

Revisión

Pegvisomant: uso clínico en pacientes con acromegalia

Alejandro Román-González  ¹, Huber Padilla-Zambrano ²,
Carlos Alfonso Builes-Barrera ¹, Henry Tovar ³

¹Hospital Universitario San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

²Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia

³Hospital San José, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Román-González A, Padilla-Zambrano H, Builes-Barrera CA, Tovar H. Pegvisomant: uso clínico en pacientes con acromegalia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e763. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.763>

Recibido: 19/Noviembre/2020

Aceptado: 19/Abril/2022

Publicado: 18/Julio/2022

Resumen

Contexto: el manejo de los pacientes con acromegalia actualmente incluye cirugía, radioterapia y terapia farmacológica. Aunque la cirugía es el tratamiento de primera línea, un gran porcentaje de pacientes van a requerir manejo adicional con radioterapia y farmacoterapia.

Objetivo: revisar las características farmacológicas y los estudios clínicos de pegvisomant.

Metodología: se revisaron las bases de datos electrónicas como Medline y Pubmed con el término pegvisomant y se analizaron los estudios clínicos y los datos relevantes de este medicamento en el manejo de acromegalia.

Resultados: los análogos de somatostatina constituyen el tratamiento farmacológico de primera línea indicado en las guías de práctica de esta entidad, no obstante, estudios recientes han reportado niveles muy variables de control de la enfermedad. Para lograr un mejor control se introdujo el pegvisomant, un análogo de la hormona de crecimiento que se une al receptor pero no induce cambios conformacionales para la transducción de señales y, por tanto, no inhibe la secreción de la hormona de crecimiento, sino sus efectos fisiológicos en los tejidos diana. Hasta la fecha, ha demostrado eficacia para normalizar los niveles séricos del IGF-1 tanto en monoterapia como en terapia combinada.

Conclusiones: si no logramos el control de la enfermedad a pesar de estos medicamentos, debemos considerar terapias de segunda línea como pasireotide o pegvisomant. Las características clínicas individuales del paciente permitirán elegir cuál es la mejor opción para nuestros pacientes. El pegvisomant es un medicamento eficaz para el control del paciente con acromegalia.

Palabras clave: pegvisomant, acromegalia, antagonista de GH, IGF-1, lanreotide, octreotide, pasireotide.

Destacados

- Las tasas de control de la acromegalia con análogos de somatostatina de primera generación son bajas.
- Pegvisomant es un análogo de la GH que inhibe el receptor de esta.
- La dosis inicial es 40 mg de carga, seguidos de 10 mg/día subcutáneo.
- A la fecha, pegvisomant es el medicamento más potente para el control de la acromegalia.

 **Correspondencia:** Alejandro Román González, calle 64 # 51D-154, oficina de Endocrinología y Diabetes, bloque 6, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia. Correo-e: alejandro.roman@udea.edu.co

Pegvisomant: Clinical use in acromegalic patients

Abstract

Background: Currently, the management of patients with acromegaly includes surgery, radiation therapy, and drug therapy. Although surgery is the first-line treatment, a large percentage of patients will require additional management with radiotherapy and pharmacotherapy.

Purpose: To review the pharmacology and clinical studies of pegvisomant.

Methodology: Electronic databases such as Medline and PubMed were searched with the term pegvisomant. Clinical studies and relevant data regarding pegvisomant in the management of acromegaly are presented.

Results: Somatostatin analogs are the cornerstone of drug therapy for this entity; however, recent studies have reported low rates of disease control. To achieve better control, Pegvisomant has been introduced. This drug is a growth hormone analog that binds to the receptor but does not induce conformational changes for signal transduction. Therefore, it does not inhibit growth hormone secretion but rather its physiological effects on target tissues. To date, it has shown efficacy in normalizing serum IGF-1 levels both in monotherapy and in combination therapy.

Conclusions: Absence of acromegaly control despite first line treatment should trigger consideration of second line treatment like pegvisomant or pasireotide. Individual characteristics allow the clinician to choose the better option to the patient. Pegvisomant is an effective drug to control this disease

Keywords: Pegvisomant, acromegaly, GH antagonist, IGF-1, lanreotide, octreotide, pasireotide.

Highlights

- Acromegaly control rates with first-generation somatostatin analogs are low.
- Pegvisomant is a GH analog that inhibits the GH receptor.
- The initial dose is 40 mg loading, followed by 10 mg/day subcutaneously.
- To date, pegvisomant is the most potent drug for the control of acromegaly.

Introducción

La acromegalia es un trastorno endocrino poco frecuente caracterizado por un exceso en la secreción de la hormona de crecimiento (GH) (1) que conlleva a un aumento de la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-1) (2). Generalmente, esta entidad es causada por la presencia de adenomas somatotropos de la glándula hipofisaria (3).

En la acromegalia se producen diversas manifestaciones como el agrandamiento de las manos y los pies, y complicaciones graves como comorbilidades cardiovasculares, respiratorias, metabólicas y también un incremento de la tasa de cáncer, particularmente de colon (4). El exceso de la GH e IGF-1 generan una disminución en la esperanza de vida (2) y aumentan la mortalidad de dos a tres veces, principalmente por enfermedad cardiovascular (5), por lo tanto, al normalizar tanto el IGF-1 como la GH, la mortalidad a largo plazo disminuirá (6).

El objetivo del manejo de esta entidad es la mejoría de los síntomas, el control del crecimiento tumoral (7), la reversión de los efectos que produce la hipersecreción de la GH (2, 3) y la normalización los niveles séricos de IGF-1 (2, 8). Los tratamientos actuales incluyen la resección tumoral, la radioterapia y la terapia farmacológica (3, 9).

Aunque la cirugía sigue siendo el tratamiento de primera línea, solo el 40-75% de los pacientes en general y menos de la mitad de los pacientes con macroadenomas (que representan la mayoría de los casos) logran un control o una curación (5, 10), por lo cual, aproximadamente el 40% de los pacientes va a requerir manejo adicional, el cual puede incluir radioterapia o farmacoterapia (8).

La radioterapia ha demostrado un efecto retardado, ineficacia en la normalización de las concentraciones séricas de IGF-1 (10) y una alta incidencia de panhipopituitarismo (3, 10), por lo tanto, la farmacoterapia es útil para el control

sin radioterapia previa o mientras se esperan los efectos de la misma (8).

El tratamiento farmacológico incluye los análogos de la somatostatina (AS), los agonistas de la dopamina (AD) o un antagonista del receptor de GH (7, 8, 11). Los AS de acción prolongada de primera generación constituyen la piedra angular de la farmacoterapia (1, 2) en pacientes con baja probabilidad de curación quirúrgica o como terapia adyuvante posterior a la intervención quirúrgica (1). Actualmente hay disponible dos AS de acción prolongada: octreotida y lanreotida, los cuales normalizan los niveles séricos de IGF-1 en el 30-55% de los pacientes (5, 11), mediante la supresión directa de la secreción GH del tumor y puede provocar reducción tumoral (5), por lo que se considera de primera línea en pacientes con macroadenomas (1), sin embargo, estudios recientes han demostrado tasas muy variables de control con AS. Los AS de segunda generación como el pasireotide pueden mejorar el control bioquímico en pacientes con pobre respuestas a AS de primera generación, aun así, algunos pacientes requieren terapias adicionales (2).

El pegvisomant es un análogo de GH humana que se une al receptor de GH pero no causa su activación, lo que conlleva a la inhibición de la producción de IGF-1 (2, 12). Este ha demostrado ser un fármaco eficaz al antagonizar competitivamente el receptor (2), pero sin actuar sobre el tumor hipofisario (13). En el año 2000 se publica el primer informe sobre su eficacia y seguridad a largo plazo (3) y en los años 2002 y 2003 fue aprobado en Europa y Estado Unidos, respectivamente (12).

La presente revisión describe los mecanismos fisiológicos de la GH e IGF-1, la evidencia clínica

disponible y los efectos adversos del uso del pegvisomant.

Materiales y métodos

Mecanismos fisiológicos

Hormona de crecimiento (GH)

La GH es sintetizada, almacenada y secretada por las células somatotrópicas de la hipófisis anterior (14, 15). El gen de la GH humana se ubica en el cromosoma 17q22 y está constituido por 5 exones y 4 intrones que codifican una proteína precursora de 217 aminoácidos (16). Mediante proteólisis se produce la eliminación del péptido señal amino-terminal y se origina un polipéptido maduro de 191 aminoácidos de cadena sencilla, con un peso molecular de 22 kDa (17, 18), este polipéptido se considera la isoforma de GH más predominante en la circulación (14, 19), representando el 90% de la GH plasmática (14).

La GH posee una estructura tridimensional que comprende cuatro hélices alfa, empaquetadas estrechamente con cadenas adyacentes no helicoidales en un haz antiparalelo que contiene dos puentes de disulfuro (18, 20). Las hélices antiparalelas se conectan en un patrón de "arriba-arriba-abajo-abajo" con el núcleo del haz de cuatro hélices que contribuye a estabilizar la estructura y a mantener la configuración empaquetada (21), posee dos dominios de unión al receptor separados: el sitio 1 y el sitio 2 (22), donde el sitio 1 es de alta afinidad mientras que el 2 es más débil (23).

Son diversas las funciones fisiológicas de la GH. En la tabla 1 se describen las acciones biológicas de la GH y en la figura 1 se describe los mecanismos fisiológicos de GH/IGF-1 (18).

Tabla 1. Efectos fisiológicos de la GH (24)

Acciones biológicas de la GH	
Estimula	Inhibe
Crecimiento óseo longitudinal y remodelación ósea	Acción de la insulina
1. Proliferación de condrocitos	Síntesis de IGFBP-1
2. Proliferación de osteoblastos y depósito óseo	Síntesis de IGFBP-2
3. Proliferación de osteoclastos y resorción ósea	
4. Síntesis de colágeno tipo I	
Crecimiento del músculo esquelético (fibra, fuerza)	
Crecimiento del hígado	
Desyodación de T4 a T3	
Lipólisis	
Cetogénesis	
Gluconeogénesis	
Síntesis/renovación de proteínas	
Balance de nitrógeno corporal total	
Lactancia	
Síntesis de IGF-1	
Síntesis de la subunidad ácido-lábil	
Síntesis de IGFBP-3	
Inhibidores de la serina proteasa (SPI) 2.1 y 2.2	
Inmunomodulación (endocrina, autocrina-paracrina)	
1. Proliferación de células B y T	
2. Actividad de las células asesinas naturales	
3. Actividad de macrófagos	
4. Actividad de neutrófilos	
5. Producción de inmunoglobulinas	
6. Producción de citocinas	

Fuente: elaboración propia.

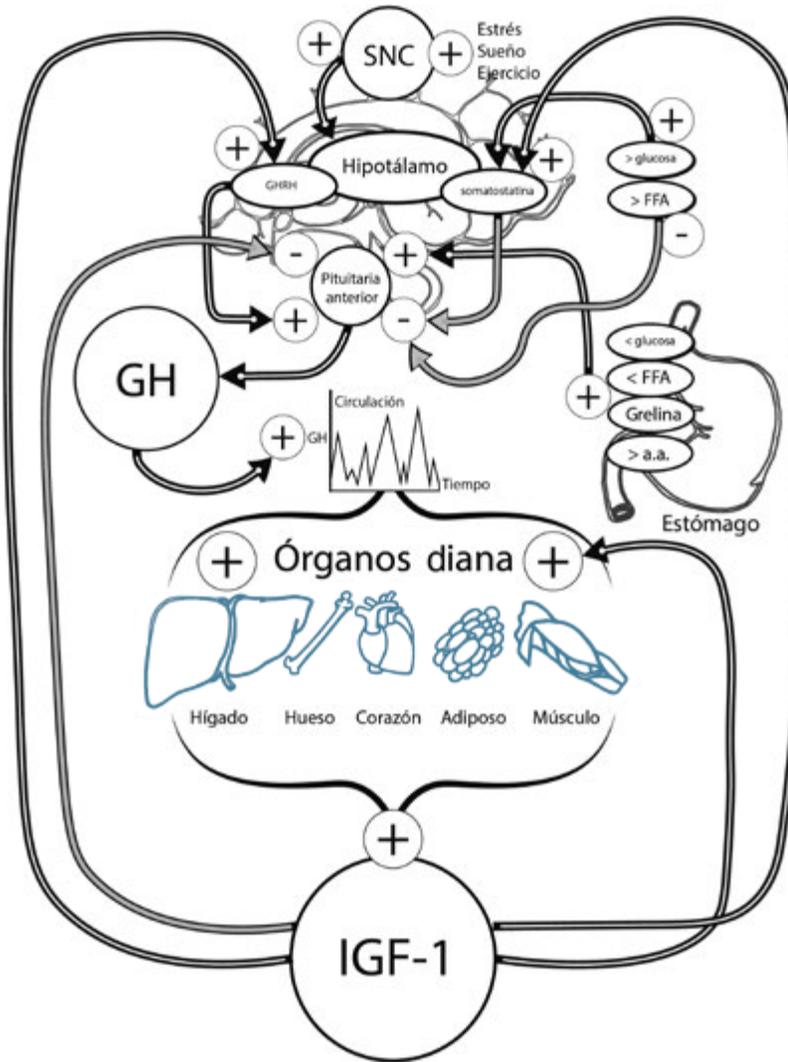


Figura 1. Fisiología de la GH e IGF-1 (18, 25-27)

Nota aclaratoria: la síntesis y la secreción hipofisaria de GH es estimulada por la secreción hipotalámica de GHRH e inhibida por la somatostatina. La GH se une al GHR en tejidos periféricos como músculo, hígado, hueso, corazón y tejido adiposo para inducir la síntesis del IGF-1, que proviene principalmente del hígado.

El IGF-1 disminuye los niveles de GH mediante la inhibición por retroalimentación a nivel hipotalámico e hipofisario, al reducir la GHRH aumenta la somatostatina. La grelina estimula la secreción de GHRH y podría modular la amplitud pulsátil de GH.

Abreviaturas: sistema nervioso central (SNC), hormona del crecimiento (GH), hormona liberadora de GH (GHRH), factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), ácidos grasos libres (FFA) y aminoácidos (a.a).

Fuente: elaboración propia.

GHR e interacción GH-GHR

Una vez liberada la GH, la transducción de señales se inicia con la unión de GH a un receptor de GH (GHR) en la membrana plasmática de

los tejidos diana (figura 2) (28). El gen GHR se encuentra en el brazo corto del cromosoma 5 (19), este receptor transmembrana es miembro de la superfamilia de moléculas de citoquinas tipo 1

(20, 23) y se compone de aproximadamente 620 aminoácidos (19), este se encuentra en diferentes tejidos como hígado, tejido adiposo, músculo, próstata, riñón, placenta, corazón, cerebro y glándula mamaria (21, 27).

El GHR está conformado por un dominio N-terminal que contiene la región extracelular donde se une la hormona, un dominio transmembrana hidrófobo y un dominio C-terminal que contiene estructuras importantes en la señalización intercelular (19, 21). El receptor se elimina mediante su degradación proteolítica y un proceso continuo de internalización dependiente de ubiquitina y degradación endolisosómica (29). La escisión proteolítica del dominio extracelular genera GHBP (19, 23) y aunque su función no es clara, se considera que funciona como un reservorio de GH, modula su actividad al competir con el GHR (19), reduce la tasa de eliminación (17) y sirve como marcador de la renovación de GHR (20).

Para que se produzca una activación del receptor, se requiere la unión de la molécula a los dos sitios de unión (28, 30). Se han propuesto dos modelos de activación del GHR: el modelo de dimerización inducida por GH, en el que se describe que GH se une primero con alta afinidad a un monómero de GHR a través del sitio 1 y luego en el sitio 2, provocando un cambio conformacional en el dominio extracelular de GHR y el inicio de la señalización (19, 28, 30); y el modelo de cambio conformacional inducido por GH, en el cual se propone que la GH se une a un dímero de GHR preformado, provocando cambios conformacionales requeridos para la señalización, incluidas rotaciones en los subdominios de GHR (19, 31). Los dos sitios se acoplan a una región similar en la proteína de unión al receptor, centrada alrededor del triptófano 104 (W104) (23), dado que los sitios de unión de la GH no tienen similitudes estructurales (19).

El GHR carece de actividad quinasa intrínseca, por lo cual induce al reclutamiento y la activación de tirosinas-quinasa citoplasmáticas para la señalización, como Janus quinasa 2 (JAK2) (17, 19), constituyendo así la más utilizada por el GHR (19). Esta unión desencadena la fosforilación

de la quinasa 2 de Janus (JAK2) que induce al reclutamiento y la posterior fosforilación de STATs -1, -3, -5a y -5b (transductores de señal y activadores de la transcripción) (21, 29, 31). Posteriormente, las STAT fosforiladas se disocian del receptor y se translocan al núcleo, donde se unen a una secuencias de ADN específicas y activan la transcripción de genes sensibles a GH (figura 1) (19, 29).

Otras vías que contribuyen en la señalización de la GH son la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y los sistemas de fosfatidilinositol 3'-quinasa (PI3K) (19, 20). La activación de la vía STAT dependiente de GH da como resultado la transcripción del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-1) (figura 2) (20, 31), mientras que los efectos antagonistas de la insulina de la GH en el tejido adiposo y el músculo esquelético están mediados a través de la vía PI3K (20).

IGF-1 y sus efectos fisiológicos

La producción de IGF-1 se da como resultado de la interacción de GH-GHR y su activación. Los efectos de la GH no son producidos en su gran mayoría por acción directa, sino mediados por el IGF-1 (18, 22, 23).

En el año 1976, Rinderknecht y Humbel aislaron dos principios activos del suero humano que por su semejanza estructural con la proinsulina lo denominaron "factor de crecimiento insulínico 1 y 2" (IGF-1 y 2) (33), este gen IGF-1 se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma 12q23-23 (34) que codifica para el factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) (35).

El IGF-1 es una hormona polipeptídica de 70 aminoácidos con efectos endocrinos, paracrinos y autocrinos, con una similitud estructural a la proinsulina (35, 36). Similar a la insulina, IGF-1 tiene una cadena A y B conectadas por enlaces disulfuro y su similitud estructural con la insulina explica la capacidad del IGF-1 para unirse (con baja afinidad) al receptor de insulina (35). Los hepatocitos producen aproximadamente entre el 70-80%, constituyendo la fuente principal de IGF-1 (24,37,38).

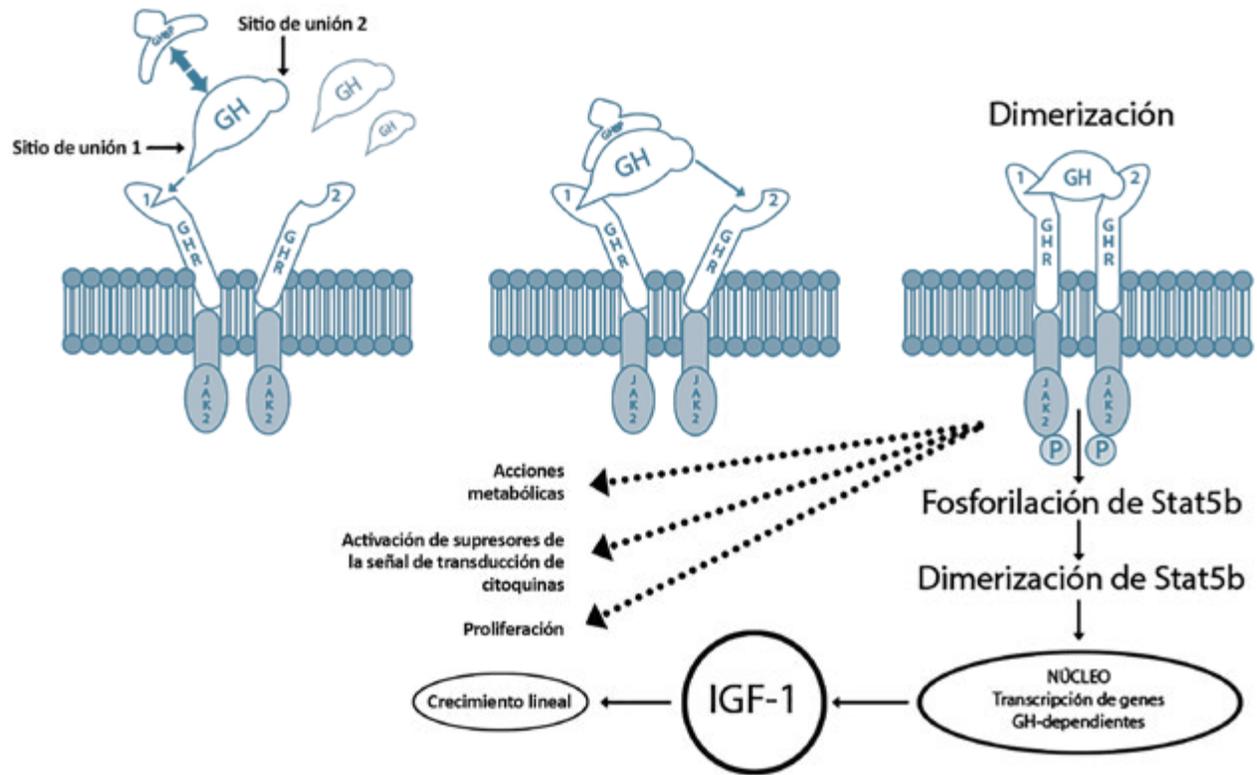


Figura 2. Mecanismo y respuesta fisiológica a la interacción GH-GHR (20, 28, 32)

Fuente: elaboración propia.

El receptor de IGF-1 tipo 1 (IGF-1R) humano es producto de un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 15q25-26 (35), un gen miembro de la familia de genes de la insulina (39) que comparte un 60% de homología con los receptores de insulina, pero que difiere en la especificidad y afinidad del ligando (38). Es un heterotetrámero compuesto por dos subunidades α de extensión extracelular y subunidades β transmembrana (40). La subunidad α se une a IGF-1, IGF-2 e insulina, pero se une con mayor afinidad al IGF-1 (39), y la subunidad β contiene el dominio de tirosina quinasa que permite la transducción de señales (40). La expresión de IGF-1R en los tejidos está regulada por factores sistémicos y tisulares que incluyen GH circulante, yodotironinas, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de fibroblastos (41, 42).

La bioactividad de IGF está modulada por proteínas de unión a IGF (IGFBP) que facilitan su estabilidad en suero y matrices extracelulares

(36, 43). Se han caracterizados seis proteínas de alta afinidad (IGFBP 1 a 6) (43, 44) y estas se modifican con ejercicio, cirugía, embarazo, nutrición y envejecimiento (38).

El 90% de IGF-1 forma complejos con las IGFBP que modulan la disponibilidad de IGF-1 libre en los tejidos (35), juegan un papel importante en el transporte de IGF a diferentes tejidos y espacio extravascular (44); pueden limitar el acceso de IGF-1 al IGF-1R de la superficie celular, inhibiendo o potenciando su acción por su mayor afinidad por el receptor, y además pueden actuar como reservorios que liberan lentamente IGF-1, lo que permite su acción prolongada (36, 43). Aproximadamente, el 80% del IGF-1 se transporta como un complejo ternario que consta de una molécula de IGF-1, IGFBP-3 y la subunidad ácido-lábil (ALS) (27, 37, 45, 46). IGFBP-3 e IGFBP-2 son las formas más abundantes en el plasma (44) e IGFBP-3 está regulado principalmente por GH, pero también

por IGF-1 (47) y menos del 1% del IGF-1 circula como proteína libre (18).

En el hígado, la expresión del gen IGF-1 está regulada principalmente por la GH (36, 38), su producción es inhibida por los estrógenos, la anorexia nerviosa (17) y la desnutrición (17, 37). Por su parte, la insulina también inhibe la transcripción hepática de la IGFBP-1, que inhabilita la bioactividad de IGF-1 en tejidos periféricos en ayunas (37).

IGF-1 regula la producción de GH a través de un circuito de retroalimentación negativa (38) debido a que los niveles elevados de GH e IGF-1 en la circulación estimulan la liberación de

somatostatina que interactúa con los receptores de somatostatina y regula negativamente la secreción de GH de la pituitaria anterior (15, 36). La concentración sérica de IGF-1 refleja la secreción de GH de 24 horas y el envejecimiento se asocia con una disminución de la producción de GH e IGF-1 (17) (figura 1).

IGF-1 también es importante en el desarrollo fetal, el crecimiento adolescente y la homeostasis del tejido adulto, regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos (38). Algunos ejemplos relevantes de la respuesta celular a la activación del receptor de IGF-1 se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Respuesta celular del IGF-1 (24)

Respuestas celulares a la activación del receptor de IGF-1	
Función	Ejemplos
Regulación de la expresión genética	Inmediatamente temprano: c- fos , c- jun , junB, egr1
	Osteoblasto: osteopontina, sialoproteína ósea, procolágeno (I), fosfatasa alcalina, osteocalcina
Estimulación de la miogénesis	Activación temprana de genes del ciclo celular (ciclina D1 y D2)
	Supresión transitoria de factores miogénicos (miogenina, MRF4, myf5)
Apoptosis	Inhibición de la apoptosis en respuesta a estímulos ambientales (p. ej., hipoxia) y químicos (p. ej., fas, agentes quimioterapéuticos, abstinencia del factor de crecimiento)
	Múltiples vías involucradas (AKT/proteína quinasa B, MAPK) que conducen a la desfosforilación de BAD
Progresión del ciclo celular	Activación de genes del ciclo celular
	"Factor de progresión G1"
Modulación de la respuesta inmune	Regulación de la producción de citocinas
	Regulación de la proliferación celular (expansión clonal)
Esteroidogénesis suprarrenal	Inducción de genes de enzimas esteroidogénicas
	Interactúa con ACTH para estimular la liberación de cortisol de las células adrenocorticales
Producción de esteroides sexuales	IGF-1/IGF-1 mejora la respuesta esteroidogénica a LH/hCG en células de Leydig
	Estimula la producción de progesterona en las células de la granulosa. Interacción sinérgica con FSH y estradiol

Fuente: elaboración propia.

Resultados

Pegvisomant

En el año 1990, Chen, Wight, Wagner y Kopchick generaron una bGH bovina con mutaciones E117L, G119R y A122D que lograron suprimir el crecimiento en ratones transgénicos al bloquear la activación del receptor (48). Estos mismos autores demostraron que la mutación G120R en la GH humana también bloqueaba su activación (49).

Posteriormente, se observó que la sustitución de glicina en la posición 120 por lisina (G120K) no permitió la activación del receptor al bloquear su unión al sitio 2 (50). Además de esta mutación, se realizaron ocho modificaciones en el sitio de unión 1 (51, 52). Estas mutaciones en conjunto dieron como resultado una molécula con actividad biológica denominada como B2036 (19).

El pegvisomant es el primer antagonista específico del GHR (53), un análogo de 40–50 kDa, cuya molécula central es B2036 (53). La B2036 está constituida por 191 aminoácidos (21, 22) con dos enlaces disulfuro internos obtenidos por expresión de células de *E. coli* de donde se extrae y se purifica (54). Posee una mutación de G120K en el sitio 2 y ocho mutaciones adicionales en el sitio 1 (21, 22). Las mutaciones del sitio de unión 1 son H18D, H21N, R167N, K168A, D171S, K172R, E174S e I179T, las cuales aumentan la afinidad por la GHBP (29, 51, 52, 55) de cuatro a cinco veces en comparación con la GH (52), aunque las mutaciones en el sitio 1 aumentan la afinidad por GHBP, no cambian la afinidad por el receptor (53).

Debido al tamaño de la GH (22 kDa), esta es rápidamente eliminada por los riñones (vida media de aproximadamente 15 min) o por la internalización del complejo GH–GHR (56). Para aumentar su tamaño molecular, prolongar su vida media y reducir su inmunogenicidad, la molécula B2036 se pegila (53), esto consiste en la unión covalente de restos de polietilenglicol (PEG) (57) al aminoácido lisina (53), es por esto que de las ocho modificaciones, dos mutaciones del aminoácido lisina (lisina a alanina en la posición 168 y lisina a arginina en la posición 172) eliminan la probabilidad de pegilación del sitio de unión 1 y

asegura que este sitio permanezca accesible para su unión con el GHR (56). Clark *et al.* demostraron que la conjugación de 4,5–PEG con GH humana recombinante prolongó la vida media y aumentó su tamaño molecular a 42–46 kDa (frente a 22 kDa para la GH nativa) (58).

El pegvisomant está constituido por la molécula B2036 con 4–6 restos de PEG conjugados covalentemente (53), esto prolonga su vida media de 15 minutos a aproximadamente seis días (28, 59), disminuye la afinidad, aumenta su tamaño y peso molecular y altera las propiedades fisicoquímicas que conllevan a una disminución del aclaramiento sistémico (20, 21, 60). La disminución de la afinidad por el GHR trae como consecuencia un aumento de la dosis del análogo para lograr un antagonismo eficaz (20, 26, 52), por eso su eficacia se deriva de su tasa de aclaramiento muy reducida, que es una consecuencia de la pegilación (53).

El pegvisomant es un medicamento inyectable (21) que está disponible como polvo liofilizado y requiere reconstitución con 1 ml del diluyente (agua estéril) antes de su administración subcutánea y cada vial contiene 10, 15, 20, 25 y 30 mg de pegvisomant en 1 ml de solución (17, 54).

Se administra una dosis de carga de 40 mg, seguidos de 10 mg/día. Los ajustes se realizan en incrementos o disminución de 5 mg/día cada cuatro a seis semanas hasta mantener las concentraciones de IGF–1 en rangos normales para la edad. Las concentraciones séricas de IGF–1 se deben medir cada cuatro a seis semanas y se recomienda realizar pruebas de función hepática antes y después de su administración (54).

Farmacodinamia/farmacocinética

El pegvisomant se une al sitio de unión 1 del GHR, pero no tiene la capacidad para unirse al sitio 2, evitando así la fosforilación de Jak2 y transducción de señales (figura 3), esto se traduce en un bloqueo de la unión GH–GHR, una disminución del IGF–1 (así como de otras proteínas séricas que responden a la GH) (26, 29, 54) y a un aumento de la secreción de GH por la retroalimentación IGF–1 reducida, es decir, decrece la acción de GH en lugar de inhibir su

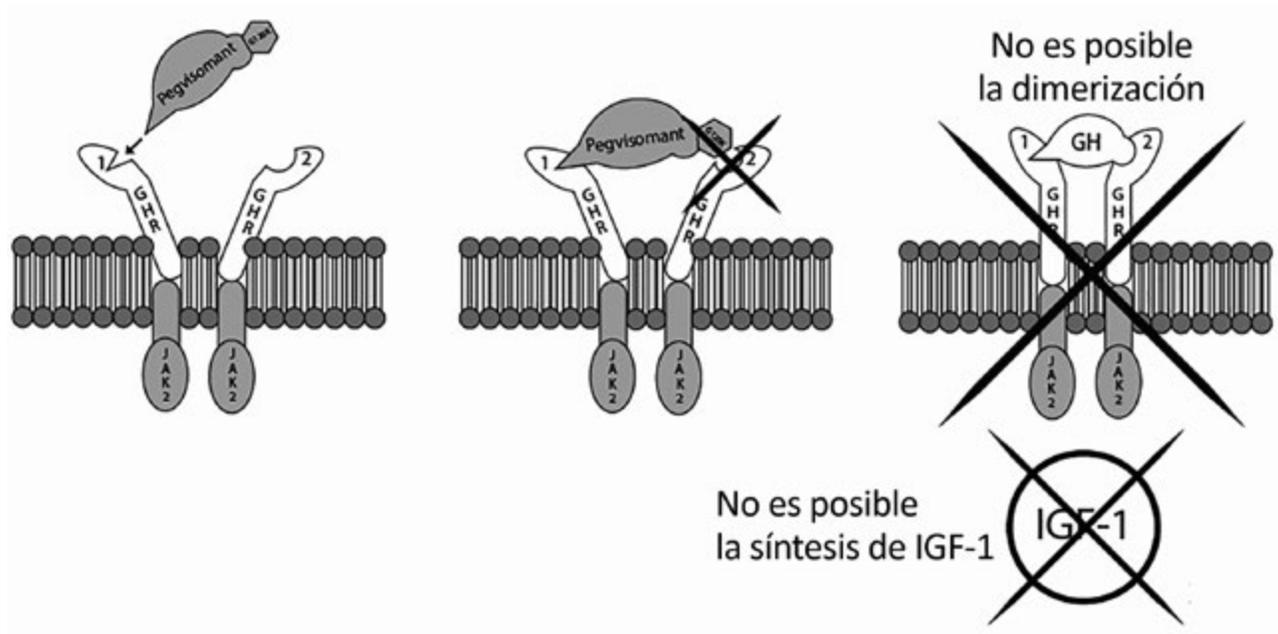


Figura 3. Interacción del pegvisomant con el GHR (20, 22)

Fuente: elaboración propia.

secreción (29). A pesar de la homogeneidad en la secuencia de GH y prolactina, el pegvisomant no interactúa con el receptor de la prolactina, demostrando su selectividad por GHR (54).

Se desconoce si puede actuar a nivel del hipotálamo, dado el elevado peso molecular, y se asume que el pegvisomant no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), favoreciendo así un efecto indirecto a través del IGF-1/IGF-1 (4).

Un estudio analizó las concentraciones de pegvisomant en suero y LCR 18–24 h después de la inyección subcutánea de pegvisomant (20 mg) y según las mediciones del LCR, el pegvisomant no atraviesa la BHE, evitando así la inhibición del SNC y, por tanto, la capacidad de estimulación de la secreción de GH puede deberse a sus acciones fuera de la barrera, a través de la eminencia media o mediante la supresión de las concentraciones de IGF-1 (61).

La biodisponibilidad de pegvisomant después de la administración subcutánea es del 57,6% (igual que con la GH) y solo una pequeña fracción (< 0,6%) del fármaco activo se excreta en la orina. Se observó después de administrar dosis de 0,03 a 1 mg/kg una concentración sérica máxima

después de 12 a 60 horas y una variación de la vida media entre 74 y 99 h (20).

Rodvold y van der Lely reportaron una biodisponibilidad del 56,7%, volumen de distribución después de administración subcutánea de 23,3 litros y en administración intravenosa de 12,4 litros; excreción mínima por orina y un aclaramiento sistémico de 28 ml/hora (administrado en dosis de 10 a 20 mg), el cual aumentó en 0,6 ml/hora por cada kg de peso corporal superior al peso promedio de 94 kg (62).

Resultados

Eficacia

Monoterapia

El primer estudio sobre la eficacia del pegvisomant fue publicado en el año 2000, el cual reportó niveles séricos normales de IGF-1 en cualquier visita en el 54%, 81% y 89% con dosis de 10, 15 y 20 mg, respectivamente (3). Un año después se reportan concentraciones normales en el 95% de los pacientes tratados durante 12 meses o más (10). Los estudios iniciales evaluaron la

eficacia en pacientes con enfermedad persistente posterior al manejo con cirugía o radioterapia (17).

Hasta la fecha, solo se había estudiado la eficacia con un protocolo de administración diaria, sin embargo, por su vida media prolongada se evaluó la normalización del IGF-1 en dosis menos frecuentes. Jehle, Reyes, Sundeen y Freda evaluaron a 10 pacientes, de los cuales 5 (50%) lograron niveles séricos normales con una dosificación menos frecuente (63). Posteriormente, un estudio que incluyó a 7 pacientes demostró que un protocolo de administración dos veces y una vez a la semana es eficaz para controlar los niveles séricos y la disminución en el número de inyecciones puede mejorar la satisfacción del paciente (64).

Estos estudios mostraban una variabilidad en la dosis requerida para normalizar los niveles séricos de IGF-1. Un estudio evaluó si esta variabilidad estaba influenciada por factores como sexo, edad, peso y radioterapia previa. Además, las mujeres requirieron un promedio de 0,04 mg/kg más de pegvisomant que los hombres y una dosis media corregida por peso de 19,2 mg/día para normalizar el IGF-1 sérico (14,5 mg/día en hombres). En pacientes sometidos a radioterapia previa, estos requirieron una menor dosis de pegvisomant para normalizar el IGF-1 (15,2 mg/día frente a 18,5 mg/día sin radioterapia previa) (65), sin embargo, el estudio reportó la normalización de los niveles séricos en el 95% de los casos sin influencia del sexo en la dosis requerida (9).

Debido a que el IGF-1 y la GH intervienen en la patogenia de la miocardiopatía acromegálica, se evaluó el efecto del pegvisomant a corto y largo plazo en la morfología y la función cardíaca. A corto plazo, a dosis media de 25 mg/día, se lograron niveles normales en el 59% y a largo plazo en un 83%; el índice de masa ventricular izquierda presentó una mayor reducción a largo plazo, lo cual se reflejó en una disminución de la prevalencia de la hipertrofia ventricular izquierda del 50% al inicio a 17% después de 18 meses. La prevalencia de la insuficiencia cardíaca al comienzo del estudio fue de un 76% y de 8% después de 18 meses de tratamiento. Además, la normalización

del IGF-1 se asoció con una mejora en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (13).

En el año 2009 se publica el primer estudio que compara la eficacia del pegvisomant y la octreotida de acción prolongada, excluyendo a pacientes con radioterapia o farmacoterapia previa. No se observó diferencia significativa en la eficacia de ambas monoterapias debido a que ambos normalizaron los niveles de IGF-1, sin embargo, el pegvisomant presentó una mayor eficacia en pacientes con niveles basales de IGF-1 más elevado (8).

En el año 2018 se publica el segundo análisis intermedio del Acrostudy, en el cual se notificaron niveles normales en el 53% de los casos en el primer año y de 73% a los 10 años con una dosis media de pegvisomant de 18,9 mg/día. Aunque los resultados son inferiores a los observados en ensayos clínicos, es posible que se deba a las diferencias en los criterios de normalización de IGF-1, la ausencia del esquema de titulación de la dosis y el uso de una variedad de ensayos de IGF-1 (66).

Recientemente se publicó el primer estudio multicéntrico realizado en Brasil. El estudio incluyó a 109 pacientes, de los cuales el 89% había recibido cirugía, 34% radioterapia, 99% farmacoterapia con AS y 67% con cabergolina. Al comienzo del estudio, todos los pacientes presentaban un IGF-1 por encima del límite superior normal y se utilizó pegvisomant como monoterapia en el 11% de los pacientes. La normalización de los niveles de IGF-1 se obtuvo en el 74,1% de los casos con una dosis media de 15 mg/día cuando se usó como monoterapia y 10 mg/día en terapia combinada, datos que afirman la conclusión de los ensayos clínicos (67). En el mismo año se publica un estudio multicéntrico argentino que informa resultados similares, el estudio incluyó a 75 pacientes que habían sido tratados con pegvisomant hasta por 118 meses, el 97,3% de ellos tenían antecedentes de manejo quirúrgico, radioterapia o farmacoterapia y presentaban niveles de IGF por encima del límite superior normal. El 45% recibió monoterapia con pegvisomant y el 55% terapia combinada con AS o cabergolina. Los niveles de IGF-1 se normalizaron en el 62,9% de los casos con una dosis media de 11,8 mg/día (68).

Un metaanálisis reciente de estudios observacionales longitudinales evaluó la eficacia y la seguridad de pegvisomant. Se incluyeron 31 artículos con los cuales se realizaron ocho metaanálisis (dos sobre efectividad y seis sobre seguridad). La tasa global del control de la enfermedad fue del 60,9%, pero cuando se consideró solo a los pacientes sometidos a monoterapia (cinco estudios), se encontró una tasa de control de IGF-1 global del 71,7% (4).

Terapia combinada

Los AS de acción prolongada han sido los agentes más utilizados en la práctica clínica habitual para el tratamiento de la acromegalia, pero solo logran normalizar los niveles de GH/IGF-1 en aproximadamente el 60% de los casos (8) y en el restante los suprimen de manera inadecuada (7). Aunque la monoterapia con pegvisomant logra normalizar los niveles en más del 90% de los casos, es una terapia costosa. Estos elevados costos en el manejo de los pacientes llevaron a investigar su uso en terapia combinada. En el año 2005, se publica el primer estudio que evalúa la terapia combinada con AS de acción prolongada y pegvisomant durante 42 semanas, reportando la normalización de IGF-1 en el 95% de los casos (69). Dos años después se evaluó esta terapia combinada a largo plazo, informando una normalización de los niveles en todos los pacientes del estudio (70). Posteriormente, se estudió una cohorte mayor con 141 pacientes que informó una eficacia del 97% con dosis de 80 mg/semanales (12).

Un estudio comparó la monoterapia con pegvisomant y la terapia combinada con octreotida. La normalización de los niveles séricos de IGF-1 fue similar en ambos regímenes: 56% para monoterapia y 62% en terapia combinada. Cuando se evaluaron los niveles normales en cualquier momento del estudio, se reportaron tasas de 60% y 73%, respectivamente, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, por lo cual se sugieren ambos regímenes en pacientes resistentes a AS de acción prolongada (7). No obstante, un estudio reportó una disminución de niveles séricos en el 39% de los pacientes con el uso de pegvisomant y octreotida durante ocho meses (1).

Cuando se investigó la eficacia de la coadministración de lanreotida y pegvisomant, se observó una normalización en el 57,9% de los pacientes después de siete meses a una dosis media de 60 mg/semanal y en el 78,9% en cualquier momento (11).

El estudio PAPE fue el primero en evaluar la eficacia de la monoterapia o en combinación de pasireotide con pegvisomant, cambiando los pacientes que estaban bien controlados con AS de acción prolongada y pegvisomant. Se informó de la normalización de IGF-1 en el 73,8% de los casos y una reducción del 66,1% de la dosis de pegvisomant en las primeras 12 semanas de tratamiento con pasireotide, indicando que el pasireotide posee un efecto adicional de ahorro de pegvisomant, pero elevó la frecuencia de desarrollo de diabetes *mellitus*, que pasó de un 32,8% al 68,9% después de 24 semanas de tratamiento (2).

Bonert *et al.* realizaron un estudio aleatorizado en pacientes adultos con acromegalia y utilizaron, en un primer brazo, terapia combinada de lanreotide 120 mg/mes u octreotide LAR 30 mg mes combinado con pegvisomant 40-160 mg/semana, en un segundo brazo usaron dosis bajas de lanreotide (60 mg) u octreotide 10 mg con pegvisomant semanal, y en el otro brazo dosis bajas de análogos más pegvisomant diario de 16-50 mg. 52 pacientes fueron evaluables y el 92% lograron un control de la enfermedad independiente del control previo (el segundo brazo fue el menos costoso). Los autores concluyeron que dosis bajas de lanreotide u octreotide más pegvisomant semanal es una nueva opción para controlar la acromegalia de manera costo-efectiva (71).

La cabergolina como monoterapia se ha informado que normaliza el IGF-1 en un 20-30% de los pacientes y se ha reportado que la adición de 10 mg de pegvisomant al día durante 12 semanas logró normalizar la IGF-1 en el 68% de los casos (72).

En la tabla 3 se resume la evidencia clínica sobre el pegvisomant monoterapia y la terapia combinada.

Tabla 3. Resumen de la evidencia clínica del pegvisomant

Referencia	Año de publicación	Objetivo	# de pacientes	Duración del estudio	Dosis administrada	Control de la enfermedad (%)	Observaciones del control de la enfermedad
(3)	2000	Eficacia relacionada con la dosis de pegvisomant	112	3 meses	10 mg	54%	-
					15 mg	81%	
					20 mg	89%	
Van der Lely <i>et al</i>	2001	Eficacia del pegvisomant	160	18 meses	Dosis de 10 mg/día y se incrementó o disminuyó 5 mg/día (dosis máxima de 40 mg día)	97%	Tratados durante 12 meses o más
(63)	2005	Eficacia de la alternancia de la dosis de pegvisomant	10	20 meses	10 mg, 2 veces a la semana (2 pacientes)	50%	5 de cada 10 pacientes con protocolo diferente a la administración diaria
					10 mg todos los días (1 paciente)		
					15 mg todos los días (3 pacientes)		
					40 mg todos los días (1 paciente)		
					10 mg/cada dos días (2 pacientes)		
15 mg, 2 de cada 3 días (1 paciente)							
(69)	2005	Eficacia de terapia combinada con AS y pegvisomant	26	10,5 meses	30 mg/mes de octreotida de acción prolongada o 120 mg de lanreotida y 25 mg/semana de pegvisomant (se ajustó hasta lograr niveles normales)	81%	A la semana 18 se normalizaron los niveles en 21 de 26 pacientes
					95%	Solo completaron las 42 semanas 19 pacientes de los cuales 18 lograron niveles normales	

(65)	2007	Eficacia de dosis de pegvisomant utilizada de acuerdo con sexo, peso, edad y radioterapia previa	118	12,7 meses	Dosis de carga inicial de 80 mg de pegvisomant, se inició el tratamiento con 10 mg/día (se titularon en incrementos o disminuciones de 5 mg/día de acuerdo con los niveles de IGF-1)	-	El sexo, el peso corporal, la radioterapia previa y la GH/IGF-1/IGF-1 basal influyen en la dosis de pegvisomant necesaria para normalizar el IGF-1 sérico en pacientes con acromegalia activa
(13)	2007	Eficacia de pegvisomant a corto y largo plazo sobre la estructura cardíaca	17	18 meses	Dosis de carga inicial de 40 mg de pegvisomant, se inició el tratamiento con 10 mg/día (se titularon en incrementos o disminuciones de 5 mg/día cada seis semanas de acuerdo con los niveles de IGF-1)	59%	A corto plazo, los niveles de IGF-1 se normalizaron en 10 de los 17 pacientes
(7)	2009	Eficacia de la monoterapia con pegvisomant vs. terapia combinada con octreotida en pacientes sin radioterapia y tratamiento médico previo	27	10 meses	Dosis de 10 mg/día (se titularon en incrementos o disminuciones de 5 mg/día de acuerdo con los niveles de IGF-1). La dosis de octreotida fue la misma recibida en la visita de selección	56%	Monoterapia
(8)	2009	Comparación de eficacia de pegvisomant vs. octreotida en pacientes sin radioterapia y tratamiento médico previo	118	12 meses	Dosis de 10 mg/día de pegvisomant (se titularon en incrementos o disminuciones de 5 mg/día de acuerdo con los niveles de IGF-1). La dosis inicial de octreotida de acción corta fue de 50 µg 3 veces al día durante 4 semanas. Después de este período de adaptación, los pacientes recibieron octreotida LAR 20 mg cada 4 semanas durante 3 meses (tituló en 10 mg a intervalos de 16 semanas hasta una dosis máxima de 30 mg o 40 mg cada 4 semanas)	51%	Terapia combinada
						34%	-

Higham <i>et al</i>	2009	Eficacia de pegvisomant a largo plazo	57	91 meses	Dosis media de 15 mg	95%	-
Higham <i>et al</i>	2009	Eficacia de la dosificación semanal de pegvisomant	7	8 meses	Dosis media de 15 mg al día (rango 10-20 mg una vez al día)	Sin diferencias estadísticamente significativas	-
Van der Lely <i>et al</i>	2011	Eficacia de la coadministración de lanreotida y pegvisomant	92	7 meses	Lanreotida (120 mg/mes) y pegvisomant (40-120 mg/semana)	57,9%	-
(5)	2011	Eficacia de pasar de monoterapia con AS a terapia con pegvisomant a dosis baja	18	6 meses	Octreotida de liberación de acción prolongada (10-30 mg por 4 semanas) o lanreotida autogel 80,0 mg por 4 semanas Cotratamiento de dosis de octreotida de liberación de acción prolongada de 6,7-20 mg por 4 semanas o en lanreotida autogel de 24-60 mg por 4 semanas. La dosis mediana de pegvisomant fue 52,5 (rango 30-60) mg/semana	Sin diferencias estadísticamente significativas	-
(72)	2012	Eficacia de monoterapia con cabergolina o pegvisomant vs. terapia combinada	24	10,5 meses	Dosis inicial de cabergolina (0,5 mg dos veces por semana) y 10 mg/día de pegvisomant	11% 26% 68%	Monoterapia con cabergolina Monoterapia con pegvisomant Terapia combinada
(12)	2014	Eficacia de terapia combinada de pegvisomant y AS a largo plazo	141	58,8 meses	La dosis media de pegvisomant para lograr esta eficacia fue de 80 mg semanales	97%	-
(2)	2018	Eficacia de pasireotida de liberación prolongada en monoterapia o en combinación con pegvisomant	61	6 meses	Pasireotida de 60 mg y dosis media de pegvisomant de 134 mg/semana	73,8%	-

(66)	2018	Eficacia de pegvisomant a largo plazo	2090	144 meses (duración media de tratamiento de 91 meses)	-	53 %	
						A los 12 meses	A los 120 meses
(1)	2019	Eficacia de octreotida como monoterapia a dosis altas o en combinación con pegvisomant o cabergolina	31 (octreotida y pegvisomant)	8 meses (seguimiento a octreotida y pegvisomant)	70 mg/semanal de pegvisomant	39 %	
(71)	2020	Combinación de dosis diferentes de lanreotida u octreotida con pegvisomant diario o semanal	60 en tres brazos	24-32 semanas	Brazo 1: lanreotida 120, mg/mes u octreotida LAR 30 mg/mes más pegvisomant 40-160 mg/semana, brazo 2: lanreotida 60 mg/mes u octreotida 10 mg/mes con pegvisomant semanal y brazo 3: lanreotida 60 mg/mes u octreotida 10 mg/mes con pegvisomant diario 16-50 mg	Brazo A 93,3 %; brazo B 95,7 % y brazo C 100 %	

Fuente: elaboración propia.

Seguridad

Alteración de pruebas de función hepática

La alteración de las enzimas hepáticas constituyen el efecto secundario más común (12, 73) y se ha reportado tanto en el uso de monoterapia con pegvisomant como en terapia combinada con AS de acción prolongada (11, 12, 74). Con el uso de monoterapia, la alteración enzimática varía entre el 1 y el 5% (3,71-10,74) y con terapia combinada entre 3 y 38% (7, 12, 69,70), observándose mayores elevaciones en pacientes con terapia combinada (7). Aproximadamente el 83% de los pacientes con terapia combinada presentan elevaciones enzimáticas en el primer año de tratamiento con terapia combinada (12) y la población con mayor riesgo de presentar esta complicación son los pacientes con diabetes *mellitus* (70).

Estos hallazgos sugieren realizar un control regular de las pruebas de función hepática en pacientes que reciben terapia con pegvisomant (17). Se debe realizar mensual durante seis meses y posterior al tratamiento cada tres meses durante los próximos seis meses y luego semestral (75).

En presencia de signos y síntomas sugestivos de hepatitis, elevación de las enzimas hepáticas > cinco veces del límite superior normal o evidencia de disfunción hepática, se debe suspender el medicamento (31); sin embargo, la evidencia no es clara para los casos con alteración leve. Si se decide continuar el pegvisomant en estos pacientes, la monitorización debe ser semanal (76).

La evidencia disponible sugiere que la alteración de las pruebas de función hepática asociadas con pegvisomant no se relaciona con la dosis y la duración del tratamiento (7). Hasta la fecha no se ha informado insuficiencia hepática o daño hepático permanente (31), no obstante, la mayoría de los estudios han notificado una normalización de los niveles enzimáticos cuando se suspende el medicamento (10) y algunos reportan la reaparición de la alteración cuando se usa nuevamente el fármaco (3, 10).

Lipodistrofia cutánea

La lipodistrofia se produce durante el uso de pegvisomant por la inhibición local de la lipólisis estimulada por la GH (77) y se puede presentar tanto en monoterapia como en terapia combinada (73).

La mayoría de los casos mejoran con la suspensión del medicamento y variando la zona anatómica de inyección en cada administración (12). Se aconseja un monitoreo para detectar signos tempranos de lipodistrofia (77) y entrenar al paciente en la rotación del sitio de inyección (31, 73).

Formación de anticuerpos

Aunque la pegilación disminuye la probabilidad de formación de anticuerpos (3, 4, 10), un estudio reportó anticuerpos séricos contra la GH en títulos de 1:4 a 1:64 en 5 pacientes tratados con dosis de 10 mg/día de pegvisomant, un paciente tratado con 15 mg y dos pacientes tratados con 20 mg (3). Van der Lely *et al.* notificaron 27 pacientes con resultados positivos para anticuerpo contra GH, de los cuales 11 presentaron aumentos que variaron de 1:4 a 1:16 (10).

Tamaño del tumor

El crecimiento tumoral fue considerado como el principal problema de seguridad que limitó el uso del pegvisomant en la práctica clínica (75), debido al aumento de los niveles séricos de GH observados durante el tratamiento (78). En el año 2001 se describe el primer caso de progresión del tamaño tumoral durante el tratamiento con pegvisomant (79). Se ha observado crecimiento tumoral entre 1 y 17% (3, 7, 8, 10, 64, 74) y se ve con mayor frecuencia durante el primer año del manejo (75). Algunos autores sugieren que es un reflejo de la naturaleza agresiva del tumor más que un efecto del fármaco (78) o efecto de rebote por la interrupción de los AS (80).

Diferentes estudios han evaluado el crecimiento tumoral relacionado con el uso de pegvisomant. Jiménez *et al.* notificaron el aumento tumoral en un solo paciente de los 43 monitorizados durante 58 meses (81). Buchfelder *et al.* informaron que 18 pacientes de los 307 tratados con pegvisomant presentaron aumento tumoral después de 86

semanas de seguimiento, pero solo en el 44% de los 18 pacientes iniciales confirmó el aumento (82). En el año 2010, un estudio evaluó a 61 pacientes durante 24 meses, de los cuales en tres casos se observó un aumento del volumen tumoral superior al 25% en el primer año (ninguno de ellos recibió tratamiento con radioterapia previamente) (80). Marazuela *et al.* notificaron una progresión significativa en el tamaño del tumor en tres pacientes entre los meses 15 y 25 después del comienzo de la terapia con pegvisomant. En dos casos la progresión del tumor se asoció con un remanente posquirúrgico y otro caso con microadenoma no detectado antes del inicio de la terapia. Ninguno tuvo una respuesta tumoral durante la terapia con SA (83). Los mismos autores, en el año 2011, encontraron un aumento significativo del tamaño tumoral en el 6,7% de los pacientes. La ausencia de radioterapia previa y la corta duración de la terapia con AS se asociaron significativamente con un mayor riesgo de crecimiento tumoral ($P = 0,014$) y ($P < 0,001$), respectivamente (84). En el análisis intermedio del Acrostudy con 1288 pacientes incluidos, se observaron 30 casos con crecimiento tumoral, de los cuales 13 aumentos fueron relevantes clínicamente (74).

La evidencia sugiere que todos los pacientes tratados con pegvisomant deben someterse a RM selar regular para detectar un posible crecimiento tumoral de manera oportuna (76). Se debe realizar una evaluación periódica (82) y, además, tener en cuenta las características del tumor, la respuesta tumoral previa al uso de AS y el volumen tumoral antes del inicio de la terapia (75).

Discusión

Uso clínico en acromegalia

El pegvisomant en monoterapia se usa como segunda línea en pacientes que no logran un control bioquímico con dosis máxima de AS (octreotida o lanreotida) y se sugiere como una opción mejor que pasireotide en pacientes con hiperglucemia preexistente o diabetes *mellitus* que no responden a octreotida o lanreotida y para pacientes sin tumor residual clínicamente relevante, sin embargo, se ha demostrado su utilidad como terapia de primera línea (85).

Se sugiere iniciar a dosis bajas y titular hasta lograr normalizar los niveles séricos de IGF-1. No obstante, en pacientes jóvenes con enfermedad más agresiva, niveles elevados de IGF-1 y comorbilidades asociadas, se pueden requerir dosis más altas al comienzo (85).

Con respecto a la terapia combinada, por el mayor control bioquímico en pacientes tratados con pegvisomant y octreotida/lanreotida, se podría considerar en pacientes con preocupación para el control residual tumoral y la tolerancia a la glucosa alterada. La terapia combinada con pasireotide o AS de primera generación puede ser una opción en aquellos pacientes con crecimiento tumoral observado si la radioterapia está contraindicada, no está disponible o mientras se esperan los efectos de la radioterapia en tumores agresivos (85). En la figura 4 se presenta el algoritmo propuesto por el consenso multidisciplinario publicado en el año 2020 para el manejo de los pacientes con acromegalia.

Conclusión

La acromegalia es una enfermedad huérfana y la primera opción para su tratamiento es la resección quirúrgica en centros experimentados por un neurocirujano dedicado a hipófisis. Cuando la cirugía falla o en casos raros en que se requiera manejo primario, se pueden usar como primera línea los análogos de somatostatina lanreotide u octreotide. En nuestro medio, una opción adicional con repuestas inferiores es la cabergolina. Si no logramos control de la enfermedad a pesar de estos medicamentos, debemos considerar terapias de segunda línea como pasireotide o pegvisomant. Las características clínicas individuales del paciente permitirán elegir cuál es la mejor opción para nuestros pacientes. El pegvisomant es un medicamento eficaz para el control del paciente con acromegalia.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este artículo.

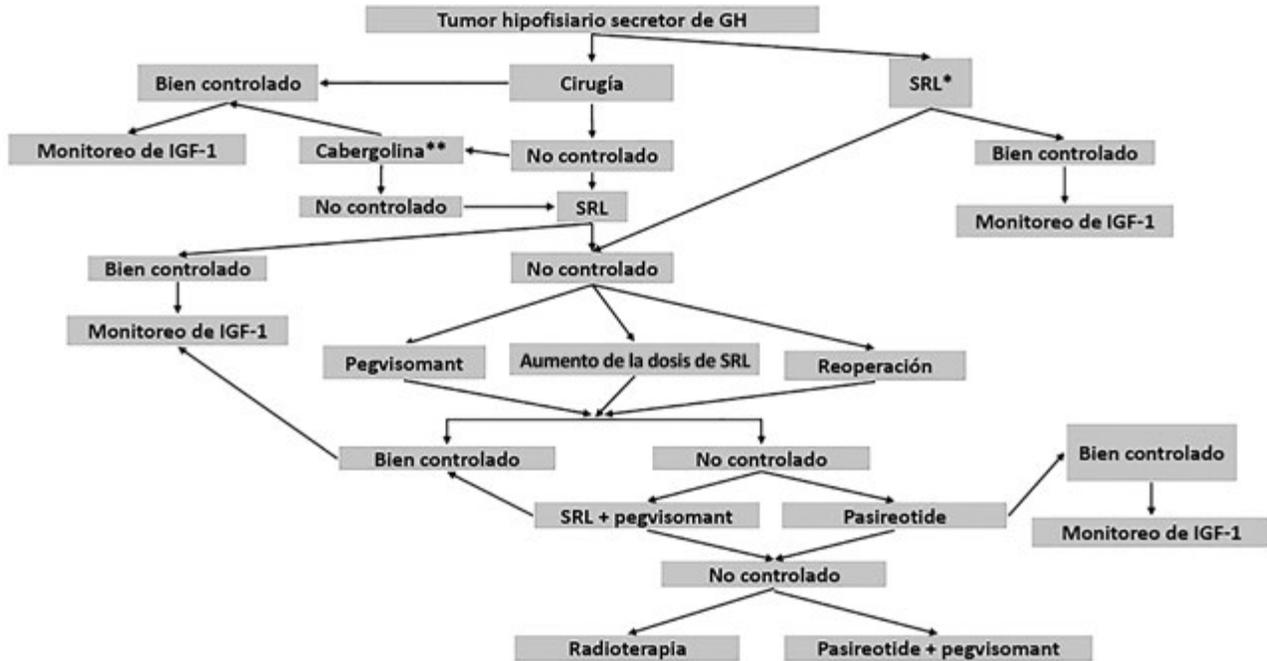


Figura 4. Algoritmo para el manejo multidisciplinario de la acromegalia (85)

Nota aclaratoria: *si la cirugía curativa no es factible; **considerar en casos de elevaciones leves de GH/IGF-1 posoperatorias; bien controlado à definido como GH / IGF-1 normalizado.

Fuente: tomado de (85).

Conflictos de interés

ARG: ha recibido patrocinio para conferencias, investigación o como advisory board de Sanofi-Aventis, Novartis, Pfizer y Recordati Rare Diseases; CABB: ha recibido patrocinio para conferencias, investigación o como advisory board de Sanofi-Aventis.

Referencias

- [1] Colao A, Zgliczyński W, Komorowski J, Kos-Kudła B, Tabarin A, Kerlan V, *et al.* Efficacy and safety of high-dose long-acting repeatable octreotide as monotherapy or in combination with pegvisomant or cabergoline in patients with acromegaly not adequately controlled by conventional regimens: results of an open-label, multicentre study. *Endokrynol Pol.* 2019;70:305-12. <https://doi.org/10.5603/EPa2019.0023>
- [2] Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJ, Dallenga AH, Haitsma IK, Janssen JA, *et al.* Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Controlled With Pegvisomant and First-Generation Somatostatin Analogues (PAPE Study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 febr.;103(2):586-95. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02017>
- [3] 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 abr.;342(16):1171-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM200004203421604>
- [4] Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies.

- Endocrine. 2019 en.;63(1):18–26. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1729-7>
- [5] Madsen M, Poulsen PL, Ørskov H, Møller N, Jørgensen JO. Cotreatment with Pegvisomant and a Somatostatin Analog (SA) in SA-Responsive Acromegalic Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 ag.;96(8):2405–13. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0654>
- [6] Neggers SJ, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen JA, Badia X, *et al.* Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 oct.;93(10):3853–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0669>
- [7] Trainer PJ, Ezzat S, D’Souza GA, Layton G, Strasburger CJ. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 oct.;71(4):549–57. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03620.x>
- [8] Ghigo E, Biller BM, Colao A, Kourides IA, Rajjic N, Hutson RK, *et al.* Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naïve to radiation and medical therapy. *J Endocrinol Invest.* 2009 dic.;32(11):924–33. <https://doi.org/10.1007/BF03345774>
- [9] Higham CE, Chung TT, Lawrance J, Drake WM, Trainer PJ. Long-term experience of pegvisomant therapy as a treatment for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 jul.;71(1):86–91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03469.x>
- [10] 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 nov.;358(9295):1754–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06844-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06844-1)
- [11] van der Lely AJ, Bernabeu I, Cap J, Caron P, Colao A, Marek J, *et al.* Coadministration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(3):325–33. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0867>
- [12] Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW, Dallenga AH, Poublon RM, Feelders RA, *et al.* Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 oct.;99(10):3644–52. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2032>
- [13] Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC, Galdiero M, Ciccarelli A, *et al.* Treatment with Growth Hormone Receptor Antagonist in Acromegaly: Effect on Cardiac Structure and Performance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 febr.;92(2):476–82. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1587>
- [14] Baumann G. Growth hormone heterogeneity: genes, isohormones, variants, and binding proteins. *Endocr Rev.* 1991 nov.;12(4):424–49. <https://doi.org/10.1210/edrv-12-4-424>
- [15] Lu M, Flanagan JU, Langley RJ, Hay MP, Perry JK. Targeting growth hormone function: strategies and therapeutic applications. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4(1):1–11. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0036-y>
- [16] Petronella N, Drouin G. Gene conversions in the growth hormone gene family of primates: stronger homogenizing effects in the Hominidae lineage. *Genomics.* 2011 sept.;98(3):173–81. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2011.06.001>
- [17] Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn J. Nanomedicines in the treatment of acromegaly: focus on pegvisomant. *Int J Nanomedicine.* 2006;1(4):385–98. <https://doi.org/10.2147/nano.2006.1.4.385>
- [18] Higham CE, Trainer PJ. Growth hormone excess and the development of growth hormone receptor antagonists. *Exp Physiol.*

- 2008 nov.;93(11):1157–69. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.042515>
- [19] Kaabi Y. Growth hormone and its receptor: A molecular insight. *Saudi J Heal Sci.* 2012 my.;1(2):61–8. <https://doi.org/10.4103/2278-0521.100942>
- [20] Taylor P, Thankamony GN, Dunger DB, Acerini CL. Pegvisomant: current and potential novel therapeutic applications. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(12):1553–63. <https://doi.org/10.1517/14712590903449222>
- [21] Berryman DE, Palmer AJ, Gosney ES, Swaminathan S, DeSantis D, Kopchick JJ. Discovery and uses of pegvisomant: A growth hormone antagonist. *Endokrynol Pol.* 2007;58(4):322–9.
- [22] Drake W, Parkinson C, Besser G, Trainer P. Clinical use of a growth hormone receptor antagonist in the treatment of acromegaly. *Trends Endocrinol Metab.* 2001 nov.;12(9):408–13. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(01\)00461-1](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(01)00461-1)
- [23] Wilkinson IR, Pradhananga SL, Speak R, Artymiuk PJ, Sayers JR, Ross RJ. A long-acting GH receptor antagonist through fusion to GH binding protein. *Sci Rep.* 2016;6(1):35072. <https://doi.org/10.1038/srep35072>
- [24] Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The Somatomedin Hypothesis: 2001. *Endocr Rev.* 2001 febr.;22(1):53–74. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.1.0419>
- [25] Casanueva FF. Physiology of Growth Hormone Secretion and Action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992 sept.;21(3):483–517. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30199-3](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30199-3)
- [26] Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth Hormone Receptor Antagonists: Discovery, Development, and Use in Patients with Acromegaly. *Endocr Rev.* 2002 oct.;23(5):623–46. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0022>
- [27] Kargi AY, Merriam GR. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 jun.;9(6):335–45. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.77>
- [28] Muller AF, Kopchick JJ, Flyvbjerg A, van der Lely AJ. Growth hormone receptor antagonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 abr.;89(4):1503–11. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-022049>
- [29] Bernabeu I, Rodriguez-Gomez IA, Ramos-Levi AM, Marazuela M. Profile of pegvisomant in the management of acromegaly: an evidence-based review of its place in therapy. *Res Reports Endocr Disord.* 2015 febr.;47. <https://doi.org/10.2147/RRED.S78255>
- [30] Parkinson C, Trainer PJ. Pegvisomant: A growth hormone receptor antagonist for the treatment of acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2000;10(supl. B). [https://doi.org/10.1016/S1096-6374\(00\)80023-4](https://doi.org/10.1016/S1096-6374(00)80023-4)
- [31] Tritos NA, Biller BM. Pegvisomant: a growth hormone receptor antagonist used in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):129–35. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0753-y>
- [32] Ballerini MG, Ropelato MG. El receptor de la hormona de crecimiento humana (hGH) y la proteína de transporte de alta afinidad de la hGH. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2008;45(1):28–46.
- [33] Rinderknecht E, Humbel RE. Polypeptides with nonsuppressible insulin-like and cell-growth promoting activities in human serum: isolation, chemical characterization, and some biological properties of forms I and II. *Proc Natl Acad Sci.* 1976 jul.;73(7):2365–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.73.7.2365>
- [34] Brissenden JE, Ullrich A, Francke U. Human chromosomal mapping of genes for insulin-like growth factors I and II and epidermal growth factor. *Nature.* 1984 ag.;310(5980):781–4. <https://doi.org/10.1038/310781a0>
- [35] Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol.* 2001

- oct.;54(5):311–6. <https://doi.org/10.1136/mp.54.5.311>
- [36] Aguirre GA, De Ita JR, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med.* 2016 dic.;14(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0762-z>
- [37] Lewitt MS. The Role of the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor System in Visceral Adiposity. *Biochem Insights.* 2017 en.;10. <https://doi.org/10.1177/1178626417703995>
- [38] Yakar S, Adamo ML. Insulin-like growth factor 1 physiology: lessons from mouse models. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 jun.;41(2):231. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.04.008>
- [39] Werner H, Weinstein D, Bentov I. Similarities and differences between insulin and IGF-I: structures, receptors, and signalling pathways. *Arch Physiol Biochem.* 2008 febr.;114(1):17–22. <https://doi.org/10.1080/13813450801900694>
- [40] Kato H, Faria TN, Stannard B, Roberts CT, LeRoith D. Essential role of tyrosine residues 1131, 1135, and 1136 of the insulin-like growth factor-I (IGF-I) receptor in IGF-I action. *Mol Endocrinol.* 1994 en.;8(1):40–50. <https://doi.org/10.1210/mend.8.1.7512194>
- [41] Denley A, Cosgrove LJ, Booker GW, Wallace JC, Forbes BE. Molecular interactions of the IGF system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005;16(4–5):421–39. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.04.004>
- [42] Kim JJ, Accili D. Signalling through IGF-I and insulin receptors: where is the specificity? *Growth Horm IGF Res.* 2002 abr.;12(2):84–90. <https://doi.org/10.1054/ghir.2002.0265>
- [43] Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000 jun.;278(6):E967–76. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.278.6.E967>
- [44] Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev.* 2002 dic.;23(6):824–54. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0033>
- [45] Lewitt MS, Saunders H, Phuyal JL, Baxter RC. Complex formation by human insulin-like growth factor-binding protein-3 and human acid-labile subunit in growth hormone-deficient rats. *Endocrinology.* 1994 jun.;134(6):2404–9. <https://doi.org/10.1210/endo.134.6.7514998>
- [46] Clemmons DR, Underwood LE. Nutritional Regulation of IGF-I and IGF Binding Proteins. *Annu Rev Nutr.* 1991 jul.;11(1):393–412. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.11.070191.002141>
- [47] Kanety H, Karasik A, Klinger B, Silbergeld A, Laron Z. Long-term treatment of Laron type dwarfs with insulin-like growth factor-1 increases serum insulin-like growth factor-binding protein-3 in the absence of growth hormone activity. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993 febr.;128(2):144–9. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1280144>
- [48] Chen WY, Wight DC, Wagner TE, Kopchick JJ. Expression of a mutated bovine growth hormone gene suppresses growth of transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990 jul.;87(13):5061–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.13.5061>
- [49] Chen WY, Wight DC, Chen NY, Coleman TA, Wagner TE, Kopchick JJ. Mutations in the third alpha-helix of bovine growth hormone dramatically affect its intracellular distribution in vitro and growth enhancement in transgenic mice. *J Biol Chem.* 1991 febr.;266(4):2252–8. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)52236-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)52236-5)
- [50] Fuh G, Cunningham BC, Fukunaga R, Nagata S, Goeddel D V, Wells JA. Rational design of potent antagonists to the human growth hormone receptor. *Science.* 1992 jun.;256(5064):1677–80. <https://doi.org/10.1126/science.256.5064.1677>

- [51] Lowman HB, Wells JA. Affinity maturation of human growth hormone by monovalent phage display. *J Mol Biol.* 1993 dic.;234(3):564–78. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1993.1612>
- [52] Ross RJ, Leung KC, Maamra M, Bennett W, Doyle N, Waters MJ, *et al.* Binding and Functional Studies with the Growth Hormone Receptor Antagonist, B2036–PEG (Pegvisomant), Reveal Effects of Pegylation and Evidence That It Binds to a Receptor Dimer1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 abr.;86(4):1716–23. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.4.7403>
- [53] Pradhananga S, Wilkinson I, Ross RJ. Pegvisomant: structure and function. *J Mol Endocrinol.* 2002;29(1):11–4. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0290011>
- [54] EMEA. European Public Assessment Reports for authorised medicinal products for human use; Somavert (Scientific Discussion). European Medicines Agency; 2004.
- [55] Chen WY, Chen NY, Yun J, Wagner TE, Kopchick JJ. In vitro and in vivo studies of antagonistic effects of human growth hormone analogs. *J Biol Chem.* 1994 jun.;269(22):15892–7. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)40764-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)40764-2)
- [56] Muller-Bolla M, Courson F, Smail-Faugeron V, Bernardin T, Lupi-Pégurier L. Dental erosion in French adolescents. *BMC Oral Health.* 2015;15(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-015-0133-4>
- [57] Davis FF, Abuchowski A, Van Es T, Palczuk NC, Chen R, Savoca K, *et al.* Enzyme-polyethylene glycol adducts: modified enzymes with unique properties. En: *Enzyme Engineering.* Springer; 1978. p. 169–73.
- [58] Clark R, Olson K, Fuh G, Marian M, Mortensen D, Teshima G, *et al.* Long-acting growth hormones produced by conjugation with polyethylene glycol. *J Biol Chem.* 1996 sept.;271(36):21969–77. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.36.21969>
- [59] Tritos NA, Biller BM. Pegvisomant: a growth hormone receptor antagonist used in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):129–35. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0753-y>
- [60] Harris JM, Martin NE, Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(7):539–51. <https://doi.org/10.2165/00003088-200140070-00005>
- [61] Veldhuis JD, Bidlingmaier M, Bailey J, Erickson D, Sandroni P. A pegylated growth hormone receptor antagonist, pegvisomant, does not enter the brain in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 ag.;95(8):3844–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0538>
- [62] Rodvold KA, Van der Lely AJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of B2036–PEG, a novel growth hormone receptor antagonist, in acromegalic subjects. En: *Endocrine Society 81st Annual Meeting;* 1999.
- [63] Jehle S, Reyes CM, Sundeen RE, Freda PU. Alternate-day administration of pegvisomant maintains normal serum insulin-like growth factor-I levels in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 mzo.;90(3):1588–93. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1967>
- [64] Higham CE, Thomas JD, Bidlingmaier M, Drake WM, Trainer PJ. Successful use of weekly pegvisomant administration in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2009 jul.;161(1):21–5. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0990>
- [65] Parkinson C, Burman P, Messig M, Trainer PJ. Gender, Body Weight, Disease Activity, and Previous Radiotherapy Influence the Response to Pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 en.;92(1):190–5. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1412>
- [66] Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BM, Webb SM, Brue T, Strasburger CJ, *et al.* Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly

- patients in Acrostudy. *Eur J Endocrinol.* 2018 dic.;179(6):419–27. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0616>
- [67] Boguszewski CL, Huayllas MK, Vilar L, Naves LA, Ribeiro-Oliveira A, Soares BS, *et al.* Brazilian multicenter study on pegvisomant treatment in acromegaly. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 jul.;63(4). <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000159>
- [68] Basavilbaso NX, Ballarino MC, Bruera D, Bruno OD, Chervin AB, Danilowicz K, *et al.* Pegvisomant in acromegaly: a multicenter real-life study in Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 ag.;63(4):320–7. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000160>
- [69] Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA, *et al.* Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet.* 2005 my.;365(9471):1644–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)63011-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)63011-5)
- [70] Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA, Feelders RA, de Herder WW, van der Lely AJ. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 dic.;92(12):4598–601. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1234>
- [71] Bonert V, Mirocha J, Carmichael J, Yuen KC, Araki T, Melmed S. Cost-Effectiveness and Efficacy of a Novel Combination Regimen in Acromegaly: A Prospective, Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 sept. 1;105(9):e3236–45. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa444>
- [72] 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 abr.;97(4):1187–93. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2603>
- [73] Neggers SJ, Muhammad A, van der Lely AJ. Pegvisomant Treatment in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):59–65. <https://doi.org/10.1159/000381644>
- [74] 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 my.;97(5):1589–97. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2508>
- [75] Giustina A. Optimal use of pegvisomant in acromegaly: are we getting there? *Endocrine.* 2015;48(1):3–8. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0462-0>
- [76] Giustina A, Ambrosio MR, Beck-Peccoz P, Bogazzi F, Cannavo S, De Marinis L, *et al.* Use of Pegvisomant in acromegaly. An Italian Society of Endocrinology guideline. *J Endocrinol Invest.* 2014 oct.;37(10):1017–30. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0146-x>
- [77] Giustina A, Arnaldi G, Bogazzi F, Cannavo S, Colao A, De Marinis L, *et al.* Pegvisomant in acromegaly: an update. *J Endocrinol Invest.* 2017 jun.;40(6):577–89. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0614-1>
- [78] Paisley AN, Trainer P, Drake W, Paisley AN, Trainer P, Drake W. Pegvisomant: a novel pharmacotherapy for the treatment of acromegaly. *Expert Opin Biol Ther.* 2004;4(3). <https://doi.org/10.1517/14712598.4.3.421>
- [79] van der Lely AJ, Muller AF, Janssen JA, Davis RJ, Zib KA, Scarlett JA, *et al.* Control of Tumor Size and Disease Activity during Cotreatment with Octreotide and the Growth Hormone Receptor Antagonist Pegvisomant in an Acromegalic Patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 febr.;86(2):478–81. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7206>
- [80] Buhk JH, Jung S, Psychogios MN, Görlicke 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 febr.;95(2):552-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1239>
- [81] Jiménez C, Burman P, Abs R, Clemmons DR, Drake WM, Hutson KR, *et al.* Follow-up of pituitary tumor volume in patients with acromegaly treated with pegvisomant in clinical trials. *Eur J Endocrinol.* 2008 nov.;159(5):517-23. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0205>
- [82] 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. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0910>
- [83] Marazuela M, Lucas T, Alvarez-Escolá C, Puig-Domingo M, de la Torre NG, de Miguel-Novoa P, *et al.* Long-term treatment of acromegalic patients resistant to somatostatin analogues with the GH receptor antagonist pegvisomant: its efficacy in relation to gender and previous radiotherapy. *Eur J Endocrinol.* 2009 abr.;160(4):535-42. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0705>
- [84] 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 febr.;96(2):E251-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1742>
- [85] Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, *et al.* Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):667-78. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>