiento estaba compuesto por 22 pacientes, habiendo 37 pacientes en el grupo control. La edad media era de 40.6 años, con un 54% de mujeres. Se administró octreótido de acción corta a una dosis de 100µg/ 8 horas antes de la intervención quirúrgica, durante un periodo de 12 a 24 semanas. El criterio de curación quirúrgica se definió como nadir de GH tras SOG < 2 µg/L y valores de IGF-I dentro de límites normales. El periodo de valoración postquirúrgica fue

desde las semanas 1ª y 2ª tras cirugía hasta las 48 semanas. La tasa de curación en tratados fue de 54.5% y en no tratados de 29.7%, con una OR 2.84 e IC 95% (0.95-8.49).

- Estudio 3 (1999): *Does octreotide treatment improve the surgical results of macro-adenomas in acromegaly? A randomized study*. Autor: Kristof et al. Publicado en 1999 en Acta Neurochirurgica (100). Se trata de un estudio prospectivo no aleatorizado (los pacientes decidieron si querían recibir el tratamiento) de 24 pacientes con macroadenoma hipofisario secretor de GH, de los que 11 recibieron el tratamiento prequirúrgico con AASS. La edad media era 43 años, con un 42% de mujeres. Recibieron octreótido de acción corta, 100 µg/8h durante un periodo de 16.5±10 semanas. El criterio de curación se definió según niveles normales de IGF I y nadir de GH tras SOG < 1 µg/L, evaluándose a las 12 semanas de la intervención quirúrgica. La tasa de curación en tratados fue 54.5% y en no tratados 69.2%, con una OR 0.53 e IC 95% (0.10-2.84).

- Estudio 4 (1999): *Direct postoperative and follow-up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octreotide compared to those in untreated matched controls*. Autor: Biermasz et al. Publicado en 1999 en Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (101). Es un estudio prospectivo no aleatorizado (los pacientes accedieron a recibir el tratamiento) en el que se analizaron los resultados en 38 pacientes, con 19 en el grupo del tratamiento prequirúrgico de micro y macroadenomas hipofisarios productores de GH. La edad media era 43.5 años, y un 42% mujeres. Recibieron octreótido 100 µg/8h durante 5.8 ± 0.8 semanas. El criterio de curación se definió como valor normal de IGF I, nadir GH tras SOG <1 µg/L y GH <5 µg/L, evaluándose a más de 24 semanas de la intervención quirúrgica. La tasa de curación en tratados fue 68.4% y en no tratados 78.9%, con una OR 0.58 e IC 95% (0.13-2.51).

- Estudio 5 (2001): *Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre*. Autor: Abe et al. Publicado en 2001 en *European Journal of Endocrinology* (102) Es un estudio retrospectivo en el que se analizaron los resultados en 147 pacientes, con 90 pacientes en el grupo del tratamiento prequirúrgico de micro y macroadenomas hipofisarios productores de GH, con 57 pacientes en el grupo control. La edad media era 46.9 años, y un 49% mujeres. Recibieron octreótido 100 µg/8h durante un periodo de 36 ± 5.6 semanas. El criterio de curación se definió como valor normal de IGF I y GH <2.5 µg/L, evaluándose a más de 24 semanas de la intervención quirúrgica. La tasa de curación en tratados fue 68.9% y en no tratados 77.2%, con una OR 0.65 e IC 95% (0.31-1.40)

- Estudio 6 (2005): *Presurgical octreotide treatment in acromegaly: no improvement of final growth hormone (GH) concentration and pituitary function. A long-term case-control study*. Autor: Plockinger et al. Publicado en 2005 en *Acta Neurochirurgica* (97). Se trata de un estudio retrospectivo de 44 pacientes con macroadenomas hipofisarios secretores de GH. El grupo de tratamiento estaba compuesto por 24 pacientes, habiendo 20 pacientes en el grupo control. La edad media era de 45.5 años, con un 50% de mujeres. Se administró octreótido de acción corta a una dosis de 100µg/ 8 horas antes de la intervención quirúrgica, durante un periodo de al menos 12 a 24 semanas. El criterio de curación quirúrgica se definió como nadir de GH tras SOG < 1 µg/L y valores de IGF-I dentro de límites normales. El periodo de valoración postquirúrgica fue durante más de 24 semanas tras cirugía. La tasa de curación en tratados fue de 83.3% y en no tratados de 70.0%, con una OR 2.14 e IC 95% (0.51-9.02).

- Estudio 7 (2006): *Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates*. Autor: Losa et al. Publicado en 2006 en *Journal of Neurosurgery* (103). Se trata de un estudio retrospectivo de 286 pacientes con micro y macroadenomas hipofisarios

secretores de GH. El grupo de grupo de tratamiento prequirúrgico era de 143 pacientes, habiendo 143 pacientes en el grupo control. La edad media era de 44.5 años, con un 53% de mujeres. Se administraron varios tipos de AASS (octreótido de acción corta, octreótido LAR y lanreótida) durante un periodo de al menos 12 semanas. El criterio de curación quirúrgica se definió como nadir de GH tras SOG < 1 µg/L y valores de IGF-I dentro de límites normales. El periodo de valoración postquirúrgica fue entre las 16 y 24 semanas. La tasa de curación en los tratados fue del 56.6% y en los no tratados de 63.6%, con una OR 0.75 con 95% IC (0.46-1.20).

Estudios prospectivos controlados aleatorizados

-Estudio 8 (2008): *Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial.* Autor: Carlsen et al. Publicado en 2008 en Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (104). Se trata de un estudio prospectivo aleatorizado de 61 pacientes con el diagnóstico de micro o macroadenoma hipofisario secretor de GH, de los que 31 recibieron el tratamiento prequirúrgico con AASS (octreótido LAR 20 mg/28 días durante 24 semanas). La edad media eran 47.5 años, con un 50% de mujeres. El criterio de curación se definió según niveles normales de IGF-I, evaluándose a las 12 semanas de la intervención quirúrgica. La tasa de curación en tratados fue 45.2% y en no tratados 23.3%, con una OR 2.71 e IC 95% (0.90-8.15).

- Estudio 9 (2010): *Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial.* Autor: Mao et al. Publicado en 2010 en European Journal of Endocrinology (105). Se trata de un estudio prospectivo aleatorizado de 98 pacientes con macroadenoma hipofisario secretor de GH, de los que 49 recibieron el tratamiento prequirúrgico con AASS (lanreótida SL

30 mg/14 días durante 12 semanas). La edad media eran 46.2 años, con un 40% de mujeres. El criterio de curación se definió según niveles normales de IGF-I, evaluándose a las 16 semanas de la intervención quirúrgica. La tasa de curación en tratados fue 49.0% y en no tratados 18.4%, con una OR 4.27 e IC 95% (1.71-10.65).

- Estudio 10 (2010): *Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study*. Autor: Shen et al. Publicado en 2010 en Endocrine Journal (106). Se trata de un estudio prospectivo aleatorizado de 39 pacientes con el diagnóstico de macroadenoma hipofisario secretor de GH, de los que 19 recibieron el tratamiento prequirúrgico con AASS (octreótido LAR 20 mg/28 días durante 12 semanas). La edad media eran 41.7 años, con un 54% de mujeres. El criterio de curación se definió según niveles normales de IGF-I y nadir de GH tras SOG < 1 µg/L, evaluándose durante más de 24 semanas de la intervención quirúrgica. La tasa de curación en tratados fue 31.6% y en no tratados 10%, con una OR 4.15 e IC 95% (0.72-23.95).

9.9 Análisis estadístico:

La variable respuesta de interés es la tasa de curación bioquímica. El OR se utilizó como medida de asociación con la estimación de su 95% IC. El estudio de la heterogeneidad se calculó utilizando las gráficas de Galbraith and L'Abbé, y el estadístico Q de DerSimonian y Laird. El meta-análisis se realizó con un modelo de efectos aleatorios debido a la heterogeneidad clínica. La posibilidad de sesgo de publicación se estudió realizando el gráfico de embudo valorando su asimetría mediante el test de Begg's y Egger's d y se consideró que existía sesgo de publicación si el valor de la $p < 0.05$.

El estudio de la sensibilidad se llevó a cabo evaluando la influencia de la ausencia de cada estudio sobre la medida global de asociación. Se realizó a su vez un meta-análisis de los tres ensayos clínicos aleatorizados prospectivos. Los datos se analizaron con el programa EPIDAT 3.1 software (Xunta de Galicia/PHO, A Coruña, Galicia, España, 2006). Todos los valores de p son de planteamientos bilaterales, considerándose significativos valores de $p < 0.05$

10. Resultados

El meta-análisis se realizó inicialmente empleando todos los estudios con grupo control (n=10) y luego con los ensayos prospectivos controlados aleatorizados (n=3).

10.1 Análisis de todos los estudios con grupo control (n=10)

10.1.1 Descripción de los estudios

Las características de los estudios retrospectivos o prospectivos con grupo control (n=10) aparecen en la Tabla 2. Los pacientes de los estudios eran de mediana edad, con un rango de edad media de 40.6-47.5 años y con un rango de porcentaje de mujeres de 40-54%. El número de pacientes en cada estudio variaba desde 24 pacientes en el estudio de Kristof et al (100) a 286 pacientes en el estudio de Losa et al (103).

El tipo de AASS empleado en la mayoría de los estudios fue ocreótido de corta acción. En los estudios más recientes – estudio de Shen et al (106) y estudio de Carlsen et al (104)- se empleó octreotido LAR, 20 mg im cada 28 días durante 3 meses y 20 mg im cada 28 días durante 6 meses, respectivamente. En el estudio de Losa et al (103) se emplearon varios AASS, y en el estudio de Mao et al (105) se empleó lanreotida de acción prolongada, empezando con 30 mg/2 semanas im e incrementando a 30 mg/semana im en la semana 8 si el valor medio de GH era >2.5 µg/l en la curva diaria de GH (9 muestras extraídas cada 30 minutos). La duración del tratamiento prequirúrgico fue variable con un rango medio de 5.8 a 36 semanas. El intervalo de evaluación postquirúrgica varió de 1 semana (con AASS de corta acción) a más de 24 semanas. Se

Tabla 2. Resumen de características de los diez estudios con grupo control

Primer autor (Año)	Diseño del estudio	Nº de pacientes: tratados/no tratados	Edad media (años)	Porcentaje de mujeres (%)	Tipo de AASS, dosis y duración de tratamiento (semanas)	Criterio de tasa de curación	Momento de valoración postquirúrgica (semanas)	Debilidades del estudio
Stevenaert (1996)	Retrospectivo	64/108	42.5	54	Octreotido 100 µg/8h (3-16)	IGF I SOG<1 GH<2	>24	Retrospectivo, AASS acción corta
Colao (1997)	Retrospectivo	22/37	40.6	54	Octreotido 100 µg/8h (12-24)	IGF I SOG<2	1-2/48	Retrospectivo, AASS acción corta
Kristof (1999)	Prospectivo	11/13	43.0	42	Octreotido 100 µg/8h (16.5±10)	IGF I SOG<1	12	No aleatorizado, grupo pequeño, AASS acción corta
Biersmaz (1999)	Prospectivo	19/19	43.5	42	Octreotido 100 µg/8h (5.8±0.8)	IGF I SOG<1 GH<5	>24	No aleatorizado (elección del paciente), IGF-I mayor en tratados
Abe (2001)	Retrospectivo	90/57	46.9	49	Octreotido 100 µg/8h (36±5.6)	IGF I GH < 2.5	>24	Retrospectivo, AASS acción corta
Plockinger (2005)	Retrospectivo	24/20	45.5	50	Octreotido 100 µg/8h (12-24)	IGF I SOG<1	>24	Retrospectivo, AASS acción corta
Losa (2006)	Retrospectivo	143/143	44.5	53	Varios AASS (>12)	IGF I SOG<1	16-24	Retrospectivo
Carlsen (2008)	Prospectivo	31/30	47.5	50	Octreotido LAR 20 mg/28 días (24)	IGF I	12	
Mao (2010)	Prospectivo	49/49	46.2	40	Lanreotide SL 30 mg/14 días (12)	IGF I	16	
Shen (2010)	Prospective	19/20	41.7	54	Octreotide LAR 20 mg/28 días (12)	IGF I SOG<1	>24	

identificaron varios problemas metodológicos: cinco de los estudios fueron retrospectivos (97-99, 102, 103), con octreótido de acción corta. El estudio realizado por Biersmaz et al (101) fue un estudio no aleatorizado prospectivo con una muestra de menor tamaño. Además, el AASS empleado era de corta acción y los valores pretratamiento de IGF-I de actuación fueron mayores en el grupo tratado que en el grupo control.

Las diferencias en las tasas de curación entre los grupos de tratamiento en los estudios incluidos se detallan en la Tabla 3. La tasa de curación fue mayor en el grupo de tratamiento en los estudios por Stevenaert et al (98), Colao et al (99), Plöckinger et al (97), Carlsen et al (104), Mao et al (105) y Shen et al (106). Se detectó un efecto estadísticamente significativo en los estudios de Stevenaert et al (98) y Mao et al (105).

Tabla 3. Descripción de los estudios incluidos en el meta-análisis con la tasa de curación

Autor (año)	Nº. tratados/ no tratados	% curados entre tratados	% curados entre no tratados	Diferencia	OR	95% IC
Stevenaert (1996)	64/108	71.9%	46.3%	25.6%	2.96	1.52-5.75
Colao (1997)	22/37	54.5%	29.7%	24.8%	2.84	0.95-8.49
Kristof (1999)	11/13	54.5%	69.2%	-14.7%	0.53	0.10-2.84
Biersmaz (1999)	19/19	68.4%	78.9%	-10.5%	0.58	0.13-2.51
Abe (2001)	90/57	68.9%	77.2%	-8.3%	0.65	0.31-1.40
Plockinger (2005)	24/20	83.3%	70.0%	13.3%	2.14	0.51-9.02
Losa (2006)	143/143	56.6%	63.6%	-7.0%	0.75	0.46-1.20
Ensayos clínicos aleatorizados						
Carlsen (2008)	31/30	45.2%	23.3%	21.8%	2.71	0.90-8.15
Mao (2010)	49/49	49.0%	18.4%	30.6%	4.27	1.71-10.65
Shen (2010)	19/20	31.6%	10%	21.6%	4.15	0.72-23.95

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza

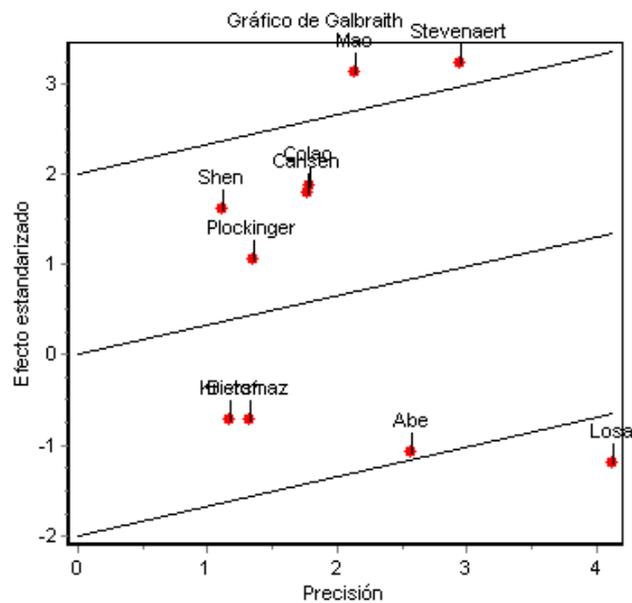
10.1.2. Análisis de la heterogeneidad

El estudio de la heterogeneidad se calculó utilizando el estadístico Q de DerSimonian y Laird, las gráficas de Galbraith (Figura 5) y L'Abbé (Figura 6).

El estadístico Q resultó $Q = 28,6282$, con $p = 0,0007$, confirmando la hipótesis de heterogeneidad.

El análisis del gráfico de Galbraith aportó un resultado similar

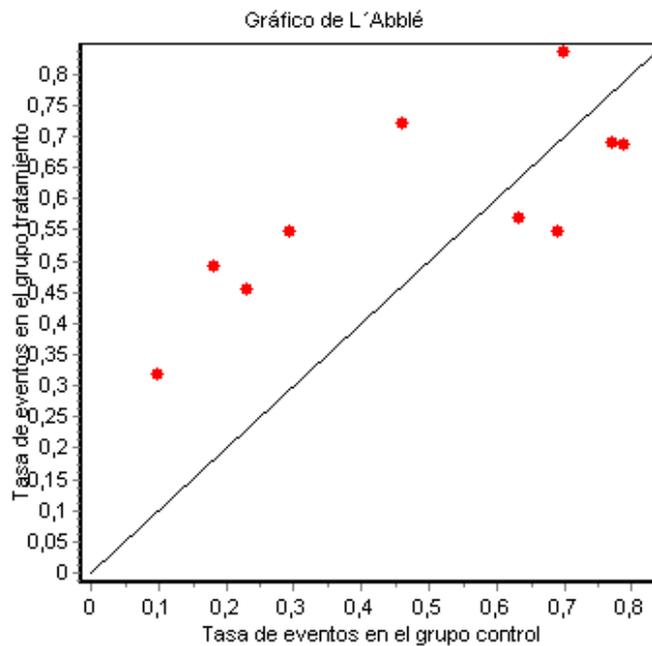
Figura 5. Gráfico de Galbraith (heterogeneidad de los 10 estudios)



Los estudios de Mao et al (105), Stevenaert et al (98) y Losa et al (103) son los que más contribuyen a la heterogeneidad, además de poder establecer dos subgrupos al dividir por el efecto estandarizado 0: un grupo estaría formado por los estudios de Abe et al (102), Losa et al (103), Kristof et al (100) y Biermasz et al (101) y el otro por los estudios de Mao et al (105), Stevenaert et al (98), Colao et al (99), Carlsen et al (104), Shen et al (106) y Plockinger et al (97).

Al analizar el gráfico de L'Abblé (Figura 6) también se confirma la heterogeneidad, ya que las tasas de eventos en grupo de tratamiento frente a control se representan a ambos lados de la diagonal sin alcanzarla en ninguno de los estudios

Figura 6. Gráfico de L'Abblé (heterogeneidad de los 10 estudios)



10.1.3. Combinación de resultados

El Forest plot (Figura 7) muestra el efecto del pretratamiento con AASS sobre la tasa de curación bioquímica en los 10 estudios con grupo control. El tratamiento muestra un efecto significativo en el límite de la significación estadística, con una OR agrupada para la curación bioquímica de 1,62 (IC 95%, 0,93-2,82). El gráfico de meta-análisis acumulado (figura 8) muestra la variación según el acúmulo de los estudios ordenados cronológicamente.

Figura 7. Forest plot. Efecto del pretratamiento con AASS sobre la tasa de curación bioquímica en los 10 estudios con grupo control

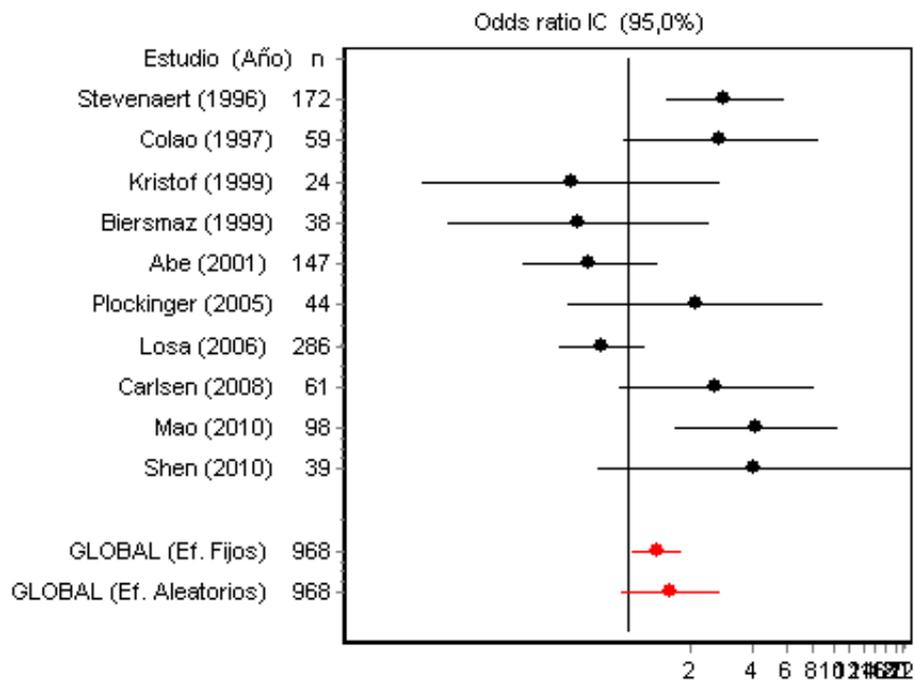
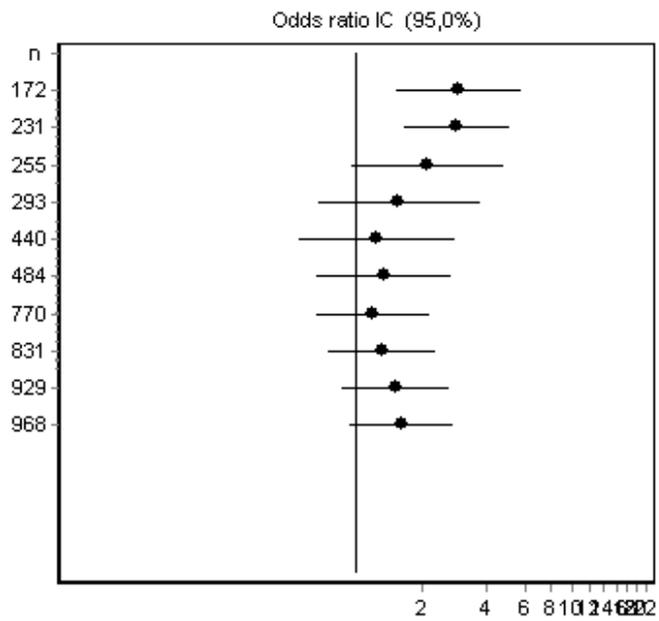


Figura 8. Meta-análisis acumulado



10.1.4 Análisis del sesgo de publicación

No se detectó asimetría ni efectos pequeño-estudio, y los tests de Egger y de Begg no fueron estadísticamente significativos ($P > 0,05$). Se examinó el gráfico en embudo (Figura 9) y el gráfico de Egger (Figura 10) para detectar sesgo de publicación.

Figura 9. Gráfico de embudo

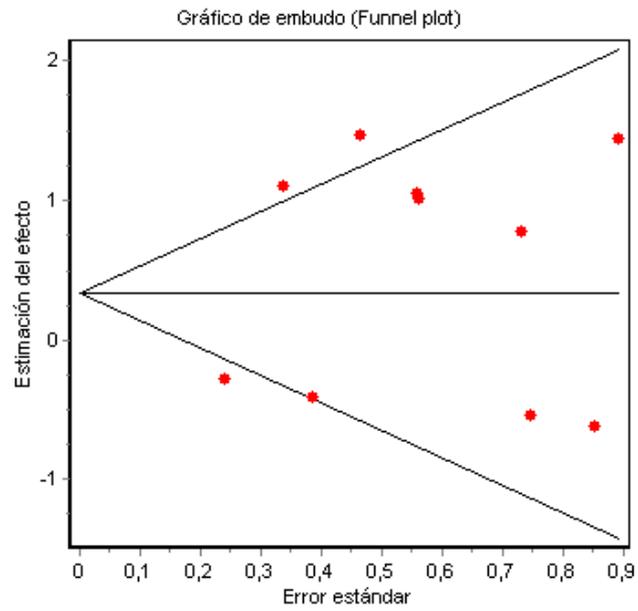
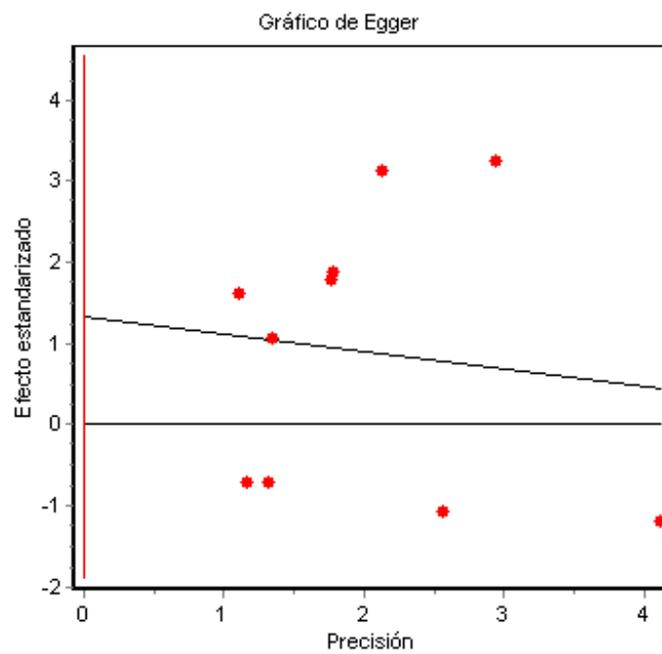


Figura 10. Gráfico de Egger



10.1.5 Análisis de sensibilidad

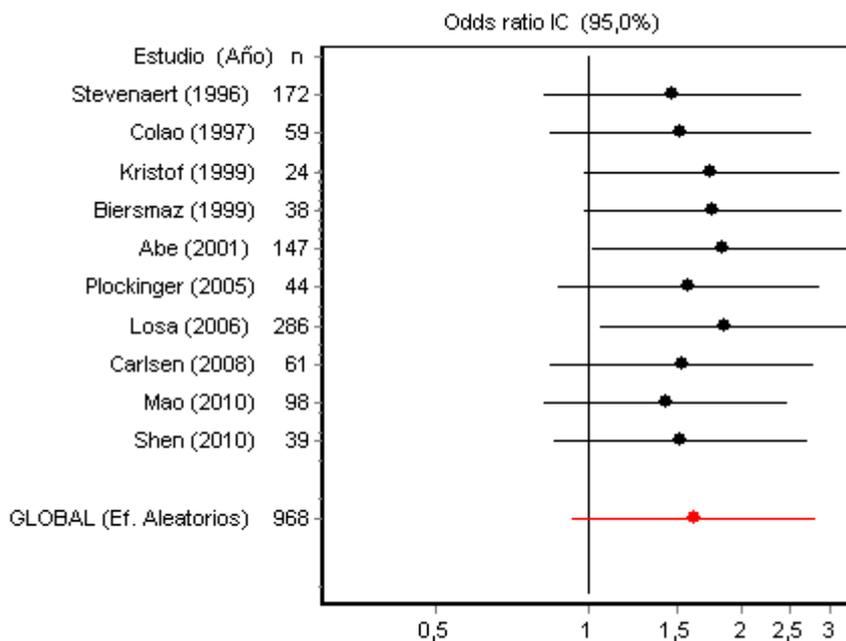
Se obtuvieron resultados similares con el análisis de sensibilidad (Tabla 4), al determinar el efecto global (OR global) tras la eliminación de cada uno de los estudios individuales en el meta-análisis en el gráfico de influencia. (Figura 11)

Tabla 4. Análisis de sensibilidad del meta-análisis de los 10 estudios

Estudio excluido (Autor (año))	Nº. pacientes en meta-análisis	OR global (Efectos Aleatorios)	95% IC (OR)	% cambio en OR global
Stevenaert (1996)	757	1.36	0.74-2.48	-10.5%
Colao (1997)	870	1.41	0.76-2.62	-7.2%
Kristof (1999)	905	1.65	0.90-3.00	8.3%
Biersmaz (1999)	891	1.66	0.90-3.04	9.0%
Abe (2001)	782	1.73	0.93-3.22	13.8%
Plockinger (2005)	885	1.47	0.79-2.73	-3.2%
Losa (2006)	643	1.74	0.96-3.16	14.7%
Carlsen (2008)	868	1.42	0.76-2.64	-6.7%
Mao (2010)	831	1.32	0.74-2.33	-13.3%
Shen (2010)	929	1,52	0,86-2,70	-6,1%

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza

Figura 11. Gráfico de influencia



Este análisis muestra que la probabilidad de curación es más alta en el grupo de tratamiento que en el grupo control, a pesar de que no se alcanzó significación estadística.

10.1.6 Análisis de la reducción tumoral, estancia hospitalaria y complicaciones quirúrgicas

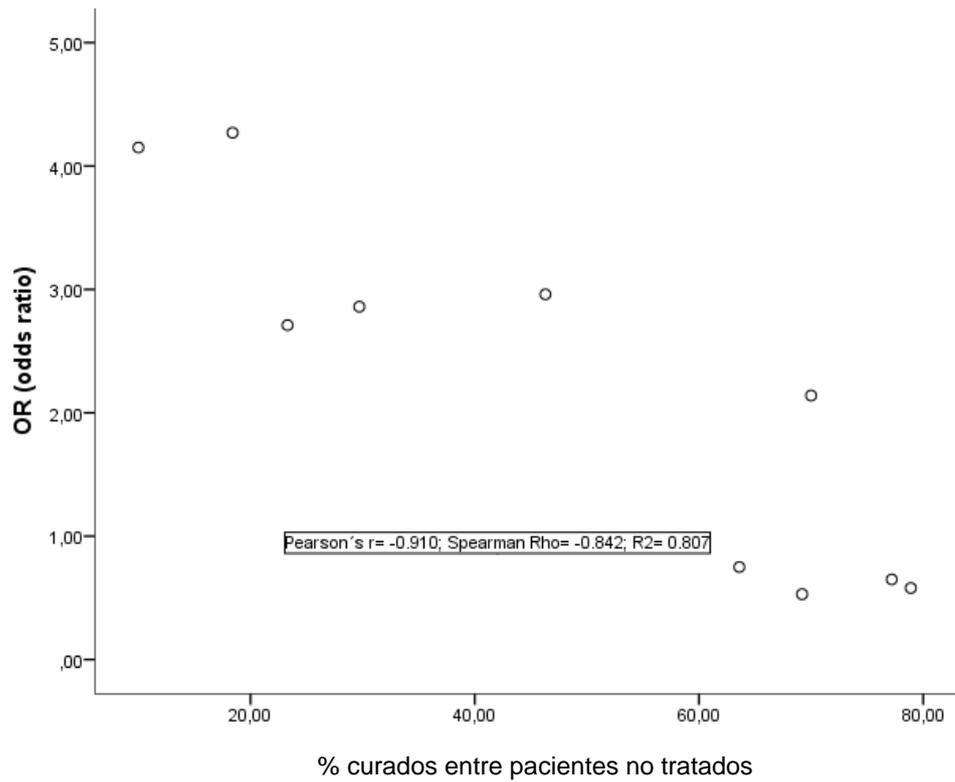
Se evaluó la reducción media del volumen tumoral en el grupo tratado en varios estudios. La variación oscilaba entre un 40 % en el estudio de Kristof et al (100) y el 25 % en el estudio de Plöckinger et al (97). En el estudio de Colao et al (99) encontraron una menor estancia hospitalaria en el grupo tratado que en el grupo control ($5,6 \pm 0,5$ vs $8,6 \pm 0,7$ días), mientras Biermasz et al (101) no encontró diferencias ($8,2 \pm 8$ vs 7.1 ± 7 días). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos tratados y de control en relación a las complicaciones quirúrgicas evaluadas prospectivamente en los estudios de Carlsen et al (104) y Mao et al (105).

10.1.7 Análisis de la relación entre pacientes curados sin pretratamiento y efecto del tratamiento

El resultado quirúrgico en los estudios publicados presenta una gran variación. Se analizó si había una relación entre el resultado quirúrgico sin pretratamiento y los resultados de pretratamiento con AASS. El análisis de regresión del porcentaje de pacientes curados sin pretratamiento en comparación con la odds ratio de los diez estudios analizados y presentados en la Tabla 2, reveló una relación lineal altamente significativa (Spearman Rho = -0,842 , ajustado $R^2 = 0,806$, $p < 0,0001$), indicando que los centros con buenos resultados quirúrgicos no se benefician del pretratamiento con AASS y centros con

resultados quirúrgicos peores se benefician más del pretratamiento con AASS.
(Figura 12)

Figura 12. Análisis de regresión: Porcentaje de curados en pacientes no tratados versus OR.



10.2 Análisis de los ensayos prospectivos aleatorizados (n = 3)

Se analizaron únicamente los tres ensayos prospectivos controlados aleatorizados (104-106). La descripción de los resultados de estos estudios se encuentra en la Tabla 3.

10.2.1 Análisis de la heterogeneidad

El estudio de la heterogeneidad se calculó utilizando el estadístico Q de DerSimonian y Laird, las gráficas de Galbraith (Figura 13) y L'Abbé (Figura 14).

El estadístico Q resultó $Q = 0,4153$, con $p = 0,8125$, sin confirmar la hipótesis de heterogeneidad. El análisis del gráfico de Galbraith (Figura 13) aportó un resultado similar

Figura 13. Gráfico de Galbraith. Heterogeneidad de los 3 estudios aleatorizados

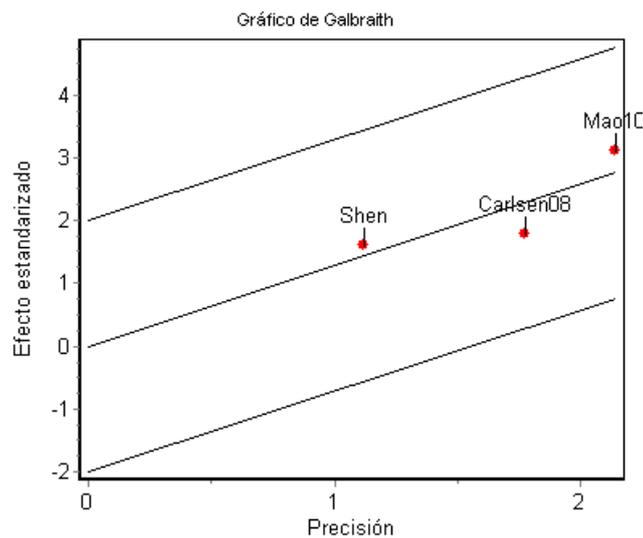
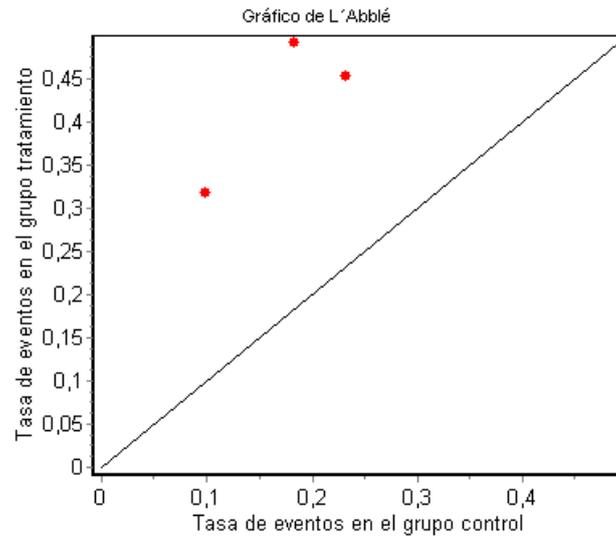


Figura 14. Gráfico de L'Abblé. Heterogeneidad para los 3 estudios aleatorizados



10.2.2 Combinación de resultados

Las diferencias en las tasas de curación entre los grupos de tratamiento en los ensayos prospectivos controlado aleatorizados se detallan en la Figura 15. El efecto del tratamiento prequirúrgico fue significativo, con una OR agrupada para la curación bioquímica con el tratamiento con AASS de 3,62 IC 95 %, 1,88-6,96). El gráfico de meta-análisis acumulado de los 3 estudios prospectivos aleatorizados (Figura 16) muestra la variación según el acúmulo de los estudios ordenados cronológicamente.

Figura 15. Forest plot de los 3 estudios prospectivos aleatorizados

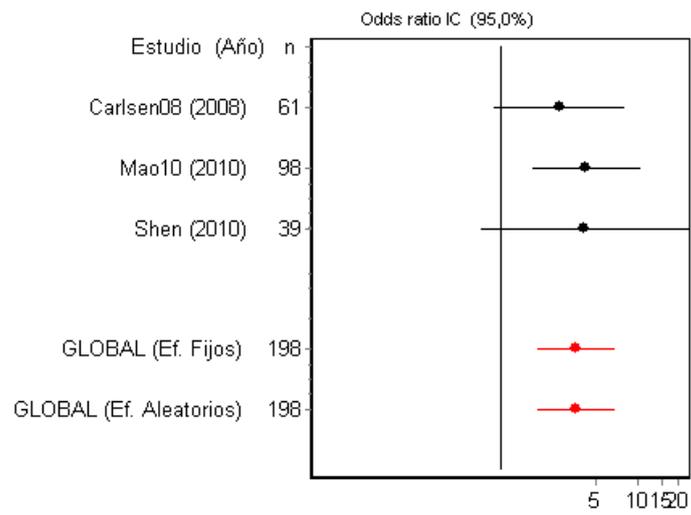
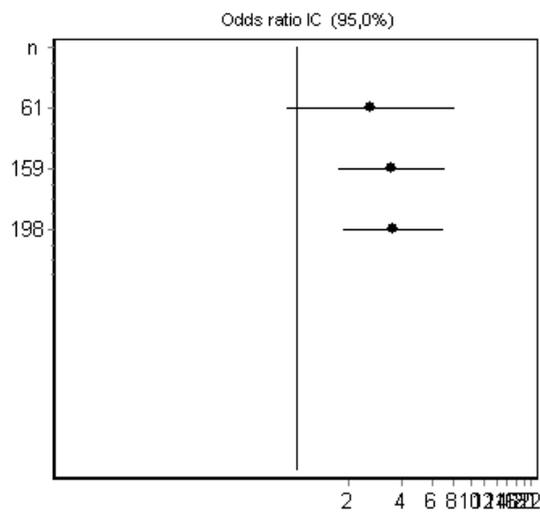


Figura 16. Meta-análisis acumulado



10.2.3 Análisis del sesgo de publicación

No se detectó asimetría ni efectos pequeño-estudio, y los tests de Egger y de Begg no fueron estadísticamente significativos ($P > 0,05$). Se examinó el gráfico en embudo (Figura 17) y el gráfico de Egger (Figura 18) para detectar sesgo de publicación.

Figura 17. Gráfico de embudo

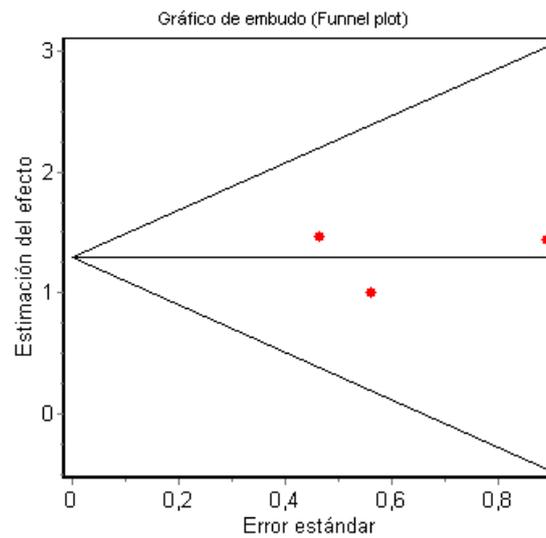
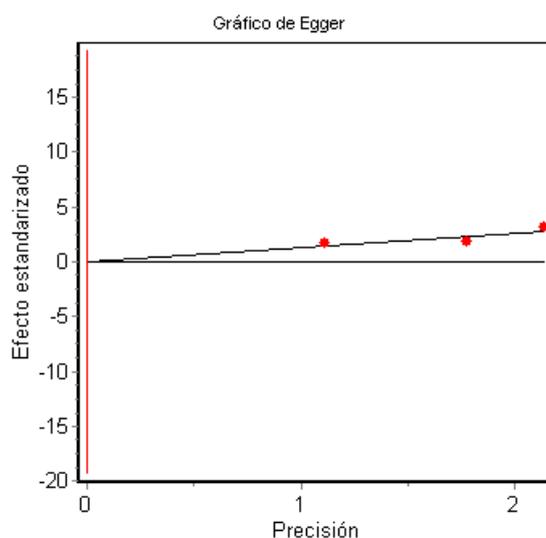


Figura 18. Gráfico de Egger



10.2.4. Análisis de sensibilidad

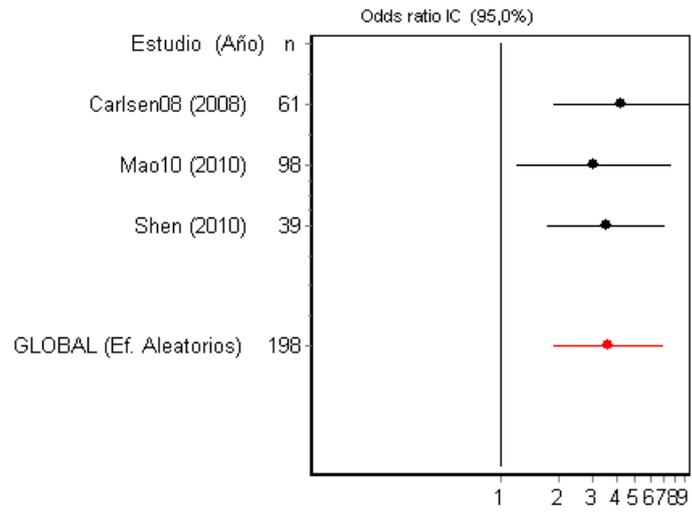
Se obtuvieron resultados similares al eliminar cada uno de los estudios prospectivos aleatorizados (tabla 5), así como en la gráfica de influencia (Figura 19)

Tabla 5. Análisis de sensibilidad de los 3 estudios prospectivos aleatorizados

Estudio excluido (Autor (año))	Nº. pacientes en meta-análisis	OR global (Efectos Aleatorios)	95% IC (OR)	% cambio en OR global
Carlsen (2008)	100	4.24	1.88-9.54	17.09%
Mao (2010)	137	3.05	1.20-7.77	-15.66%
Shen (2010)	159	3.54	1.75-7.16	-2.18%

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza

Figura 19. Gráfico de influencia en el meta-análisis de los estudios prospectivos aleatorizados.



11. Discusión

Esta revisión sistemática y meta-análisis redefine el papel e influencia del tratamiento prequirúrgico con AASS en el resultado quirúrgico de la acromegalia. Basándose en la curación bioquímica e incluyendo sólo los ensayos prospectivos aleatorizados, el tratamiento prequirúrgico con AASS de adenomas hipofisarios secretores de GH muestra una mejora significativa en los resultados quirúrgicos, con una OR (efectos aleatorios) de 3,62 (IC 95 %, 1,88-6,96). Se ha detectado una relación altamente significativa entre el resultado quirúrgico en pacientes sin pretratamiento y los resultados de pretratamiento con AASS. Estos datos indican que los centros con buenos resultados quirúrgicos no se benefician del pretratamiento y centros con resultados quirúrgicos peores se benefician más del pretratamiento.

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento aceptado de primera línea para la mayoría de los pacientes con acromegalia. Incluso si no es curativa, la citorreducción quirúrgica de los macroadenomas hipofisarios responsables de la acromegalia mejora el control por parte de los AASS (231, 232). El resultado del tratamiento AASS como tratamiento primario o secundario en la práctica clínica ha sido revisado recientemente por Colao et al (128), controlando el exceso de GH en de 60-62% de los pacientes con normalización de los niveles de IGF-I en 49-59% de pacientes. La reducción del tumor, evaluada como una reducción de al menos el 20% en comparación con la línea base, se observó en el 56-75% de los pacientes tratados con AASS. La eficacia de los AASS es alta, y sólo alrededor del 25% de los pacientes tienen una respuesta pobre o presentan resistencia, al considerar los efectos bioquímicos y tumorales de una manera conjunta (128). Un meta-análisis reciente sobre los efectos del octreótido en la masa tumoral en la acromegalia ha encontrado que octreótido LAR induce la reducción del tumor clínicamente relevante en más de la mitad de los pacientes con acromegalia, y que octreótido LAR intramuscular induce la reducción tumoral en al menos el doble de pacientes que octreótido subcutáneo (140). Estos datos sugieren una posible explicación para los

resultados mejores con AASS de acción prolongada en comparación con los estudios con octreótido subcutáneo.

Los resultados de este estudio se basan principalmente en estudios prospectivos en pacientes con macroadenoma hipofisario (104-106), y probablemente no deberían aplicarse a los pacientes con microadenoma hipofisario secretor de GH. En el estudio de Carlsen et al (104), el tratamiento prequirúrgico no mejoró los resultados quirúrgicos en pacientes con microadenoma. Las dosis de los AASS empleados en los tres ensayos prospectivos controlados aleatorizados eran para octreótido LAR 20 mg im cada 28 días y para lanreótida SL hasta 30 mg / semana im. Teóricamente podría ser posible que dosis más altas de los AASS mejorasen el resultado quirúrgico, aunque no existen estudios que analicen el tratamiento prequirúrgico con AASS con diferentes dosis. Hay datos que indican que dosis altas de AASS podrían aumentar su afinidad por el receptor tipo 5 de somatostatina o inducir una regulación al alza del receptor tipo 2 de somatostatina o alterar su degradación (233).

Hay algunos datos clínicos que sugieren que la principal razón del mejor resultado quirúrgico en el grupo del pretratamiento fue que el pretratamiento médico transformó algunos de los tumores en tumores menos invasivos (106). Sin embargo, no se puede excluir otros mecanismos que podrían modificar la biología del tumor hipofisario secretor de GH; estudios recientes han encontrado que el tratamiento prequirúrgico con AASS modula la proteína de interacción con el receptor aril hidrocarburo en adenomas somatotropos (234).

Los resultados de este estudio se pueden considerar de importancia para el tratamiento de la acromegalia en la práctica clínica real, ya que fuera de los centros internacionales de referencia, la curación quirúrgica de la acromegalia es baja (81, 82) o en gran parte desconocida; por tanto, cualquier intervención clínica que sea capaz de mejorar los resultados quirúrgicos debería ser tomada en cuenta. El análisis de regresión de la tasa de curación en pacientes no tratados en comparación con la OR del efecto de pretratamiento en los diez estudios analizados (Figura 12), revela una relación altamente significativa lineal (Spearman Rho = -0,842, ajustado R² = 0,806, p<0,0001).

Al comparar los resultados del tratamiento prequirúrgico en los estudios prospectivos aleatorizados con los estudios retrospectivos, los resultados son claramente mejores en los primeros. Estos resultados podrían deberse al hecho de que, desde la perspectiva de la práctica clínica, probablemente debería haber una tendencia a tratar antes de la cirugía a los pacientes con acromegalia más activa bioquímicamente, con mayor GH e IGF-I. Los pacientes con acromegalia más activa bioquímicamente tienen un peor pronóstico para la curación postquirúrgica (77, 128, 150). Además, en algunos estudios prospectivos con un grupo control, el grupo tratado tenía un valor de IGF -I mayor que el del grupo control (101).

No se pudo realizar un meta- análisis específico para los adenomas que se consideraron no resecables debido a la falta de información en la mayoría de los artículos revisados. Algunos estudios sugieren que el tratamiento prequirúrgico no mejoró los resultados en los macroadenomas que se consideran irresecables (102). No se dispone de datos suficientes para analizar la duración de la hospitalización o las tasas de complicaciones quirúrgicas. Los estudios prospectivos aleatorizados más recientes no detectaron ninguna diferencia en la estancia hospitalaria o en las tasas de complicaciones quirúrgicas entre el tratamiento prequirúrgico con AASS (104-106).

Como aportaciones de este estudio a la literatura científica, se realiza un revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento prequirúrgico con AASS. Además, se cuantifica el efecto del tratamiento prequirúrgico con AASS de adenomas hipofisarios secretores de GH, y por tanto, se minimiza la incertidumbre del efecto del tratamiento prequirúrgico con AASS en adenomas hipofisarios secretores de GH para mostrar la mejor evidencia disponible en el momento actual.

Una limitación de este estudio es el escaso número de estudios disponibles en la literatura científica hasta el momento. Se incluyeron por tanto todos los estudios controlados disponibles hasta el momento (diez), tanto prospectivos como retrospectivos, aunque también se realizó un análisis de los estudios prospectivos controlados aleatorizados, donde se ha detectado la diferencia significativa entre el grupo de pretratamiento y el grupo sin tratamiento.

Otra limitación de este estudio es la duración del periodo de evaluación postoperatoria en los estudios incluidos. Un periodo ideal podría ser de 1 año después de la retirada de los AASS, con el fin de excluir cualquier efecto persistente del tratamiento prequirúrgico en el resultado (235). Sin embargo, considerando los estudios prospectivos aleatorizados, la evaluación en el estudio de Carlsen et al (104) se realizó 3 meses después de la operación, y en el estudio de Mao et al (105), y Shen et al (106) por lo menos 4 meses después de la operación, considerándose ambos intervalos como un período "seguro" para permitir el lavado de los efectos de los AASS (235, 236).

Como líneas futuras, un punto a tener en cuenta debido a los costes asociados de la acromegalia es la Farmacoeconomía. Tras la realización del metaanálisis y revisión de la evidencia científica, se debe contemplar la viabilidad económica de la puesta en marcha de los hallazgos encontrados. Esta línea ha sido llevado a cabo por Luis Margusino-Framiñán et al, en el estudio "Cost-effectiveness analysis of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analogue on surgical outcome", en *European Journal of Internal Medicine* (en prensa).

Otra línea futura de trabajo sería un mayor estudio de los determinantes genómicos y proteómicos de la enfermedad, así como de pronóstico y los factores que influyen en el éxito de cada uno de los tipos de tratamientos, para poder seleccionar el tratamiento más coste-eficiente para cada paciente.

Además, la realización de más ensayos clínicos con un mayor seguimiento pueden ayudar a estimar mejor el efecto del pretratamiento, así como definir las características definitivas de los pacientes que se benefician de este pretratamiento y que por tanto, deben recibirlo antes de la intervención quirúrgica.

12. Conclusiones

- Hay escasez de estudios que aborden la pregunta de investigación y de los identificados sólo un número reducido son ensayos clínicos aleatorizados y controlados
- El meta-análisis realizado de los 10 estudios con grupo control muestra una tendencia a la mejoría de los resultados quirúrgicos en los pacientes con tratamiento prequirúrgico con AASS de adenomas hipofisarios secretores de GH.
- El meta-análisis realizado del subgrupo de los 3 estudios prospectivos controlados aleatorizados demuestra una mejoría de los resultados quirúrgicos en los pacientes con tratamiento prequirúrgico con AASS de adenomas hipofisarios secretores de GH.
- El meta-análisis realizado sugiere que en los centros sin resultados quirúrgicos óptimos, todos los pacientes con un macroadenoma secretor de GH deberían recibir tratamiento prequirúrgico con AASS de acción prolongada.

13. Bibliografía

1. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999;2(1):29-41.
2. Marie P. On two cases of acromegaly: marked hypertrophy of the upper and lower limbs and the head. *Rev Med*. 1886;6:297-333.
3. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009;119(11):3189-202.
4. Jadresic A, Banks LM, Child DF, Diamant L, Doyle FH, Fraser TR, et al. The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med*. 1982;51(202):189-204.
5. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2558-73.
6. Ben-Shlomo A, Pichurin O, Khalafi R, Zhou C, Chesnokova V, Ren SG, et al. Constitutive somatostatin receptor subtype 2 activity attenuates GH synthesis. *Endocrinology*. 2013;154(7):2399-409.
7. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev*. 1998;19(6):717-97.
8. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:97-126.
9. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, et al. Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2003;14(1):25-39, vi.
10. Kiseljak-Vassiliades K SS, Kerr JM, Phang TL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Wierman ME. Clinical implications of growth hormone-secreting tumor subtypes. *Endocrine*. 2012;42:18-28.
11. Melmed S BG, Horvath E, Ezrin C, Kovacs K. Pathophysiology of acromegaly. *Endocr Rev*. 1983;4:271-90.
12. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? *Acta Neuropathol*. 2006;111(1):1-7.
13. Gołkowski F, Buziak-Bereza M, Stefańska A, Trofimiuk M, Pantofliński J, Huszno B, et al. [A case of GH and TSH secreting pituitary macroadenoma]. *Przegl Lek*. 2006;63(2):106-8.

14. Tahara S, Kurotani R, Ishii Y, Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. A case of Cushing's disease caused by pituitary adenoma producing adrenocorticotrophic hormone and growth hormone concomitantly: aberrant expression of transcription factors NeuroD1 and Pit-1 as a proposed mechanism. *Mod Pathol.* 2002;15(10):1102-5.
15. Kiseljak-Vassiliades K SS, Kerr JM, Phang TL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Wierman ME. Clinical implications of growth hormone-secreting tumor subtypes. *Endocrine.* 2012;42:18-28.
16. Abe T, Tara LA, Lüdecke DK. Growth hormone-secreting pituitary adenomas in childhood and adolescence: features and results of transnasal surgery. *Neurosurgery.* 1999;45(1):1-10.
17. Scheithauer BW, Kurtkaya-Yapicier O, Kovacs KT, Young WF, Lloyd RV. Pituitary carcinoma: a clinicopathological review. *Neurosurgery.* 2005;56(5):1066-74; discussion -74.
18. Melmed S, Ezrin C, Kovacs K, Goodman RS, Frohman LA. Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med.* 1985;312(1):9-17.
19. Ezzat S, Ezrin C, Yamashita S, Melmed S. Recurrent acromegaly resulting from ectopic growth hormone gene expression by a metastatic pancreatic tumor. *Cancer.* 1993;71(1):66-70.
20. Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: the first 20 years. *Curr Opin Oncol.* 2007;19(1):24-9.
21. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med.* 1991;325(24):1688-95.
22. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science.* 1997;276(5311):404-7.
23. Teh BT, Kytölä S, Farnebo F, Bergman L, Wong FK, Weber G, et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2621-6.
24. Asa SL, Scheithauer BW, Bilbao JM, Horvath E, Ryan N, Kovacs K, et al. A case for hypothalamic acromegaly: a clinicopathological study of six patients

- with hypothalamic gangliocytomas producing growth hormone-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58(5):796-803.
25. Ben-Shlomo A MS. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):101-22.
 26. Isidro ML, Iglesias Díaz P, Matías-Guiu X, Cordido F. Acromegaly due to a growth hormone-releasing hormone-secreting intracranial gangliocytoma. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(2):162-5.
 27. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21(3):597-614.
 28. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26(4):481-512.
 29. Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol.* 2006;24(4):256-9.
 30. Cordero RA, Barkan AL. Current diagnosis of acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9(1):13-9.
 31. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly--2011 update: executive summary. *Endocr Pract.* 2011;17(4):636-46.
 32. Costa AC, Rossi A, Martinelli CE, Machado HR, Moreira AC. Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3142-7.
 33. Katznelson L LEJ, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA, Society. E. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933-51.
 34. Faje AT, Barkan AL. Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2486-91.
 35. Clemmons DR. IGF-I assays: current assay methodologies and their limitations. *Pituitary.* 2007;10(2):121-8.
 36. Lugo G, Pena L, Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:540398.
 37. Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, Spranger J, Wolthers OD, Roswall J, et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (igf-i) from

birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1712-21.

38. Cordido F GAJ, Marazuela Aspiroz M, Torres Vela E, Nutrición gdNdISEdEy. Practical guidelines for diagnosis and treatment of acromegaly. Grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(8):457.e1--e15.

39. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3141-8.

40. Pokrajac A, Wark G, Ellis AR, Wear J, Wieringa GE, Trainer PJ. Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(1):65-70.

41. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* 2013;16(3):294-302.

42. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004;151(4):439-46.

43. Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T, Miyamoto T. Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. *Radiology.* 2003;228(2):533-8.

44. Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, Nicolau J, Mora M, Palomera E, et al. Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4973-8.

45. Daud S, Hamrahian AH, Weil RJ, Hamaty M, Prayson RA, Olansky L. Acromegaly with negative pituitary MRI and no evidence of ectopic source: the role of transphenoidal pituitary exploration? *Pituitary.* 2011;14(4):414-7.

46. Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustrat F, Raverot V, Sassolas G, et al. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Ann Endocrinol (Paris).* 2012;73(6):497-502.

47. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102-52.
48. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31(3):301-42.
49. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):61-7.
50. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):89-95.
51. Mosca S, Paolillo S, Colao A, Bossone E, Cittadini A, Iudice FL, et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1712-8.
52. Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, et al. Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4):470-6.
53. Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, et al. Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):877-84.
54. Tan KC, Shiu SW, Janus ED, Lam KS. LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Atherosclerosis.* 1997;129(1):59-65.
55. Greenman Y, Tordjman K, Kisch E, Razon N, Ouaknine G, Stern N. Relative sparing of anterior pituitary function in patients with growth hormone-secreting macroadenomas: comparison with nonfunctioning macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(5):1577-83.
56. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(3):240-5.
57. Shah R, Licata A, Oyesiku NM, Ioachimescu AG. Acromegaly as a cause of 1,25-dihydroxyvitamin D-dependent hypercalcemia: case reports and review of the literature. *Pituitary.* 2012;15 Suppl 1:S17-22.

58. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):483-95.
59. Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):533-40.
60. Roemmler J, Gutt B, Fischer R, Vay S, Wiesmeth A, Bidlingmaier M, et al. Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly-correlation to disease activity. *Sleep Breath.* 2012;16(4):1247-53.
61. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2731-9.
62. Bolanowski M, Daroszewski J, Medraś M, Zadrozna-Sliwka B. Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(1):72-8.
63. Tagliafico A, Resmini E, Nizzo R, Bianchi F, Minuto F, Ferone D, et al. Ultrasound measurement of median and ulnar nerve cross-sectional area in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):905-9.
64. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2730-4.
65. Renehan AG, Brennan BM. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(4):639-57.
66. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(22):3484-9.
67. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):84-90.
68. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL, et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(1):21-8.

69. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2014;9(2):e88787.
70. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary*. 2010;13(3):242-8.
71. Webb SM, Badia X, Surinach NL, Group SAS. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(2):269-77.
72. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary*. 2002;5(1):17-9.
73. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(4):243-8.
74. Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Underwood LE. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med*. 1979;301(21):1138-42.
75. Puder JJ, Nilavar S, Post KD, Freda PU. Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):1972-8.
76. Carmichael JD BV, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:523-7.
77. Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res*. 2003;13 Suppl A:S144-51.
78. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(3):379-87.
79. Jane JA, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO, et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2732-40.
80. Wang XL, Dou JT, Lü ZH, Zhong WW, Ba JM, Jin D, et al. Spontaneous remission of acromegaly or gigantism due to subclinical apoplexy of pituitary growth hormone adenoma. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(22):3820-3.

81. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, et al. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):399-409.
82. Lissett CA, Peacey SR, Laing I, Tetlow L, Davis JR, Shalet SM. The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone (GH) secreting adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(5):653-7.
83. Nosé V, Ezzat S, Horvath E, Kovacs K, Laws ER, Lloyd R, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary pituitary tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(5):640-6.
84. Zada G, Cavallo LM, Esposito F, Fernandez-Jimenez JC, Tasiou A, De Angelis M, et al. Transsphenoidal surgery in patients with acromegaly: operative strategies for overcoming technically challenging anatomical variations. *Neurosurg Focus*. 2010;29(4):E8.
85. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1509-17.
86. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4072-7.
87. Sánchez-Tejada L, Sánchez-Ortiga R, Moreno-Pérez O, Montañana CF, Niveiro M, Tritos NA, et al. Pituitary tumor transforming gene and insulin-like growth factor 1 receptor expression and immunohistochemical measurement of Ki-67 as potential prognostic markers of pituitary tumors aggressiveness. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(7):358-67.
88. Kalavalapalli S, Reid H, Kane J, Buckler H, Trainer P, Heald AH. Silent growth hormone secreting pituitary adenomas: IGF-1 is not sufficient to exclude growth hormone excess. *Ann Clin Biochem*. 2007;44(Pt 1):89-93.
89. Sakharova AA, Dimaraki EV, Chandler WF, Barkan AL. Clinically silent somatotropinomas may be biochemically active. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(4):2117-21.
90. Fougner SL, Casar-Borota O, Heck A, Berg JP, Bollerslev J. Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin

analogue treatment in a large series of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):96-102.

91. Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB, Alden TD, Laws ER. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2002;96(2):195-208.

92. Rieger A, Rainov NG, Ebel H, Sanchin L, Shibib K, Helfrich C, et al. Factors predicting pituitary adenoma invasiveness in acromegalic patients. *Neurosurg Rev*. 1997;20(3):182-7.

93. Wolfsberger S, Knosp E. Comments on the WHO 2004 classification of pituitary tumors. *Acta Neuropathol*. 2006;111(1):66-7.

94. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(10):3419-26.

95. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2002;97(2):293-8.

96. Giustina A, Casanueva FF, Chanson P, Ghigo E, Ho KK, et al. Current management practices for acromegaly: An international survey. *Pituitary*. 2011;14:125-33.

97. Plockinger U, QH. Presurgical octreotide treatment in acromegaly: no improvement of final growth hormone (GH) concentration and pituitary function. A long-term case-control study. *Acta Neurochir*. 2005;147:485-93.

98. Stevenaert A, BA. Presurgical Octreotide: treatment in acromegaly. *Metabolism*. 1996;45:72-4.

99. Colao A, FD, Cappabianca P, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, Alfieri A, Merola B, Cali A, de Divitiis E, Lombardi G. Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3308-14.

100. Kristof RA, S-WB, Klingmuller D, Schramm J. Does octreotide treatment improve the surgical results of macro-adenomas in acromegaly? A randomized study. *Acta Neurochir*. 1999;141:399-405.

101. Biermasz NR vDH, Roelfsema F. Direct postoperative and follow-up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octreotide compared to those in untreated matched controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3551-5.
102. Abe T, Lüdecke 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(2):137-45.
103. Losa M MP, Urbaz L, Ribotto P, Castrignano T, Giovanelli M. Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. *J Neurosurg.* 2006;104:899-906.
104. Carlsen SM L-JM, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, Cooper JG, Hald JK, Fougner SL, Bollerslev J. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2984-90.
105. Mao ZG ZY, Tang HL, Wang DY, Zhou J, He DS, Lan H, Luo BN, Wang HJ. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:661-6.
106. Shen M SX, Wang Y, Zhang Z, Wu J, Mao Y, Li S, Zhao Y. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. *Endocr J.* 2010;57:1035-44.
107. Seidman PA, Kofke WA, Policare R, Young M. Anaesthetic complications of acromegaly. *Br J Anaesth.* 2000;84(2):179-82.
108. Khan ZH, Rasouli MR. Intubation in patients with acromegaly: experience in more than 800 patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26(4):354-5.
109. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, Popovic V, Vujisic B, Petrovic M, et al. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med.* 2002;112(8):610-6.
110. Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Biondi B, Palmieri E, Fazio S, et al. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-I decrease in acromegaly. A prospective multi-center study. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(11):971-6.

111. Hradec J, Kral J, Janota T, Krsek M, Hana V, Marek J, et al. Regression of acromegalic left ventricular hypertrophy after lanreotide (a slow-release somatostatin analog). *Am J Cardiol.* 1999;83(10):1506-9, A8.
112. Friedel ME, Johnston DR, Singhal S, Al Khalili K, Farrell CJ, Evans JJ, et al. Airway management and perioperative concerns in acromegaly patients undergoing endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149(6):840-4.
113. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N, Elkhawad M, Moir S, Khan F, et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1040-50.
114. Jacob JJ, Bevan JS. Should all patients with acromegaly receive somatostatin analogue therapy before surgery and, if so, for how long? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(6):812-7.
115. Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RC, Adams CB, Wass JA. Outcome of transphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(5):561-7.
116. Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery.* 1997;40(2):225-36; discussion 36-7.
117. Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3190-8.
118. Krieger MD, Couldwell WT, Weiss MH. Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery. *J Neurosurg.* 2003;98(4):719-24.
119. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3537-42.
120. Dina TS, Feaster SH, Laws ER, Davis DO. MR of the pituitary gland postsurgery: serial MR studies following transsphenoidal resection. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993;14(3):763-9.

121. Wilson TJ, McKean EL, Barkan AL, Chandler WF, Sullivan SE. Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission and complications. *Pituitary*. 2013;16(4):459-64.
122. Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A, Takeuchi Y. Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. *Neurosurgery*. 2010;67(4):949-56.
123. YC P. Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *J Endocrinol Invest*. 1997;20:348--67.
124. Colao A BM, Freda P, ., et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;99:791-9.
125. Debono M N-PJ. New formulations and approaches in the medical treatment of acromegaly. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:350-5.
126. Dobrashian RD, O'Halloran DJ, Hunt A, Beardwell CG, Shalet SM. Relationships between insulin-like growth factor-1 levels and growth hormone concentrations during diurnal profiles and following oral glucose in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(6):589-93.
127. Sheppard MC. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(4):387-99.
128. Colao A AR, Lombardi G, Pivonello R. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev*. 2011;32:247-71.
129. Bevan JS AS, Atkinson AB, Bouloux PM, Hanna F, Harris PE, James RA, McConnell M, Roberts GA, Scanlon MF, Stewart PM, Teasdale E, Turner HE, Wass JA, Wardlaw JM. 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;87:4554-63.
130. Caron PJ BJ, Petersenn S,, et al. Tumor shrinkage with lanreotide autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1282-90.
131. Melmed S CD, Schopohl J, Goth MI, Lam KS, Marek J. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide autogel therapy: a randomized,

placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. *Pituitary*. 2010;13:18-28.

132. Mercado M BF, Bouterfa H, ., et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol*. 2007;66:859-68.

133. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, Daly A, Betea D, Valdes-Socin H, et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(1):61-6.

134. Freda PU KL, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4465-73.

135. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):2957-68.

136. Melmed S SR, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V,, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4405-10.

137. Bhayana S BG, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6290-5.

138. Howlett TA WD, Walker G, Wass JA, Trainer PJ. Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clin Endocrinol*. 2013;79:689-99.

139. Ezzat S KG, Redelmeier DA, Horvath E, Harris AG, Kovacs K. In vivo responsiveness of morphological variants of growth hormone-producing pituitary adenomas to octreotide. *Eur J Endocrinol*. 1995;133:686-90.

140. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One*. 2012;7(5):e36411.

141. Giustina A BS, Bugari G, Colao A, Cozzi R, Cannavo S,, et al. High-dose intramuscular octreotide in patients with acromegaly inadequately controlled on

conventional somatostatin analogue therapy: A randomised controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:331-8.

142. Feelders RA HL, van Aken MO, Neggers SJ, Lamberts SW, de Herder WW, ., et al. Medical therapy of acromegaly: Efficacy and safety of somatostatin analogs. *Drugs.* 2009;69:2207-26.

143. Attanasio R, Mainolfi A, Grimaldi F, Cozzi R, Montini M, Carzaniga C, et al. Somatostatin analogs and gallstones: a retrospective survey on a large series of acromegalic patients. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(8):704-10.

144. Colao A AR, Savastano S, Galdiero M, Grasso LF, Lombardi G, ., et al. Glucose tolerance and somatostatin analog treatment in acromegaly: A 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2907-14.

145. Mazzioti G FI, Bonadonna S, Torri V, Chanson PH, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: A metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1500-8.

146. Sanitarios AEdMyP. Octreótido. Ficha técnica <http://www.aemps.gob.es/cima/> [26/08/2015].

147. Sanitarios AEdMyP. Sandostatin LAR. Ficha técnica <http://www.aemps.gob.es/cima/> [26/08/2015].

148. Sanitarios AEdMyP. Somatulina Autogel. Ficha técnica <http://www.aemps.gob.es/cima/> [26/08/2015].

149. 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(2):374-8.

150. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327-35.

151. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Khandji AG, Post KD. Cabergoline therapy of growth hormone & growth hormone/prolactin secreting pituitary tumors. *Pituitary.* 2004;7(1):21-30.

152. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(2):209-15.

153. Moyes VJ, Metcalfe KA, Drake WM. Clinical use of cabergoline as primary and adjunctive treatment for acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):541-5.

154. Sanitarios AEdMyP. Cabergolina. Ficha técnica. <http://www.aemps.gob.es/cima> [30 Agosto 2015].
155. Valassi E, Klibanski A, Biller BM. Clinical Review#: Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1025-33.
156. Maione L, Garcia C, Bouchachi A, Kallel N, Maison P, Salenave S, et al. No evidence of a detrimental effect of cabergoline therapy on cardiac valves in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):E1714-9.
157. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly. *Endocr Rev.* 2002;23(5):623-46.
158. Katznelson L. Pegvisomant for the treatment of acromegaly-translation of clinical trials into clinical practice. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(7):514-5.
159. 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(16):1171-7.
160. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M, Ghigo E, Gomez R, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1589-97.
161. 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(9295):1754-9.
162. Higham CE, Thomas JD, Bidlingmaier M, Drake WM, Trainer PJ. Successful use of weekly pegvisomant administration in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):21-5.
163. Neggers SJ, de Herder WW, Feelders RA, van der Lely AJ. Conversion of daily pegvisomant to weekly pegvisomant combined with long-acting somatostatin analogs, in controlled acromegaly patients. *Pituitary.* 2011;14(3):253-8.
164. Barkan AL, Burman P, Clemmons DR, Drake WM, Gagel RF, Harris PE, et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted

from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5684-91.

165. 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(6):521-7.

166. Buchfelder M, Weigel D, Droste M, Mann K, Saller B, Brübach K, et al. Pituitary tumor size in acromegaly during pegvisomant treatment: experience from MR re-evaluations of the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):27-35.

167. Buhk JH, Jung S, Psychogios MN, Göricke S, Hartz S, Schulz-Heise S, et al. Tumor volume of growth hormone-secreting pituitary adenomas during treatment with pegvisomant: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):552-8.

168. Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD, Lucas T, Alvarez-Escolá C, Manzanares R, et al. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):E251-9.

169. Sanitarios AEdMyP. Pegvisomant. Ficha técnica <http://www.aemps.gob.es/cima/> [30 Ago 2015].

170. Neggers SJ, de Herder WW, Janssen JA, Feelders RA, van der Lely AJ. Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs and pegvisomant: long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):529-33.

171. Jallad RS, Bronstein MD. Optimizing medical therapy of acromegaly: beneficial effects of cabergoline in patients uncontrolled with long-acting release octreotide. *Neuroendocrinology.* 2009;90(1):82-92.

172. Mattar P, Alves Martins MR, Abucham J. Short- and long-term efficacy of combined cabergoline and octreotide treatment in controlling igf-I levels in acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2010;92(2):120-7.

173. Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, Bidlingmaier M, Drake WM, Lewis A, et al. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1187-93.

174. Bernabeu I, Alvarez-Escolá C, Paniagua AE, Lucas T, Pavón I, Cabezas-Agrícola JM, et al. Pegvisomant and cabergoline combination therapy in acromegaly. *Pituitary*. 2013;16(1):101-8.
175. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Regis J, Brue T. Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly. *Pituitary*. 2009;12(1):3-10.
176. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Esposito V, Santoro A, Solda F, et al. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(2):210-6.
177. Landolt AM, Haller D, Lomax N, Scheib S, Schubiger O, Siegfried J, et al. Octreotide may act as a radioprotective agent in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1287-9.
178. Pollock BE, Jacob JT, Brown PD, Nippoldt TB. Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with biochemical remission. *J Neurosurg*. 2007;106(5):833-8.
179. Ning S, Knox SJ, Harsh GR, Culler MD, Katznelson L. Lanreotide promotes apoptosis and is not radioprotective in GH3 cells. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(3):1045-55.
180. Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary*. 2009;12(1):40-50.
181. Littley MD, Shalet SM, Beardwell CG, Robinson EL, Sutton ML. Radiation-induced hypopituitarism is dose-dependent. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;31(3):363-73.
182. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):800-4.
183. Noad R, Narayanan KR, Howlett T, Lincoln NB, Page RC. Evaluation of the effect of radiotherapy for pituitary tumours on cognitive function and quality of life. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16(4):233-7.
184. Laws ER, Sheehan JP, Sheehan JM, Jagnathan J, Jane JA, Oskouian R. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. *J Neurooncol*. 2004;69(1-3):257-72.
185. Pita Fernández S. A toma de decisións dos profesionais sanitarios na práctica clínica. Lección inaugural do curso académico 2011/2012 da Universidade da Coruña: UDC; 2011.

186. Gómez de la Cámara A. [Scientific evidence based medicine: myth and reality of variability in clinical practice and its impact on health outcomes]. *An Sist Sanit Navar*. 2003;26(1):11-26.
187. Hajjaj FM, Salek MS, Basra MK, Finlay AY. Non-clinical influences on clinical decision-making: a major challenge to evidence-based practice. *J R Soc Med*. 2010;103(5):178-87.
188. Hajjaj FM, Salek MS, Basra MK, Finlay AY. Nonclinical influences, beyond diagnosis and severity, on clinical decision making in dermatology: understanding the gap between guidelines and practice. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):789-99.
189. Watkins C, Timm A, Gooberman-Hill R, Harvey I, Haines A, Donovan J. Factors affecting feasibility and acceptability of a practice-based educational intervention to support evidence-based prescribing: a qualitative study. *Fam Pract*. 2004;21(6):661-9.
190. López Arrieta JM, Qizilbash N. [Evidence-based medicine: systematic reviews. The Cochrane Collaboration]. *Med Clin (Barc)*. 1996;107(15):581-5.
191. Gisbert JP, Bonfil X, Bonfill X. [Systematic reviews and meta-analyses: how should they be performed, evaluated and used?]. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27(3):129-49.
192. Manchikanti L, Datta S, Smith HS, Hirsch JA. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: part 6. Systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Pain Physician*. 2009;12(5):819-50.
193. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess*. 2004;8(36):iii-iv, ix-xi, 1-158.
194. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997;126(5):376-80.
195. Bonfill Cosp X, Urrútia Cuchí G, Pardo Pardo J. Las revisiones sistemáticas desde la colaboración Cochrane. In: R Martín JL TGJ, Seoane Pillado T, editor. *Revisiones Sistemáticas en las Ciencias de la Vida El concepto de Salud a través de la síntesis de la Evidencia Científica: FISCAM - Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha*; 2006. p. 41-50.

196. Guallar E, Banegas JR, Martín-Moreno JM, del Río A. [Meta-analysis: its role in clinical decision making in cardiology]. *Rev Esp Cardiol*. 1994;47(8):509-17.
197. Molinero Casares L. Metaanálisis: claves para interpretar una herramienta de investigación controvertida. *Hipertensión* 2001. p. 232-40.
198. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. [Meta-analyses on a debate]. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(11):439.
199. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ*. 1998;316(7124):61-6.
200. Petitti D. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis. *Methods for quantitative synthesis in medicine*. New York: Oxford University Press; 1994.
201. Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev*. 1987;9:1-30.
202. Friedenreich CM. Methods for pooled analyses of epidemiologic studies. *Epidemiology*. 1993;4(4):295-302.
203. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
204. L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):224-33.
205. Galbraith RF. A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Stat Med*. 1988;7(8):889-94.
206. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ*. 1997;315(7121):1533-7.
207. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-34.
208. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088-101.
209. Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Revisiones sistemáticas y Metaanálisis
<http://www.fisterra.com/mbe/investiga/metaanalisis/RSyMetaanalisis.asp>
[08/09/2015].
210. Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Revisiones sistemáticas y Metaanálisis(II)

<http://www.fisterra.com/mbe/investiga/metaanalisis/RSyMetaanalisis2.asp>

[08/09/2015].

211. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ*. 1997;315(7109):640-5.

212. Ioannidis JP. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA*. 1998;279(4):281-6.

213. Doherty M. The misconduct of redundant publication. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(11):783-5.

214. Kassirer JP, Angell M. Redundant publication: a reminder. *N Engl J Med*. 1995;333(7):449-50.

215. Langdon-Neuner E. When does previous disclosure become a 'prior publication' problem? *Chest*. 2009;135(1):233-7.

216. Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ*. 1997;315(7109):635-40.

217. Egger M, Zellweger-Zähner T, Schneider M, Junker C, Lengeler C, Antes G. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet*. 1997;350(9074):326-9.

218. Moher D, Pham B, Klassen TP, Schulz KF, Berlin JA, Jadad AR, et al. What contributions do languages other than English make on the results of meta-analyses? *J Clin Epidemiol*. 2000;53(9):964-72.

219. Moher D, Pham B, Lawson ML, Klassen TP. The inclusion of reports of randomised trials published in languages other than English in systematic reviews. *Health Technol Assess*. 2003;7(41):1-90.

220. Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, Hatfield MK, Gebarski SS, Kelch RP, et al. Preoperative treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analog SMS 201-995: shrinkage of invasive pituitary macroadenomas and improved surgical remission rate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(5):1040-8.

221. Carlsen SM, Svartberg J, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Skeie S, et al. Six-month preoperative octreotide treatment in unselected, de novo patients with acromegaly: effect on biochemistry, tumour volume, and postoperative cure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):736-43.

222. Lucas-Morante T, García-Uría J, Estrada J, Saucedo G, Cabello A, Alcañiz J, et al. Treatment of invasive growth hormone pituitary adenomas with long-acting somatostatin analog SMS 201-995 before transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 1994;81(1):10-4.
223. Lucas T, Astorga R, Catalá M, Acromegaly SMLSGo. Preoperative lanreotide treatment for GH-secreting pituitary adenomas: effect on tumour volume and predictive factors of significant tumour shrinkage. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(4):471-81.
224. Plöckinger U, Reichel M, Fett U, Saeger W, Quabbe HJ. Preoperative octreotide treatment of growth hormone-secreting and clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: effect on tumor volume and lack of correlation with immunohistochemistry and somatostatin receptor scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(5):1416-23.
225. Zieliński G, Podgórski JK, Koziarski A, Siwik J, Zgliczyński W, Wieliczko W. [Preoperative administration of a slow releasing somatostatin analog (SR-lanreotide, BIM 23014) in patients with acromegaly in the course of GH-releasing adenoma]. *Neurol Neurochir Pol.* 2001;35(3):423-37.
226. Spinas GA, Zapf J, Landolt AM, Stuckmann G, Froesch ER. Preoperative treatment of 5 acromegalics with a somatostatin analogue: endocrine and clinical observations. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1987;114(2):249-56.
227. Tamura M, Yokoyama N, Abe Y, Sera N, Tominaga T, Ashizawa K, et al. Preoperative treatment of growth hormone-producing pituitary adenoma with continuous subcutaneous infusion of octreotide. *Endocr J.* 1998;45(2):269-75.
228. Oshino S, Saitoh Y, Kasayama S, Arita N, Ohnishi T, Kohara H, et al. Short-term preoperative octreotide treatment of GH-secreting pituitary adenoma: predictors of tumor shrinkage. *Endocr J.* 2006;53(1):125-32.
229. Tachibana E, Saito K, Yoshida J. Preoperative short-term administration of octreotide for facilitating transsphenoidal removal of invasive growth hormone-secreting macroadenomas. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1999;39(7):496-9; discussion 9-501.
230. Yin J, Su CB, Xu ZQ, Yang Y, Ma WB, Tao W, et al. Effect of preoperative use of long-acting octreotide on growth hormone secreting pituitary adenoma and transsphenoidal surgery. *Chin Med Sci J.* 2005;20(1):23-6.

231. Karavitaki N, Turner HE, Adams CB, Cudlip S, Byrne JV, Fazal-Sanderson V, et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(6):970-5.
232. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):85-92.
233. Hofland LJ, Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocr Rev*. 2003;24(1):28-47.
234. Chahal HS, Trivellin G, Leontiou CA, Alband N, Fowkes RC, Tahir A, et al. Somatostatin analogs modulate AIP in somatotroph adenomas: the role of the ZAC1 pathway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):E1411-20.
235. Beckers A. Does preoperative somatostatin analog treatment improve surgical cure rates in acromegaly? A new look at an old question. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):2975-7.
236. 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(6):737-40.

14. Memoria económica

Los autores (doctorando, directores de tesis y autores del artículo adjunto) declaran no tener conflictos de interés para la realización del estudio.

Parte del estudio que se presenta en esta tesis ha sido financiado por: FIS del Instituto de Salud Carlos III (cofinanciado por programa FEDER de la Unión Europea) -Proyecto: "Evolución de las hormonas gastrointestinales tras la disminución de la adiposidad y la modificación de los niveles de GH. El eje cerebro-intestino". PI13/00322. Concedido al Dr. Fernando Cordido Carballido.

15. Difusión de resultados

15. 1 Publicaciones derivadas de este estudio

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Place of Preoperative Treatment of Acromegaly with Somatostatin Analog on Surgical Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis

Francisco Pita-Gutierrez¹, Sonia Pertega-Diaz², Salvador Pita-Fernandez², Lara Pena³, Gloria Lugo¹, Susana Sangiao-Alvarellos^{3,4}, Fernando Cordido^{1,3,4*}

1 Department of Endocrinology, University Hospital A Coruña, A Coruña, Spain, **2** Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, University Hospital A Coruña, A Coruña, Spain, **3** Department of Investigation, University Hospital A Coruña, A Coruña, Spain, **4** Department of Medicine, University of A Coruña, A Coruña, Spain

Abstract

Context: Transsphenoidal neurosurgery is the accepted first-line treatment of acromegaly in the majority of patients. Previous studies addressing preoperative somatostatin analog (SSA) treatment and subsequent surgical cure rates are conflicting, reporting either benefits or no significant differences.

Objective: The aim of this study, based on a meta-analysis of all published reports, was to investigate whether treatment with SSA before surgery improves the surgical outcome of acromegaly.

Data Sources: All studies of preoperative treatment of acromegaly with SSA were systematically reviewed up to December 2011. We searched the Medline, Embase, Cochrane and Google Scholar electronic databases. Study Selection: The primary endpoint was the biochemical postoperative cure rate. We identified 286 studies, out of which 10 studies (3.49%) fulfilling the eligibility criteria were selected for analysis; five retrospective studies with a control group, two prospective non-randomized trials, and three prospective controlled trials. The meta-analysis was conducted using the random-effects model.

Data Extraction: Data were extracted from published reports by two independent observers. Data Synthesis: A borderline effect was detected in the analysis of all of the trials with control groups, with a pooled odds ratio (OR) for biochemical cure with SSA treatment of 1.62 (95% CI, 0.93–2.82). In the analysis of the three prospective controlled trials, a statistically significant effect was identified OR: 3.62 (95% CI, 1.88–6.96).

Conclusions: Preoperative treatment with SSA of GH-secreting pituitary adenomas shows a significant improvement on surgical results. This meta-analysis suggests that in centers without optimal results all patients with a GH-secreting pituitary macroadenoma should be treated with a long-acting SSA prior to surgical treatment.

Citation: Pita-Gutierrez F, Pertega-Diaz S, Pita-Fernandez S, Pena L, Lugo G, et al. (2013) Place of Preoperative Treatment of Acromegaly with Somatostatin Analog on Surgical Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 8(4): e61523. doi:10.1371/journal.pone.0061523

Editor: Raul M. Luque, University of Cordoba, Spain

Received: December 3, 2012; **Accepted:** March 11, 2013; **Published:** April 25, 2013

Copyright: © 2013 Pita-Gutierrez et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported in part by: FIS del Instituto de Salud Carlos III PI070413, PI10/00088 and Xunta de Galicia PS07/12, INCITE08ENA916110E5, INCITE09E1R91634E5, IN845B-2010/187, 10CSA916014PR, Spain. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: Fernando Cordido has received honoraria for speaking from Novartis, and unrestricted research grants from Ipsen. No one was related with the present article. None of the authors are affiliated to any commercial company (Novartis and Ipsen). This does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.

* E-mail: Fernando.Cordido.Carballido@sergas.es

Introduction

Acromegaly is a rare but severe endocrine disease due to excess GH production, caused by a pituitary adenoma in the vast majority of cases (around 98%). The incidence of acromegaly is approximately 5 cases per million per year and the prevalence is 60 cases per million [1]. The diagnosis is often preceded by around 10 years of active but unrecognized disease [2]. Somatotroph adenomas are monoclonal in origin and develop as a result of genetic changes. Over 90% of patients with acromegaly have benign monoclonal pituitary adenomas, which are not surrounded by hyperplastic tissue [3]. Other contributors that could facilitate

the expansion of the somatotroph tumor cells are hypothalamic GHRH or somatostatin, paracrine growth factors and ghrelin [2,4]. Recent data suggest the importance of the role of ghrelin in the pathophysiological regulation of GH [5–7]. Current treatment for acromegaly includes neurosurgery, radiotherapy and medical therapy with dopamine agonists, somatostatin analog (SSA), and the GH-receptor antagonist pegvisomant [2,8–10].

Transsphenoidal neurosurgery is the accepted first-line treatment of acromegaly in the majority of patients. Outcome predictors include tumour size, extrasellar extension, cavernous sinus or dural invasion, pretreatment GH and IGF-I levels and surgical expertise [11,12]. The best reported cure rates for

microadenomas and macroadenomas are 80–90% and 50–60% respectively [11–14]. In the Belgian registry of acromegaly, a survey of “real life” outcome in 418 acromegalic subjects, the cure rate of surgery by the definition of both normal IGF for age and GH <2 µg/l was 34% [15]. Overall cure rates as low as 18% (39% microadenomas and 12% macroadenomas) have been reported [16]. It is possible that other studies with low cure rates remain unpublished.

Primary or secondary medical treatment of acromegaly with somatostatin analog (SSA) can lead to relief of symptoms [17] and normalized GH and IGF-I [18]. SSA treatment may cause shrinkage of GH-secreting pituitary adenomas [18,19]. Theoretically, this could improve the likelihood of a radical resection. Furthermore, it has been suggested that SSA treatment softens the tumor parenchyma and thereby facilitates tumor removal [20,21]. It has also been reported that SSA pretreatment leads to a shortening of postoperative hospital stay [22].

Previous studies addressing preoperative SSA treatment and subsequent surgical cure rates are conflicting, reporting benefit [21–24] or no difference with preoperative SSA treatment [20,25–29]. In recent guidelines, a role for presurgical medical therapy with SSA to improve biochemical outcomes with surgery has been suggested, although further studies are needed to support general use [30]. Moreover, there is currently insufficient evidence to recommend it for improved surgical outcome or postoperative complications [31].

The aim of this study, based on meta-analysis of all published reports, was to investigate whether treatment with somatostatin analogs before surgery improves the surgical outcome of acromegaly.

Materials and Methods

Identification of Relevant Articles

All studies on the preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analogs were systematically reviewed up to December 2011 (key words: acromegaly AND preoperative AND somatostatin analogs AND (octreotide OR lanreotide)). The search strategy was unrestricted. We included studies investigating the effect of preoperative somatostatin analogs treatment on postoperative cure rates, searching the Medline, Embase, Cochrane and Google Scholar electronic databases. With the aim of identifying additional candidate studies, we reviewed the reference list of the eligible primary studies, narrative reviews and systematic reviews. In cases where multiple publications existed from the same study, the article with the most information was included. We identified 286 studies; we then exclude studies that were not original, studies that did not report outcomes of interest, studies whose full text could not be obtained, and studies with insufficient data for meta-analysis. We also excluded studies that did not report the surgical outcome or measure IGF-I. We identified twenty-one studies: eleven prospective or retrospective studies without a control group [32–42], five retrospective studies with a control group [20–22,27,28], two non-randomized prospective studies with control group [25,26] and three randomized prospective controlled trials [23,24,29]. A summary of the follow-up strategy used to identify the studies is shown in Figure S1. The studies without a control group were excluded from meta-analysis, as a result of which only 10 studies were finally selected (Table S1).

Data Extraction

Data were extracted from published reports by two independent observers (FPG and FC). Discrepancies were resolved by discussion among the authors of this report. The following data

were extracted: description of study characteristics, age, gender distribution, number of patients included, postoperative biochemical remission criteria as defined in the different studies (main objective, age adjusted normal IGF-I, fasting GH and GH after oral glucose tolerance test, Table S1), type and dose of somatostatin analog, preoperative medical treatment duration, time of postoperative evaluation, adenoma size (micro- or macroadenoma), postoperative complications, the effect of treatment on tumor size. The studies were generally of good quality, with few losses to follow-up and the use of appropriate statistical methods.

Statistical Analysis

The results are expressed as the mean (SD), median and range, absolute values and percentage. The main outcome of interest was the percentage of postoperative biochemical cure rate. The odds ratio (OR) was used as a measure of association, with its 95% confidence interval. Statistical heterogeneity was assessed using Galbraith and L'Abbé plots, and the Q statistic from DerSimonian and Laird. The meta-analysis was conducted using the random-effects model, because of the marked clinical heterogeneity. The possibility of publication bias was assessed using a funnel plot. Funnel plot asymmetry was evaluated by Begg's and Egger's tests, and a significant publication bias was considered if the P value was <0.05. A sensitivity analysis was also carried out by evaluating the influence of the absence of each individual study on the global measure of association. Furthermore, a subgroup analysis was performed including the three randomized prospective controlled trials.

Data were analyzed by EPIDAT 3.1 software (Xunta de Galicia/PHO, A Coruña, Galicia, Spain, 2006). All reported p -values are two sided, with significance set at $p < 0.05$.

Results

Meta-analysis was first performed using all of the studies with a control group ($n = 10$) and then with randomized prospective controlled trials ($n = 3$).

All Identified Trials with Control Group ($n = 10$)

The characteristics of the retrospective or prospective studies with a control group ($n = 10$) are shown in table 1. Participants in the trials tend to be middle-aged men or women; the mean age range was 40.6–47.5 years, with a percentage range for females of 40–54%. The number of patients in each trial ranged from 24 in the study by Kristoff et al [25] to 286 in the study by Losa et al [28].

The type of SSA used in most of the studies was short acting octreotide (table S1). In the most recent studies—Shen et al [29] and the Carlsen et al trial [23]—octreotide LAR was used, 20 mg im every 28th day for 3 months and 20 mg im every 28th day for 6 months, respectively. In the Losa et al study [28] several SSA were utilized, and in the study of Mao et al [24] lanreotide SL was used, starting with 30 mg/2 weeks im and increasing to 30 mg/week im at week 8 if mean GH >2.5 µg/l on GH day curves. The duration of preoperative treatment was variable, with a mean range between 5.8 to 36 weeks. The postsurgical evaluation time varied from 1 week (with short acting SSA) to more than 24 weeks. Several methodological problems were identified: five of the studies [20–22,27,28] were retrospective, with short acting octreotide. The study by Biersmaz et al [26] was a prospective non-randomized study with a reduced sample size. On the other hand, the SSA was short acting and pretreatment IGF-I values were higher in the treated group than in the control group.

Differences in cure rates between treatment groups in the included studies are detailed in table S2. The cure rate was higher in the treatment group in the studies by Stevenaert et al [21], Colao et al [22], Plockinger et al [27], Carlsen et al [23], Mao et al [24] and Shen et al [29]. A statistically significant effect was detected in the studies of Stevenaert et al [21] and Mao et al. [24]. Figure S2a shows the effect of SSA pretreatment on biochemical cure rate in all of the trials with a control group. The treatment shows a borderline significant effect, with a pooled OR (random effects) for biochemical cure of 1.62 (95% CI, 0.93–2.82). Similar results were obtained after a sensitivity analysis was performed (Table S3). This analysis determines the overall effect (global OR) after removal of the meta-analysis of each of the individual studies. This analysis shows that the probability of cure is higher in the treatment group than in the control group, even though no statistical significance was achieved.

Surgical outcome in published studies varies greatly. We analyzed if there was a relationship between untreated surgical outcome and SSA pretreatment results. Regression analysis of the cured percentage in untreated patients versus the odds ratio of the ten studies analyzed and presented in table S2, revealed a highly significant linear relationship (Spearman $Rho = -0.842$, adjusted $R^2 = 0.806$, $P < 0.0001$) indicating that centers with good surgical results do not benefit from pretreatment and centers with worse surgical results benefit most from pretreatment. (Figure S3).

Tumor Shrinkage, Hospital Stay and Surgical Complications

The mean volume reduction in the treated group was evaluated in several studies. It varied from 40% in the study of Kristoff et al [25] to 25% in the trial of Plockinger et al [27]. Colao et al [22] found a shorter hospital stay in the treated group versus control group (5.6 ± 0.5 vs 8.6 ± 0.7 days), whereas Biersmaz et al [26] found no difference (8.2 ± 8 vs 7.1 ± 7). The surgical complications evaluated prospectively in the studies by Carlsen et al [23] and Mao et al [24] found no difference between treated and control groups.

Randomized Prospective Controlled Trials (n = 3)

When only the three randomized prospective controlled trials [23,24,29] were analyzed, the following results were found. The differences in cure rates between treatment groups in the prospective trials are detailed in figure S2b. The treatment effect was significant, with a pooled OR (random effects) for biochemical cure with SSA treatment of 3.62 (95% CI, 1.88–6.96).

Publication Bias

We examined the funnel plot for signs of publication bias (Figure S4). No asymmetry or small-study effects were detected, and the Begg's and Egger's tests were not statistically significant ($P > 0.05$).

Discussion

This systematic review and meta-analysis refines the place of treatment with somatostatin analog before surgery in the surgical outcome of acromegaly. Based on biochemical cure and only including prospective randomized trials, preoperative treatment with somatostatin analog of GH-secreting pituitary adenomas shows a significant improvement on the surgical results, with an odds ratio (random effects) of 3.62 (95% CI, 1.88–6.96). We have found a highly significant relationship between untreated surgical outcome and SSA pretreatment results. These data indicate that centers with good surgical results do not benefit from pretreatment

and centers with worse surgical results benefit most from pretreatment.

Transsphenoidal neurosurgery is the accepted first-line treatment of acromegaly in the majority of patients. Even if it is not curative, surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by SSA [43,44]. The outcome of treatment with somatostatin analogs as primary or secondary therapy in clinical practice has been recently reviewed by Colao et al [8], controlling excess GH in 60–62% of patients with normalization of IGF-I levels in 59–49% of patients. Tumor shrinkage, evaluated as a reduction of at least 20% compared to the baseline, was observed in 56–75% of patients treated with somatostatin analogs. SSA efficacy is high, and only around 25% of the patients have a poor response or resistance, when considering biochemical and tumoral effects jointly [8]. A recent meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly has found that octreotide LAR induces clinically relevant tumor shrinkage in more than half of patients with acromegaly, and that intramuscular octreotide LAR produced tumor shrinkage in twice as many patients as subcutaneous octreotide [45]. These data suggest a possible explanation for the improved results with long-acting SSA when compared to studies with subcutaneous octreotide. The results of the present study are mainly based on prospective studies in patients with macroadenoma [23,24,29], and should probably not be applied to microadenoma patients. In the study by Carlsen et al [23], presurgical treatment did not improve surgical results in microadenoma patients. The SSA doses employed in the three prospective controlled trials were for octreotide LAR 20 mg im every 28th day and for lanreotide SL up to 30 mg/week im. Theoretically it could be possible that higher SSA doses improve the surgical outcome, although there are no studies analyzing SSA pretreatment with different doses. There are data indicating that high SSA doses could increase its affinity for somatostatin receptor 5 or induce an up regulation of somatostatin receptor 2 or alter its degradation [46].

There are some clinical data which suggest that the main reason for the improved surgical outcome in the treated group was that drug pretreatment made some of the tumors less invasive [29]. However, other mechanisms that could modify the biology of the GH-secreting pituitary tumor cannot be excluded; recent studies have found that somatostatin analogs pretreatment modulate aryl hydrocarbon receptor interacting protein in somatotroph adenomas [47]. We believe that the present results are very important for the treatment of acromegaly, in real clinical practice. Outside of international reference centers, the surgical cure of acromegaly is low [15,16] or largely unknown; any clinical intervention capable of improving surgical results should be greatly appreciated. Regression analysis of the cured percentage in untreated patients versus the odds ratio of the pretreatment effect on the ten studies analyzed, revealed a highly significant linear relationship (Spearman $Rho = -0.842$, adjusted $R^2 = 0.806$, $P < 0.0001$).

When we compare the outcome of the preoperative treatment in the prospective randomized studies with the retrospective studies, the results are clearly better in the former. These results could be due to the fact that, from a clinical practice perspective, there should probably be a tendency to treat preoperatively patients with more biochemically active acromegaly, with greater GH and IGF-I. Patients with more biochemically active acromegaly have a worse prognosis for postoperative cure [8,11,12]. Moreover, in some prospective studies with a control group, the treated group had a greater IGF-I than the control group [26].

We analyzed the possibility of publication bias (when only the positive results are published) using a funnel plot (Figure S4). No asymmetry or small-study effects were detected, suggesting the absence of publication bias.

We could not conduct a specific meta-analysis for adenomas considered to be non-resectable due to a lack of information in most of the articles reviewed. Some studies suggest that presurgical treatment did not improve the results in macroadenomas considered to be non-resectable [20]. We lack sufficient data to analyze the length of hospital stay or surgical complication rates. The most recent prospective randomized trials did not observe any difference in hospital stay or surgical complication rates between preoperative SSA treatment or not [23,24,29].

This study has several limitations. The first is the small number of studies available. To overcome this limitation, we decided to pool the prospective and retrospective studies. In this analysis, although there was a clear trend towards an improvement in the cure rate, the results show a positive borderline significant effect. However, when we only analyzed prospective randomized control studies (n = 3), we found a clearly significant improvement in the surgical cure with SSA pretreatment. The second limitation is the length of the postoperative evaluation period. An ideal period could be 1 year after SSA withdrawal, in order to exclude any lingering effect of presurgical SSA treatment on the outcome [48]. However, when considering the prospective randomized trials, the evaluation in the study by Carlsen et al [23] was performed 3 months postoperatively, and in the study by Mao et al and Shen et al [24,29] at least 4 months postoperatively, both intervals considered as a "safe" period to allow for washout of SSA effects [48,49].

In conclusion, the present meta-analysis suggests that in centers without optimal surgical results all patients with a GH-secreting pituitary macroadenoma should be treated with a long-acting somatostatin analog prior to surgical treatment.

Supporting Information

Figure S1 Preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome. Literature review.

References

- Holdaway IM, Rajasoorya C (1999) Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 2: 29–41.
- Melmed S (2009) Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 119: 3189–3202.
- Sanno N, Teramoto A, Osamura RY, Horvath E, Kovacs K, et al. (2003) Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 14: 25–39, vi.
- Asa SL, Ezzat S (2009) The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev Pathol* 4: 97–126.
- Diz-Lois MT, Garcia-Buella J, Suarez F, Sangiao-Alvarellos S, Vidal O, et al. (2010) Altered fasting and postprandial plasma ghrelin levels in patients with liver failure are normalized after liver transplantation. *Eur J Endocrinol* 163: 609–616.
- Outeirino-Blanco E, Garcia-Buella J, Sangiao-Alvarellos S, Pertega-Diaz S, Martinez-Ramonde T, et al. (2011) Growth Hormone, Ghrelin and Peptide YY Secretion after Oral Glucose Administration in Healthy and Obese Women. *Horm Metab Res* 43: 580–586.
- Sangiao-Alvarellos S, Helmling S, Vazquez MJ, Klusmann S, Cordido F (2011) Ghrelin neutralization during fasting-refeeding cycle impairs the recuperation of body weight and alters hepatic energy metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 335: 177–188.
- Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R (2011) Resistance to Somatostatin Analogs in Acromegaly. *Endocrine Reviews* 32: 247–271.
- Katznelson L (2010) Approach to the patient with persistent acromegaly after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4114–4123.
- Sandret L, Maison P, Chanson P (2011) Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 1327–1335.
- Freda PU (2003) How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res* 13 Suppl A:S144–151.
- Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R (2005) The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 152: 379–387.
- Jane JA, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, et al. (2011) Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Remission Using Modern Criteria, Complications, and Predictors of Outcome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96: 2732–2740.
- Wang YY, Higham C, Kearney T, Davis J, Trainer P, et al. (2011) Acromegaly surgery in Manchester revisited - The impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*.
- Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, et al. (2007) AcroBel—the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol* 157: 399–409.
- Lissett CA, Peacey SR, Laing I, Tetlow I, Davis JR, et al. (1998) The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone (GH) secreting adenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49: 653–657.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G (2004) Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 25: 102–152.
- Sheppard MC (2003) Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58: 387–399.
- Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, et al. (2005) A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4405–4410.

(TIF)

Figure S2 Forest plot of trials of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome. Figure S2a: All identified trials with control group (n = 10). Figure S2b: Randomized Prospective controlled trials (n = 4).

(TIF)

Figure S3 Regression analysis: Cured percentage in untreated patients versus the Odds Ratio (from Table S2).

(TIF)

Figure S4 Funnel plot of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome.

(TIF)

Table S1 Characteristics of the studies, with control group, evaluating the effect of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog (SSA) on surgical outcome.

(DOC)

Table S2 Preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome. Differences in cure rates between treatment groups in the studies included.

(DOC)

Table S3 Preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analog on surgical outcome. Sensitivity analysis.

(DOC)

Author Contributions

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: FP-G SP-D SP-F LP GL SS-A FC. Conceived and designed the experiments: FC. Performed the experiments: FP-G SP-D SP-F LP GL FC. Analyzed the data: FP-G SP-D SP-F FC. Contributed reagents/materials/analysis tools: SP-D SP-F LP GL SS-A. Wrote the paper: FP-G FC.

20. Abe T, Ludecke DK (2001) Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre. *Eur J Endocrinol* 145: 137–145.
21. Stevenaert A, Beckers A (1996) Presurgical Octreotide: treatment in acromegaly. *Metabolism* 45: 72–74.
22. Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso De Caro MI, Marzullo P, et al. (1997) Effect of octreotide pretreatment on surgical outcome in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3308–3314.
23. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, et al. (2008) Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2984–2990.
24. Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, Wang DY, Zhou J, et al. (2010) Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. *Eur J Endocrinol* 162: 661–666.
25. Kristof RA, Stoffel-Wagner B, Klingmuller D, Schramm J (1999) Does octreotide treatment improve the surgical results of macro-adenomas in acromegaly? A randomized study. *Acta Neurochir (Wien)* 141: 399–405.
26. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F (1999) Direct postoperative and follow-up results of transphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octreotide compared to those in untreated matched controls. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3551–3555.
27. Plockinger U, Quabbe HJ (2005) Presurgical octreotide treatment in acromegaly: no improvement of final growth hormone (GH) concentration and pituitary function. A long-term case-control study. *Acta Neurochir (Wien)* 147: 485–493; discussion 493.
28. Losa M, Mortini P, Uribaz L, Ribotto P, Castrignano T, et al. (2006) Presurgical treatment with somatostatin analogs in patients with acromegaly: effects on the remission and complication rates. *J Neurosurg* 104: 899–906.
29. Shen M, Shou X, Wang Y, Zhang Z, Wu J, et al. (2010) Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. *Endocr J* 57: 1035–1044.
30. Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, et al. (2011) American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly—2011 update. *Endocr Pract* 17 Suppl 4: 1–44.
31. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, et al. (2009) Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1509–1517.
32. Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, Hatfield MK, Gebarski SS, et al. (1988) Preoperative treatment of acromegaly with long-acting somatostatin analog SMS 201–995: shrinkage of invasive pituitary macroadenomas and improved surgical remission rate. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 1040–1048.
33. Carlsen SM, Svartberg J, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, et al. (2011) Six-month preoperative octreotide treatment in unselected, de novo patients with acromegaly: effect on biochemistry, tumour volume, and postoperative cure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 74: 736–743.
34. Lucas-Morante T, Garcia-Uria J, Estrada J, Saucedo G, Cabello A, et al. (1994) Treatment of invasive growth hormone pituitary adenomas with long-acting somatostatin analog SMS 201–995 before transphenoidal surgery. *J Neurosurg* 81: 10–14.
35. Lucas T, Astorga R, Catala M (2003) Preoperative lanreotide treatment for GH-secreting pituitary adenomas: effect on tumour volume and predictive factors of significant tumour shrinkage. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58: 471–481.
36. Plockinger U, Reichel M, Fett U, Saeger W, Quabbe HJ (1994) Preoperative octreotide treatment of growth hormone-secreting and clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas: effect on tumor volume and lack of correlation with immunohistochemistry and somatostatin receptor scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1416–1423.
37. Zielinski G, Podgorski JK, Koziarski A, Siwik J, Zgliczynski W, et al. (2001) Preoperative administration of a slow releasing somatostatin analog (SR-lanreotide, BIM 23014) in patients with acromegaly in the course of GH-releasing adenoma. *Neurol Neurochir Pol* 35: 423–437.
38. Spinas GA, Zapf J, Landolt AM, Stuckmann G, Froesch ER (1987) Preoperative treatment of 5 acromegalics with a somatostatin analogue: endocrine and clinical observations. *Acta Endocrinol (Copenh)* 114: 249–256.
39. Tamura M, Yokoyama N, Abe Y, Sera N, Tominaga T, et al. (1998) Preoperative treatment of growth hormone-producing pituitary adenoma with continuous subcutaneous infusion of octreotide. *Endocr J* 45: 269–275.
40. Oshino S, Saitoh Y, Kasayama S, Arita N, Ohnishi T, et al. (2006) Short-term preoperative octreotide treatment of GH-secreting pituitary adenoma: predictors of tumor shrinkage. *Endocr J* 53: 125–132.
41. Tachihana E, Saito K, Yoshida J (1999) Preoperative short-term administration of octreotide for facilitating transphenoidal removal of invasive growth hormone-secreting macroadenomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 39: 496–499; discussion 499–501.
42. Yin J, Su CB, Xu ZQ, Yang Y, Ma WB, et al. (2005) Effect of preoperative use of long-acting octreotide on growth hormone secreting pituitary adenoma and transphenoidal surgery. *Chin Med Sci J* 20: 23–26.
43. Karavitaki N, Turner HE, Adams CB, Cudlip S, Byrne JV, et al. (2008) Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68: 970–975.
44. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, et al. (2006) Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 85–92.
45. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, et al. (2012) Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS ONE* 7:e36411.
46. Hofland LJ, Lamberts SW (2003) The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance. *Endocr Rev* 24: 28–47.
47. Chahal HS, Trivellin G, Leontiou CA, Albani N, Fowkes RC, et al. (2012) Somatostatin Analogs Modulate AIP in Somatotroph Adenomas: The Role of the ZAC1 Pathway. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97: E1411–E1420.
48. Beckers A (2008) Does preoperative somatostatin analog treatment improve surgical cure rates in acromegaly? A new look at an old question. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2975–2977.
49. Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, Chanson P, Frohman LA, et al. (2005) Consensus statement: medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 153: 737–740.