



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de lanreótide y  
octreótido en personas con diagnóstico de  
gigantismo o de acromegalia**

**Reporte N° 106**

**Diciembre de 2014**

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Autores**

Ángela Viviana Pérez Gómez (AP). Médica, Esp. Gestión de Salud Pública y Seguridad Social, Esp. Epidemiología General, MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud –IETS.

Lorena Andrea Cañón Betancourt (LC). Médica General, Esp. en Epidemiología General. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

William Rojas, Asociación Colombiana de pacientes con Acromegalia y Gigantismo.

Juan Javier Lammoglia, Asociación Colombiana de Endocrinología Pediátrica.

Tatiana Pautt, Fundación de Síndrome de Turner Colombia

### **Agradecimientos**

Los autores expresan sus agradecimientos a Laura Prieto por su apoyo en el control de calidad en la extracción de datos, y a Beatriz Rodríguez por sus comentarios al documento.

### **Revisión por pares**

Miguel Hernando Díaz. Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

## **Entidad que solicita la evaluación de tecnología**

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

## **Fuentes de financiación**

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

## **Conflictos de intereses**

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

## **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

## **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

## Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Pérez AV, Cañón L, Vanegas E, Rojas W, Lammoglia J, Pautt T. Efectividad y seguridad de lanreótide y octreótido en personas con diagnóstico de gigantismo o de acromegalia. Reporte N° 106. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

## Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201  
Bogotá, D.C., Colombia.  
[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)  
[subdireccion.etes@iets.org.co](mailto:subdireccion.etes@iets.org.co)

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

## Contenido

Resumen ejecutivo .....	8
Introducción.....	10
1. Condición de salud y tecnologías de interés.....	11
1.1. Condición de salud de interés.....	11
1.2. Tecnologías en salud de interés .....	12
2. Preguntas de evaluación.....	18
2.1. Formulación de las preguntas de evaluación.....	18
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación .....	18
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	19
3. Métodos.....	20
3.1. Criterios de elegibilidad.....	20
3.2. Búsqueda de evidencia .....	21
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	24
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia .....	24
4. Resultados.....	25
4.1. Búsqueda de evidencia .....	25
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	25
4.3. Calidad de la evidencia .....	25
4.4. Síntesis de la evidencia .....	25
4.5. Descripción de los estudios.....	26
4.6. Efectividad y seguridad .....	26
5. Discusión.....	30
6. Conclusiones .....	31
Anexos .....	35
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para octreotida.....	35
Anexo 2. Registros sanitarios vigentes para Lareotide.....	42
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas. ....	44
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda <i>de novo</i> ).....	47
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación. ....	48
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión. ....	49

Anexo 7. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR)..... 51

Anexo 8. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane). ..... 53

Anexo 9. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia. .... 53

Anexo 10. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia..... 57

## Lista de abreviaturas y siglas

- AASS** Análogos de la somatostatina
- HC** Hormona de crecimiento
- HTA** Hipertensión arterial sistémica
- IC** Insuficiencia cardiaca
- IGF-I** Factor del crecimiento similar a la insulina tipo I

## Resumen ejecutivo

**Introducción:** El gigantismo y la acromegalia se deben a la producción excesiva de hormona de crecimiento (HC). La HC es sintetizada en la hipófisis. Esta hipersecreción generalmente es consecuencia de un adenoma hipofisiario. (14) El tratamiento de elección, dado que la principal causa es tumoral, es el tratamiento quirúrgico. La radioterapia es la última opción terapéutica reservada para pacientes que no logran el control posterior a tratamiento médico o quirúrgico inicial. Otra opción terapéutica es la farmacológica, indicada como tratamiento primario, tratamiento complementario o pre tratamiento quirúrgico, para ello existen en la actualidad 3 grupos de fármacos: análogos de la somatostatina (AASS), agonistas dopaminérgicos y antagonistas periféricos de la HC (4). Dadas las opciones planteadas se hace necesario conocer la efectividad y la seguridad de estas intervenciones dirigidas a la población indicada.

**Objetivo:** Examinar los beneficios y riesgos del uso de lanreótico y octreótide como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

**Metodología** la evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, LILACS y Google, sin restricciones de idioma, fecha de publicación y tipo de estudio. Las búsquedas electrónicas fueron hechas en noviembre de 2014 y se complementaron mediante búsqueda manual en bola de nieve y consulta con expertos temáticos. La tamización de referencias se realizó por dos revisores de forma independiente y los desacuerdos fueron resueltos por consenso. La selección de estudios fue realizada mediante la revisión en texto completo de las referencias preseleccionadas, verificando los criterios de elegibilidad predefinidos. Las características y hallazgos de los estudios fueron extraídos a partir de las publicaciones originales.

## Resultados:

### **Efectividad**

#### **Subgrupo de tratamiento secundario**

##### Lanreotide/octreotide versus bromocriptina

Descenlace No. 1 Concentraciones de IGF-I y GH

Octreotide LAR versus lanreotide SR; No se encuentran diferencias estadísticamente significativa  $P=0.73$ .

#### **Comparación entre subgrupos: terapia primaria versus terapia secundaria. Análogos de la somatostania**

##### Análogos de la somatostania como terapia primaria versus terapia secundaria



Octreotide en terapia primaria versus octreotide en terapia secundaria no presentó diferencias estadísticamente significativas en los niveles de GH  $P=0.1764$ ; tampoco se evidenció diferencia estadísticamente significativa en los niveles de IGF-I  $P=0.83$

### **Subgrupo de tratamiento primario**

En general el octreotide fue más efectivo en suprimir los niveles de GH en comparación con la bromocriptina  $P < 0.05$ . La combinación de ambas drogas realizó la supresión de GH mejor que las drogas por separado  $P=0.05$ .

Tanto bromocriptina como octreotide lograron reducir de manera significativa los niveles de GH.

#### Control de síntomas

Se evidenció una reducción significativa de la circunferencia del dedo en ambos grupos  $P < 0.001$ . Los niveles de presión arterial descedieron en los dos grupos  $P < 0.001$ . Se evaluó el score de síntomas y se evidenció una mejoría significativa en ambos grupos  $P < 0.001$ .

### **Subgrupo de tratamiento quirúrgico**

Ningún estudio evaluó resultados de efectividad en este subgrupo.

### **Seguridad**

#### Eventos adversos

Los efectos secundarios fueron comunes en los dos grupos, todos los pacientes que recibieron octreotide experimentaron diarrea, la constipación fue común en los pacientes que recibieron bromocriptina. La tolerabilidad fue evaluada en general pero no por paciente, fue mejor en el grupo de octreotide en comparación con el de bromocriptina  $P < 0.004$ .

#### Complicaciones de comorbilidades (IC, HTA, Apnea, síntomas articulares, cáncer)

Ningún estudio evaluó este desenlace

#### Lanreotide/octreotide versus cabergolina o no tratamiento

No se encontraron estudios que compararan estas terapias.

### **Conclusiones:**

Efectividad: Con la evidencia revisada se puede sugerir que octreotide LAR, lanreotide SR y bromocriptina oral son efectivos para el tratamiento de la acromegalia, logrando reducción de los niveles de GH y IGF-I tanto en tratamiento primario como secundario. No hay evidencia concluyente que determine cual de los tres tiene una mayor efectividad. No hay evidencia que reporte efectividad como tratamiento quirúrgico.

Lanreotide/octreotide versus cabergolina, no se encontró evidencia para esta comparación

Seguridad: En relación al perfil de seguridad con la evidencia disponible se considera que el octreotide es mejor tolerado que la bromocriptina, en ninguno de los estudios que evaluó este desenlace se reportó de forma cuantitativa o descriptiva presencia de eventos adversos serios asociados a alguna de las terapias.

## Introducción

El gigantismo y la acromegalia se deben a la producción excesiva de hormona de crecimiento (HC). La HC es sintetizada en la hipófisis. Esta hipersecreción generalmente es consecuencia de un adenoma hipofisiario. (14)

Más del 90% de los pacientes con acromegalia presenta un adenoma hipofisiario benigno monoclonal. La acromegalia es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual de 3-4 casos por millón de habitantes y con una prevalencia global estimada entre 38 y 69 según las distintas series (15). En el caso de Gigantismo, la causa más frecuente, también es la aparición de un tumor benigno de hipófisis, pero existen otras causas asociadas como: complejo de Carney, Síndrome de McCune Albright, Neoplasia endocrina múltiple y neurofibromatosis. Los adenomas productores de HC en la población infantil constituyen 5-16% de los tumores, 10% de los adenomas operados en < 20 años, suelen ser macroadenomas invasores en un 75% de los casos (16).

El tratamiento de elección, dado que la principal causa es tumoral, es el tratamiento quirúrgico. La radioterapia es la última opción terapéutica reservada para pacientes que no logran el control posterior a tratamiento médico o quirúrgico inicial. Otra opción terapéutica es la farmacológica, indicada como tratamiento primario, tratamiento complementario o pre tratamiento quirúrgico, para ello existen en la actualidad 3 grupos de fármacos: análogos de la somatostatina (AASS), agonistas dopaminérgicos y antagonistas periféricos de la HC.(4) Dadas las opciones planteadas se hace necesario conocer la efectividad y la seguridad de estas intervenciones dirigidas a la población indicada.

Esta evaluación de tecnología tiene como objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso de lanreótico y octreótide para el tratamiento de personas con diagnóstico de gigantismo y acromegalia, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

## 1. Condición de salud y tecnologías de interés

### 1.1. Condición de salud de interés

El gigantismo y la acromegalia se deben a la producción excesiva de hormona de crecimiento (HC). La HC es sintetizada en la hipófisis. Esta hipersecreción generalmente es consecuencia de un adenoma hipofisiario (14).

Más del 90% de los pacientes con acromegalia presenta un adenoma hipofisiario benigno monoclonal. La acromegalia es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual de 3-4 casos por millón de habitantes y con una prevalencia global estimada entre 38 y 69 según las distintas series (15). En el caso de Gigantismo, la causa más frecuente, también es la aparición de un tumor benigno de hipófisis, pero existen otras causas asociadas como: complejo de Carney, Síndrome de McCune Albright, Neoplasia endocrina múltiple y neurofibromatosis. Los adenomas productores de HC en la población infantil constituyen 5-16% de los tumores, 10% de los adenomas operados en < 20 años, suelen ser macroadenomas invasores en un 75% de los casos (16).

En Colombia los datos de frecuencia de casos nuevos reportados por año en SISPRO, se describen a continuación (cuadro 1) :

**Cuadro 1.** Casos nuevos reportados por año en RIPS

CIE 10	2009	2010	2011	2012	2013	Total General
E220	364	306	341	321	176	1.508

RIPS: Registro Individual de Prestación de Servicios de salud

Cuando la hipersecreción de la HC se presenta en niños antes de completar el crecimiento se desarrolla gigantismo, cuando esto se produce posterior a la terminación de la etapa de crecimiento, se denomina acromegalia.

Las manifestaciones clínicas de la acromegalia incluyen: cambios faciales, crecimiento de las partes acras, prognatismo, cefalea, hiperhidrosis, disfunción sexual, hipertensión arterial, bocio, crecimiento de partes blandas, artralgias, insuficiencia cardíaca, apnea del sueño, entre otros, también se pueden presentar síntomas relacionados con las ubicación del tumor, cuando este está presente, como alteraciones visuales. En el caso del gigantismo el niño crecerá en estatura al igual que en músculos y órganos, lo cual deriva en niños extremadamente grandes para su edad. (17)

Las manifestaciones clínicas en cada paciente pueden ser diferentes y dependen de las concentraciones de HC y factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I), la edad, el tamaño del tumor y el retraso del diagnóstico. Para realizar el diagnóstico se requiere la demostración de concentraciones elevadas de HC y IGF-I. (18)

Los objetivos del tratamiento son: control de crecimiento tumoral, normalización de concentraciones elevadas de IGF-I y HC, control de síntomas, mejoramiento de la calidad de vida, control de comorbilidades y prevención de mortalidad prematura. (19)

El tratamiento de elección, dado que la principal causa es tumoral, es el tratamiento quirúrgico. La radioterapia es la última opción terapéutica reservada para pacientes que no logran el control posterior a tratamiento médico o quirúrgico inicial. Otra opción terapéutica es la farmacológica, indicada como tratamiento primario, tratamiento complementario o pretratamiento quirúrgico, para ello existen en la actualidad 3 grupos de fármacos: análogos de la somatostatina (AASS), agonistas dopaminérgicos y antagonistas periféricos de la HC. (19) El tratamiento farmacológico puede administrarse de manera aislada, conjunta, previa y posterior al tratamiento quirúrgico, por lo anterior el tratamiento quirúrgico y el farmacológico no son opciones terapéuticas equivalentes, sino en ciertos casos, complementarias.

El tratamiento quirúrgico es la opción de elección en casos de microadenomas, macroadenomas con síntomas comprensivos y macroadenomas subsidiarios de curación quirúrgica. Puede también ser la opción en casos de macroadenomas con subsidiarios de curación, a fin de disminuir el tamaño del tumor y facilitar la respuesta al tratamiento complementario. Se considera como opción de tratamiento, la administración de análogos de la somatostatina previo a la cirugía, con el objetivo de lograr mayores tasas de remisión. Se ha mencionado que el tratamiento previo disminuye la incidencia de complicaciones o de días de estancia hospitalaria.

El tratamiento farmacológico primario es una opción para pacientes que tienen riesgo quirúrgico elevado, en casos en los cuales exista baja probabilidad de cura porque el tumor presente una extensión extraselar, sin comprensión quiasmática, y en aquellos pacientes que no quieren ser operados.

El tratamiento farmacológico complementario, es la opción ante la falla o fracaso de la cirugía o en el intervalo de tiempo hasta que la radioterapia sea eficaz.

## 1.2. Tecnologías en salud de interés

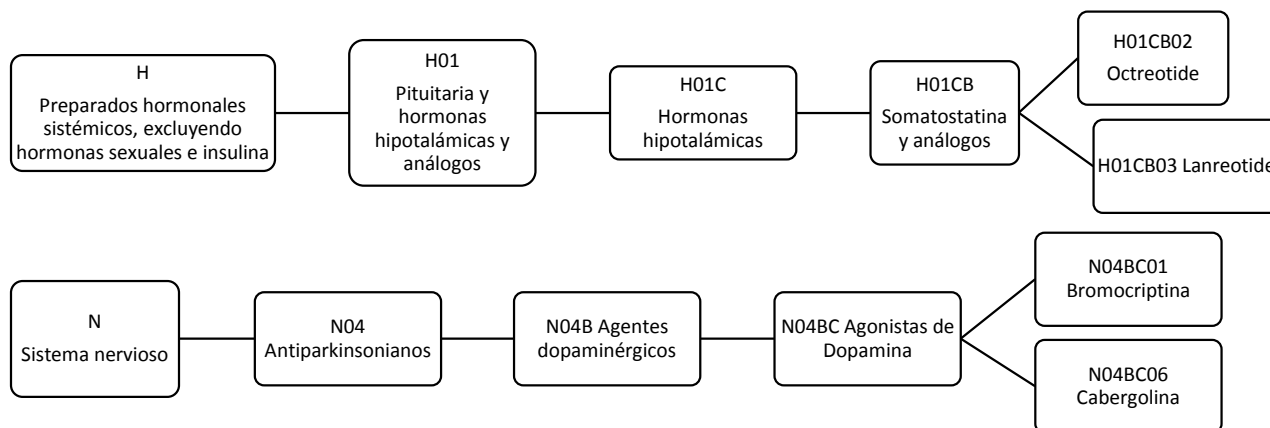
Octreotide y lanreotide son agentes metabólicos endocrinos, similares a la somatostatina. Al igual que otros análogos de la somatostatina, se emplean en el tratamiento de pacientes que presentan niveles altos de hormona de crecimiento, así como de IGF-1. Los análogos de la somatostatina inhiben mecanismos endocrinos, neuroendocrinos, exocrinos y paracrinos (20).

### 1.2.1. Clasificación ATC

Octreotide y lanreotide pertenecen al grupo de preparados hormonales sistémico excluyendo hormonas sexuales e insulina, específicamente a somatostatina y análogos. En

la figura No.1, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETE.

**Figura 1.** Estructura del grupo de análogos de somatostatina sus comparadores(21)



Fuente: construcción propia

### 1.2.2. Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción octreotide: es un octapéptido cíclico, que inhibe la hormona del crecimiento, glucagón y la insulina de manera más eficaz y con una duración de acción superior, que la hormona natural, la somatostatina. También reduce la hormona del crecimiento y / o IGF-I (somatomedina C) en la acromegalia(20).

Dosificación y forma de administración: en el tratamiento de acromegalia la dosis inicial recomendada de 20 mg intramuscular a intervalos de 4 semanas durante 3 meses. Después de los 3 meses iniciales, continuar 20 mg IM cada 4 semanas si la hormona del crecimiento (GH) es menor que o igual a 2,5 nanogramos/ml (ng/ml), la somatomedina C (IGF-I) es normal, y los síntomas clínicos mejoran; 30 mg IM cada 4 semanas si GH es mayor que 2,5 ng/ml, IGF-I es elevado, y/o los síntomas clínicos no están controlados; disminuir a 10 mg IM cada 4 semanas si GH es menor o igual a 1 ng / ml, el IGF-I es normal, y los síntomas clínicos están controlados. En pacientes cuyo GH, IGF-1, y los síntomas no están controlados adecuadamente con 30 mg, aumentar la dosis a 40 mg IM cada 4 semanas. No se recomiendan dosis superiores a 40 mg (20, 22).

Precauciones: se han observado cambios en el ECG en pacientes con acromegalia; puede producir alteraciones tiroideas, pueden ocurrir anomalías en el tracto biliar; administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal; administrar con precaución en pacientes con diabetes mellitus debido a que puede ocasionar hiperglicemia o hipoglicemia; se pueden presentar cambios en las hormonas tiroideas; monitorear índices de vitamina B12, se han reportado cambios en el test de Schilling's(20, 22).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes (20, 22).

Reacciones adversas: entre las más frecuentes notificadas durante el tratamiento con octreótida se incluyen: trastornos gastrointestinales como diarrea, dolor abdominal, náusea, flatulencia, estreñimiento; trastornos del sistema nervioso: cefalea; trastornos hepato biliares colelitiasis, colecistitis, depósitos biliares, hiperbilirrubinemia niveles elevados de transaminasas; trastornos del metabolismo y nutricionales hiperglicemia, tolerancia a la glucosa alterada, anorexia, deshidratación; trastornos endocrinos: hipotiroidismo, disfunción tiroidea como: disminución de TSH, disminución de T4 Total, y disminución de T4 libre; dolor en el sitio de inyección; trastornos cardíacos: bradicardia y taquicardia (20, 22).

Consideraciones de manejo: debe ser prescrito por un médico especialista; los sitios de inyección en el glúteo se deben alternar para evitar la irritación. Puede ser utilizado en el ámbito hospitalario o en el ambulatorio y administrarse bajo condiciones asépticas bajo la supervisión de un profesional de la salud.

Mecanismo de acción Lareotide: es un análogo de la somatostatina con propiedades similares a las del octreotido, inhibe mecanismos endocrinos, neuroendocrinos, exocrinos y paracrinos. Tiene afinidad por receptores de somatostatina humana (SSTR) 2, 3 y 5, y menos afinidad por los SSTR 1 y 4. Se considera que la actividad en los SSTR 2 y 5 es el mecanismo responsable de la inhibición de la GH(20, 23).

Dosificación y forma de administración: al inicio se recomienda una dosis de 60 mg cada 28 días; en pacientes tratados anteriormente con lanreotide la dosis recomendada es 30 mg cada 14 días de la forma farmacéutica LAR. Si es necesario se puede aumentar a 30 mg cada 7 a 10 días; los pacientes que ya han recibido la forma intramuscular, pueden recibir una sola dosis de la preparación subcutánea una vez cada 28 días. En los pacientes con buena respuesta al tratamiento se puede reducir gradualmente hasta dosis de mantenimiento de 120 mg subcutáneo a intervalos de hasta 56 días. En los que no están controlados adecuadamente, se puede utilizar una dosis máxima de 120 mg cada 28 días. Las dosis se ajustan de acuerdo a los síntomas y las concentraciones de la hormona de crecimiento y de IGF-I (20, 23).

Precauciones: se han observado cambios en el ECG en pacientes con acromegalia; puede producir alteraciones tiroideas, pueden ocurrir anomalías en el tracto biliar; administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal (20, 23).

Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes(20, 23).

Reacciones adversas: bradicardia, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, síncope, taquicardia, diarrea, náusea, indigestión, dolor abdominal, flatulencia, colelitiasis, pancreatitis, reacción en el sitio de inyección, anemia, disglucemia, esteatorrea. (20, 23).

Consideraciones de manejo: debe ser prescrito por un médico especialista; los sitios de inyección en el glúteo se deben alternar para evitar la irritación. Puede ser utilizado en el ámbito hospitalario o en el ambulatorio y administrarse bajo condiciones asépticas bajo la supervisión de un profesional de la salud.

### 1.2.3. Información de la agencia sanitaria – INVIMA

#### Octreotide

La búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA (13 de noviembre de 2014) evidenció siete registros sanitarios vigentes, 20mg, 30mg y 0,1mg inyectables, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETE. En el anexo No.1, se presentan los registros sanitarios vigentes para el medicamento de acuerdo a la indicación de la ETE (24) Indicación aprobada: Está indicado para el tratamiento de acromegalia. Control sintomático y reducción de las concentraciones plasmáticas de hormona del crecimiento (GH) y de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (igf-1) en pacientes con acromegalia, en quienes la cirugía o la radioterapia no han permitido un control adecuado. (24)

#### Lareotide

La búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA evidenció (13 de noviembre de 2014) tres registros sanitarios vigentes, 90mg y 120mg para solución inyectable, con aprobación en la indicación establecida como intervención de la ETE. En el anexo No.1, se presentan los registros sanitarios vigentes para el medicamento de acuerdo a la indicación de la ETE (24) Indicación aprobada: Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz. Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, vipomas, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas. (24)

### 1.2.4. Fuentes de financiación

Lanreotide no está cubierto por el POS, se cubre a través de recobros y gastos de bolsillo. Octreotide está cubierta para la indicación de varices esofágicas en adultos. Para la indicación objeto de la ETE se cubre a través de recobros y gastos de bolsillo.

### 1.2.5. Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información de la vigilancia postcomercialización para ambas tecnologías, cuyos resultados se presentan en los Cuadros 2 y 3.

**Cuadro 2.** Información relacionada con vigilancia postcomercialización para octreotide

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
<b>FDA</b>	Marzo 2012	Dentro de las reacciones adversas de la etapa post mercadeo se ha reportado trombocitopenia.	<a href="http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm225727.htm">http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm225727.htm</a>
	Enero 2010	La eficacia y seguridad de octreotide LAR en la población pediátrica no se ha demostrado. Se han desarrollado estudios clínicos no controlados de manera formal, que han reportado efectos adversos graves, entre ellos algunos fatales como: hipoxia, enterocolitis necrotizante, especialmente en niños menores a 2 años.	
	Agosto de 2008	Tener precaución en embarazo y lactancia. Puede presentarse riesgo de embarazo debido a la normalización de los niveles de GH e IGF-1.	
<b>INVIMA</b>		No se reporta información relacionada.	<a href="https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf">https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf</a>
<b>EMA</b>		No se reporta información relacionada.	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fincludes%2Fmedicines%2Fmedicines_landing_page.jsp&amp;searchkwByEnter=true&amp;quickSearch=octreotide&amp;spanFlag=0&amp;keywordSearch=Submit">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fincludes%2Fmedicines%2Fmedicines_landing_page.jsp&amp;searchkwByEnter=true&amp;quickSearch=octreotide&amp;spanFlag=0&amp;keywordSearch=Submit</a>
<b>MHRA</b>		No se reporta información relacionada.	<a href="http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm">http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm</a>

Fuente: Construcción propia con base en (25-27)



**Cuadro 3.** Información relacionada con vigilancia postcomercialización para lanreotide

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Noviembre 2013	En la fase de postcomercialización se han observado reacciones adversas que incluyen esteatorrea y pancreatitis. No es posible determinar la incidencia teniendo en cuenta que el reporte es voluntario y bajo condiciones no controladas.	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm377315.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm377315.htm</a>
INVIMA		No se evidenció información relacionada	
EMA		No se evidenció información relacionada	<a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-001503-PIP01-13/pip_001122.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d129">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-001503-PIP01-13/pip_001122.jsp&amp;mid=WC0b01ac058001d129</a>
MHRA		No se evidenció información relacionada	<a href="http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm">http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm</a>

Fuente: Construcción propia con base en (24, 27, 28)

## 2. Preguntas de evaluación

### 2.1. Formulación de las preguntas de evaluación

Los aspectos a tratar por la presente evaluación y la orientación de todos los pasos de su desarrollo estarán en el marco de la siguiente pregunta, la cual fue validada mediante consulta con actores clave incluyendo médicos internistas y pediatras endocrinólogos y representantes de pacientes.

En personas con diagnóstico de gigantismo o acromegalia, ¿cuál es la efectividad y seguridad de lanreótide y octreótide, como tratamiento, comparado con cabergolina, bromocriptina, no tratamiento o placebo para los desenlaces de concentraciones de IGF-I y HC, control de síntomas, calidad de vida, mortalidad prematura, complicaciones de comorbilidades (IC, HTA, apnea, síntomas articulares, cáncer), eventos adversos?

#### Cuadro 4. Pregunta de investigación

<b>P</b>	Población: la población elegible para el uso de la tecnología.	Personas con diagnóstico de gigantismo o acromegalia	
	<b>I</b>	Intervención: la tecnología en salud de interés.	Lanreótide, Octreótido
	<b>C</b>	Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición en salud de interés.	Cabergolina Bromocriptina No tratamiento Placebo
	<b>O</b>	Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i> ): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que se desean examinar del uso de las tecnologías.	Concentraciones de IGF-I y HC Control de síntomas Calidad de vida Mortalidad prematura Complicaciones de comorbilidades (IC, HTA, Apnea, Síntomas articulares, Cáncer) Eventos adversos

Se consideró realizar análisis por subgrupos, en caso que la literatura los reporte, ya que las intervenciones son susceptibles de ser administradas como opción terapéutica en cualquiera de los casos (subgrupos); lo anterior orientado por literatura revisada previamente y la opinión de los expertos.

### 2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

La pregunta de investigación fue refinada y validada con base en los siguientes pasos:

- a) Consulta de los registros sanitarios vigentes de la página web del INVIMA, para las tecnologías e indicación de interés, listado de medicamentos vitales no disponibles, además de consultó cobertura de las tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud (POS) Resolución 5521 de 2014.
- b) Revisión de grupos terapéuticos (código ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), con base en la información del Centro Colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos ([http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/)).
- c) Para delimitar la población y los comparadores se realizó la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica, identificadas en las siguientes fuentes:
  - National Guideline Clearinghouse (NGC) <http://www.guideline.gov/index.aspx>
  - Guidelines International Network (GIN) <http://www.g-i-n.net/gin>
  - New Zealand Guidelines Group (NZGG) <http://www.health.govt.nz/>
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <http://www.sign.ac.uk/index.html>
  - Ministerio de Salud y Protección Social – IETS <http://www.iets.org.co/>
  - Guía Salud <http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>
  - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

Esta consulta se complementó con una búsqueda no sistemática de las revisiones Cochrane, revisiones narrativas, estudios primarios y documentos sobre políticas vigentes de cobertura.

### 2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Para esta evaluación se realizó la consulta presencial para definir la importancia relativa de los desenlaces, con la participación expertos clínicos y representantes de pacientes de manera independiente. Empleando la escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
No se consideró ningún desenlace			No se consideró ningún desenlace			Se consideró por parte de los participantes como desenlaces críticos: Concentraciones de IGF-I y HC, Control de síntomas, Calidad de vida, Mortalidad prematura, Complicaciones de comorbilidades (IC, HTA, Apnea, Síntomas articulares, Cáncer), Eventos adversos		

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas.

### 3. Métodos

#### 3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los siguientes criterios de elegibilidad de la evidencia:

##### 3.1.1. Criterios de inclusión

###### Población

Personas con diagnóstico de gigantismo o acromegalia

###### Subgrupos

Personas que recibieron terapia farmacológica como tratamiento primario

Personas que recibieron terapia farmacológica como tratamiento complementario

Personas que recibieron terapia farmacológica ca como pre tratamiento de la cirugía

###### Tecnología de interés

Lanreótide

Octreótido

###### Comparadores

- Cabergolina
- Bromocriptina
- No tratamiento
- Placebo

###### Desenlaces

- Concentraciones de IGF-I y HC
- Control de síntomas
- Calidad de vida
- Mortalidad prematura
- Complicaciones de comorbilidades (IC, HTA, Apnea, Síntomas articulares, Cáncer)
- Eventos adversos

###### Tiempo

Para el desenlace de mortalidad prematura se tendrá en cuenta los resultados con el mayor tiempo de seguimiento, de acuerdo con lo reportado por los estudios identificados.

## Estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no serán considerados.
- Idioma de publicación: inglés o español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación:
  - Revisiones panorámicas (*overview of reviews*) y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
  - Estudios primarios: sin restricción. En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización (ver sección “Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos”), la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.
- Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.
- Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar que el estudio se trate de una revisión sistemática. En caso de no identificar evidencia proveniente de las dos fuentes señaladas, se acudirá de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de estudios observacionales y estudios de cohortes analíticas.

Si aplica la actualización de una revisión sistemática (ver sección “Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos”), la elegibilidad de los nuevos estudios primarios se determinará con base en el listado de estudios incluidos/excluidos y los criterios de inclusión y exclusión de la revisión que sea objeto de la actualización.

### 3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno

## 3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane. (Anexo 3)

### 3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Para la búsqueda de ensayos clínicos, para la actualización de las revisiones sistemáticas de comparaciones indirectas se consultaron además de las anteriores, las siguientes bases de datos:

Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley) WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal.

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave "gigantismo", "acromegalia" y "lanreótide", "octreótido". La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información.

La búsqueda de revisiones no se limitó por tiempo. Para la búsqueda de estudios primarios para actualización se aplicó restricción en la fecha de publicación, y fue restringida a la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma

### 3.2.2. Otros métodos de búsqueda

El listado de los estudios seleccionados se envió al grupo de expertos temáticos, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo de la evaluación. Los expertos temáticos enviaron información narrativa de contexto sin aportar revisiones sistemáticas y/o ensayos clínicos adicionales. A través de la página web del IETS se recibió evidencia por parte de los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas.

A partir de los estudios seleccionados se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de artículos similares empleando la herramienta "Related citations in PubMed".

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) - Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos

### 3.2.3. Actualización de la búsqueda de estudios primarios para una revisión sistemática

Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos serán objeto de una actualización en la búsqueda de nuevos estudios, de la siguiente forma:

- a) Revisiones sistemáticas con fecha de la última búsqueda de literatura mayor a 5 años:
  - Se buscaron nuevos ensayos clínicos mediante la herramienta "Related citations in PubMed", tomando de referencia los tres estudios de más reciente publicación incluidos en la revisión.
  - Se realizará una búsqueda en CENTRAL y WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal, limitada entre la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.
  - Se realizará una consulta con los expertos temáticos indagando sobre la existencia de estudios adicionales a los incluidos en la revisión y evaluando la vigencia de las conclusiones de la revisión.
- b) Revisiones sistemáticas con sesgos en los métodos de búsqueda (esto es, cuando la revisión no incluye las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CENTRAL y al menos otro método de búsqueda complementario) o revisiones con evidencia de sesgo de publicación: se realizará una búsqueda sin restricción en la fecha de publicación, incluyendo las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y al menos un método de búsqueda complementario.
- c) Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red (múltiples comparaciones): se realizará una búsqueda en CENTRAL y WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal, limitada entre la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual, enfocada en identificar ensayos clínicos con comparaciones directas (cabeza a cabeza) entre las tecnologías de interés.(Anexo No.3)

### 3.2.4. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados fueron almacenados en formato electrónico.

Los resultados de las búsquedas se descargaron en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminarán las publicaciones duplicadas.

Los resultados de este paso se resumieron mediante el diagrama de flujo PRISMA. (Anexo 4)

### 3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso. A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor verificó que el estudio cumpla los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Los resultados de este paso se resumieron mediante el diagrama de flujo PRISMA. (Anexo 4)

### 3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un experto metodólogo, empleando las siguientes herramientas:

- Revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: AMSTAR.
- Revisiones sistemáticas con comparaciones indirectas o meta-análisis en red: herramienta ISPOR.
- Ensayos clínicos: herramienta riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.
- Estudios de cohortes: herramienta SIGN.

### 3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Los estimadores del efecto fueron extraídos y resumidos a partir de las revisiones sistemáticas de comparaciones directas e indirectas con el mejor puntaje en su evaluación con la herramienta AMSTAR o ISPOR respectivamente. En caso de haber más de una revisión sistemática con igual puntaje de calidad, se tomó como fuente de evidencia la revisión con la más reciente fecha de búsqueda de literatura o mayor precisión en la estimación del efecto.

Se consideró pertinente incluir más de una revisión cuando la evidencia provista por cada publicación es complementaria en términos de comparaciones y desenlaces.



No se consideró válidas las probabilidades de *rankings* de tratamientos, si el efecto ajustado de la tecnología de interés contra placebo no es significativo. En el caso de revisiones sistemáticas de estudios observacionales, idealmente se incluirán las medidas del efecto ajustadas por factores de confusión.

Las características de los estudios seleccionados fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando formatos estandarizados. Los hallazgos para cada comparación y desenlace de interés, se presentarán en formato narrativo o en tablas de resumen de evidencia.

Todo el proceso estuvo a cargo de un revisor y se complementó con un control de calidad por un segundo revisor, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

## 4. Resultados

### 4.1. Búsqueda de evidencia

Se identificaron un total de 259 referencias. Los resultados de la búsqueda de revisiones sistemáticas en cada base de datos consultada se presentan en el anexo No. 3.

### 4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Se tamizaron 257 referencias, de las cuales se evaluaron 13 en texto completo, para una selección final de 4 estudios.

Los resultados de cada etapa de la revisión de evidencia se presentan en el diagrama de flujo PRISMA (Anexo 4). El listado de los estudios incluidos y excluidos se muestra en los Anexos 5 y 6, respectivamente.

### 4.3. Calidad de la evidencia

La calidad de las revisiones sistematicas fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR para revisiones sistemáticas. (Anexo 7). La revisión incluida tiene una calidad media.

La calidad de los ensayos clínicos incluidos se evaluó a través de la herramienta de sesgo de Cochrane (Anexo 8). Los ensayos clínicos incluidos tienen un alto riesgo de seso (2) y riesgo de sesgo no claro (1).

### 4.4. Síntesis de la evidencia

Para la evaluación de efectividad y seguridad se incluyeron los siguientes estudios, una revisión sistemática (Freda 2005) y 3 ensayos clínicos (Halse 1989, Wagenaar 1991 y Herder 1995)

#### 4.5. Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia se presentan de manera detallada en los anexos 9 y 10.

#### 4.6. Efectividad y seguridad

##### Efectividad

##### 4.6.1. Lanreotide/ocreotide versus bromocriptina

##### 4.6.1.1. Concentraciones de IGF-I y GH

Subgrupo de tratamiento complementario:

*Freda 2005*, reporta este desenlace en las siguientes comparaciones:

Ocreotide LAR versus lanreotide SR: Entre los sujetos que no fueron seleccionados como respondedores a analogos de la somatostatina la media de los niveles de GH en el grupo de Ocreotide LAR (4.1 +/- 0.8 mcg/litro) versus lanreotide SR (5.3 +/-2.4 mcg/litro), sin ser una diferencia estadísticamente significativa  $P=0.73$ .

La media de niveles de IGF-I en el grupo de ocreotide LAR 330+/-97 ng/ml y lanreotide SR 430+/- 97ng/ml, sin ser estadísticamente significativa la diferencia  $P=0.72$

Entre todos los sujetos (seleccionados y no seleccionados) los niveles de GH no fueron estadísticamente significativos  $P=0.10$ .

*Comparación entre subgrupos: terapia primaria versus terapia secundaria. Analogos de la somatostania*

##### Analogos de la somatostania como terapia primaria versus terapia secundaria

Ocreotide en terapia primaria versus ocreotide en terapia secundaria no presentó diferencias estadísticamente significativas en los niveles de GH  $P=0.1764$ ; tampoco se evidenció diferencia estadísticamente significativa en los niveles de IGF-I  $P=0.83$

Entre los sujetos no seleccionados para la capacidad de respuesta a análogo de la somatostatina, los criterios de supresión de la GH fueron encontrados en una gran proporción de personas tratadas con ocreotide LAR versus lanreotide SR,  $P=0.016$ . Esto también se reportó en todos los sujetos  $P=0.01$ .

##### Análisis de criterios de eficacia:

Entre los sujetos no seleccionados como respondedores a analogos de la somatostatina los criterios de supresion de GH fueron encoentrados en 54% versus 48% de los pacientes que recibieron ocreotide LAR y lanreotide SR respectivamente, encontrandose una diferencia estaidisticamente significativa  $P= 0.016$  Esto tambien se reporto entre todos los sujetos, pero no entre los sujetos preselccionados  $P=0.1209$ .

En el caso de normalización de IGF-I se econtró en el 63% y 42% de paccientes que recibieron ocreotide LAR versus lanreotide SR respectivamente  $P=0.007$ . Esta diferencia se mantuvo en el analisis de todos los pacientes  $P=0.0009$ , pero no en los pacientes preselccionados  $P=0.3310$

### *Subgrupo de tratamiento primario*

*Halse 1989* reportó:

La media de descenso de los niveles de GH se presentó en ambos grupos y fue estadísticamente significativa ( $P=0.03 - 0.001$ ), pero no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa al comparar entre los grupos (bromocriptina oral versus octrotide).

*Wagennar 1991* reportó:

En general el ocreotide fue más efectivo en suprimir los niveles de GH en comparación con la bromocriptina  $P < 0.05$ . La combinación de ambas drogas realizó la supresión de GH mejor que las drogas por separado  $P = 0.05$ .

*Herder 1995* reportó:

Tanto bromocriptina como ocreotide lograron reducir de manera significativa los niveles de GH.

#### 4.6.1.2. Control de síntomas

*Halse 1989*,

Se evidenció una reducción significativa de la circunferencia del dedo en ambos grupos  $P < 0.001$ . Los niveles de presión arterial descendieron en los dos grupos  $P < 0.001$ . Se evaluó el score de síntomas y se evidenció una mejoría significativa en ambos grupos  $P < 0.001$ .

#### 4.6.1.3. Calidad de vida

#### 4.6.1.4.

Ningún estudio evaluó este desenlace

#### 4.6.1.5. Mortalidad prematura

Ningún estudio evaluó este desenlace

*Subgrupo de tratamiento prequirúrgico*

Ningún estudio evaluó resultados de efectividad en este subgrupo.

### Lanreotide/ocrotide versus cabergolina

No encontró evidencia para esta comparación

### Seguridad

#### 4.6.1.6. Eventos adversos

##### *Halse 1989*

Los efectos secundarios fueron comunes en los dos grupos, todos los pacientes que recibieron ocreotide experimentaron diarrea, la constipación fue común en los pacientes que recibieron bromocriptina. La tolerabilidad fue evaluada en general pero no por paciente, fue mejor en el grupo de ocreotide en comparación con el de bromocriptina  $P = <0.004$ .

##### *Herder 1995*

No se reportaron eventos adversos serios durante el estudio (En las intervenciones de placebo, octrotide, bromocriptina).

#### 4.6.1.7. Complicaciones de comorbilidades(IC,HTA,Apnea, síntomas articulares,cáncer)

Ningún estudio evaluó este desenlace

#### 4.6.2. Lanreotide/ocreotide versus cabergolina o no tratamiento

No se encontraron estudios que compararan estas terapias.

## 5. Discusión

Con la evidencia revisada se puede sugerir que ocreotide LAR, lanreotide SR y bromocriptina oral son efectivos para el tratamiento de la acromegalia, logrando reducción de los niveles de GH y IGF-I, tanto en tratamiento primario como secundario. No hay evidencia concluyente que determine cual de los tres tiene una mayor efectividad. No se evaluó en ninguno de los estudios la efectividad como tratamiento prequirúrgico. En relación al perfil de seguridad con la evidencia disponible se considera que el ocreotide es mejor tolerado que la bromocriptina, en ninguno de los estudios que evaluó este desenlace se reportó de forma cuantitativa la presencia de eventos adversos serios asociado a alguna de las terapias.

Las limitaciones de esta revisión se deben a la baja calidad de la evidencia, tanto de la revisión sistemática, como de los estudios primarios, por tal razón, estos resultados deben ser interpretados con cautela.

Los hallazgos de esta revisión son consistentes con lo reportado en la literatura, los estudios de Melmed 2002 y Racine 2002 reportan que la bromocriptina y ocreotide son efectivos en el tratamiento de la acromegalia dado por la reducción de los niveles de IGF-I. De igual manera estos resultados son consistentes con las recomendaciones dadas en guías de práctica clínica basadas en evidencia, una de ellas, la "medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly—2011 update", del National Guideline Clearinghouse.

Los estudios que se utilizan en esta revisión fueron realizados en Noruega, no se encontraron para esta revisión estudios realizados en Colombia, pero a pesar de ello, se considera que los resultados pueden ser extrapolables para nuestra población; lo anterior dado que no se ha considerado en la literatura ni en la práctica clínica que los factores causales de la enfermedad, así como su fisiopatología y por ende su tratamiento, tengan un comportamiento diferente en nuestro país.

Dados los hallazgos de la evidencia, se considera necesario realizar estudios de investigación con un adecuado diseño metodológico, que comparen cabeza a cabeza los análogos de la somatostatina y agonistas dopaminérgicos.

## 6. Conclusiones

### 6.1. Efectividad

Con la evidencia revisada se puede sugerir que ocreotide LAR, lanreotide SR y bromocriptina oral son efectivos para el tratamiento de la acromegalia, logrando reducción de los niveles de GH y IGF-I tanto en tratamiento primario como secundario. No hay evidencia concluyente que determine cual de los tres tiene una mayor efectividad. No hay evidencia que reporte efectividad como tratamiento prequirúrgico.

Lanreotide/ocreotide versus cabergolina, no se encontró evidencia para esta comparación

### 6.2. Seguridad

En relación al perfil de seguridad con la evidencia disponible se considera que el ocreotide es mejor tolerado que la bromocriptina, en ninguno de los estudios que evaluó este desenlace se reportó de forma cuantitativa o descriptiva presencia de eventos adversos serios asociado a alguna de las terapia.

## Referencias bibliográficas

1. Freda PU. Long-acting Somatostatin analog therapy of acromegaly: A meta-analysis. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 2005;90(8):4465-73.
2. Halse J, Harris AG, Kvistborg A, Kjartansson O, Hanssen E, Smiseth O, et al. A randomized study of SMS 201-995 versus bromocriptine treatment in acromegaly: clinical and biochemical effects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;70(5):1254-61. PubMed PMID: 2186055.
3. Wagenaar AH, Harris AG, Lely AJ, Lamberts SW. Dynamics of the acute effects of octreotide, bromocriptine and both drugs in combination on growth hormone secretion in acromegaly. *Acta endocrinologica* [Internet]. 1991; 125(6):[637-42 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/789/CN-00081789/frame.html>.
4. de Herder Ww UPvdLAJHLJLSW. Octreotide, but not bromocriptine, increases circulating insulin-like growth factor binding protein 1 levels in acromegaly. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*.133(2):195-9.
5. Yang LP, Keating GM. Octreotide long-acting release (LAR): a review of its use in the management of acromegaly. *Drugs*. 2010;70(13):1745-69. PubMed PMID: 20731479.
6. sandret L MP. Place of cabergoline in acromegaly: a meta analysis *Endocrine Care*. 2011;96(5):1327 - 35.
7. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Newman C, Klibanski A, et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Annals of internal medicine* [Internet]. 1992; 117(9):[711-8 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/982/CN-00087982/frame.html>.
8. Fredstorp L, Werner S. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in blood and urine as response markers during treatment of acromegaly with octreotide: a double-blind placebo-controlled study. *Journal of endocrinological investigation* [Internet]. 1993; 16(4):[253-8 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/869/CN-00093869/frame.html>.
9. Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* [Internet]. 1998; 83(9):[3034-40 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/996/CN-00154996/frame.html>.
10. Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(8):2957-68.
11. Melmed S CDSJGMILKSMJ. 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*.13(1):18-28.
12. Colao A, Pivonello R, Di Somma C, Tauchmanova L, Savastano S, Lombardi G. Growth hormone excess with onset in adolescence: clinical appearance and long-term treatment outcome. *Clinical Endocrinology*. 2007;66(5):714-22. PubMed PMID: 17388794.
13. Howlett TA, Willis D, Walker G, Wass JA, Trainer PJ, Group UKARS. Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment



- with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clinical Endocrinology*. 2013;79(5):689-99. PubMed PMID: 23574573.
14. Racine MS, Barkan AL. Somatostatin analogs in medical treatment of acromegaly. *Endocrine*. 2003;20(3):271-8. PubMed PMID: 12721507.
  15. M.C. ARROYO AMN, S.M. WEBB. Acromegalia Concepto, epidemiología, morbilidad y mortalidad de la acromegalia. La epidemiología de la acromegalia en Españ. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(Supl 3):2-6.
  16. R. Gracia Bouthelie ABB. atología del tallo. Tumores adenohipofisarios. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2010;1.
  17. A. López-Macía AP-A. Clínica de la acromegalia- presentación, cuadro clínico y comorbilidades. *Endocrinol Nutr*. 2005;52(Supl 3):18-22.
  18. Freda PU. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Hormone and IGF Research*. 2003;13(SUPPL. A):S144-S51.
  19. Ludlam WH, Anthony L. Safety review: dose optimization of somatostatin analogs in patients with acromegaly and neuroendocrine tumors. *Adv Ther*. 2011 Oct;28(10):825-41. PubMed PMID: 21964965.
  20. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
  21. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
  22. AEMPS. Ficha técnica Sandostatin LAR. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios: 2010.
  23. MHRA. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Lanreotide Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk), [info@mhra.gsi.gov.uk](mailto:info@mhra.gsi.gov.uk): Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail [info@mhra.gsi.gov.uk](mailto:info@mhra.gsi.gov.uk), Website [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk); 2013 [updated 2014-07-07; cited 2014 5/12/14]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/%20Medicinesinformation/SPCandPILs/index.htm?prodName=SOMATULINE%20AUTOGEL%2060MG%20%20SOLUTION%20FOR%20INJECTION&subsName=LANREOTIDE&pageID=SecondLevel>.
  24. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp).
  25. FDA. SAFety information : octreotide Food and Drug Administration2012 [cited 2014 5/12/14]. Available from: [http://google2.fda.gov/search?q=octreotide&filter=0&proxystylesheet=FDAgov&output=xml\\_no\\_dtd&sort=date%253AD%253AL%253Ad1&site=FDAgov-MedWatch-Safety&requiredfields=-archive%3AYes&client=FDAgov](http://google2.fda.gov/search?q=octreotide&filter=0&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&sort=date%253AD%253AL%253Ad1&site=FDAgov-MedWatch-Safety&requiredfields=-archive%3AYes&client=FDAgov).
  26. INVIMA. Busqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: [https://www.invima.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323](https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323).

27. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) [wmgu, info@mhra.gsi.gov.uk](mailto:info@mhra.gsi.gov.uk). Safety warnings, alerts and recalls: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail [info@mhra.gsi.gov.uk](mailto:info@mhra.gsi.gov.uk), Website [www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk); 2014 [updated 2011-07-22; cited 2014 14 de abril de 2014]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/index.htm>.
28. FDA. Safety Information - Somatuline Depot (Lanreotide) Injection [WebContent]. Food and Drug Administration: Office of the Commissioner; 2013 [cited 2014 5/12/14]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm377315.htm>.

## Anexos

### Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para octreotida.

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
INVIMA 2013M- 0014150	BADASTIN ®0.2mg/mL	<p><b>Forma farmacéutica:</b> SH - soluciones</p> <p><b>Concentración:</b> 0,2mg</p> <p><b>Vía de administración:</b> Intravenosa Subcutánea</p> <p><b>Presentación:</b> Caja por 1, 2, 3, 4, 5 ampollas en vidrio tipo I conteniendo 5 ml de solución inyectable</p>	<p>Control sintomático y reducción de las concentraciones plasmáticas de hormona del crecimiento (GH) y de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (igf-1) en pacientes con acromegalia, en quienes la cirugía o la radioterapia no han permitido un control adecuado.</p> <p>El tratamiento con octreotida también está indicado en pacientes con acromegalia que rehúsan la cirugía o en quienes no es apropiada, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima.</p> <p>Alivio de los síntomas asociados con tumores endocrinos funcionales gastroenteropancreáticos. Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide vipomas, glucagonomas, gastrónomas/síndrome de Zollinger-Ellison, generalmente junto con un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, insulínotas, para el control prequirúrgico de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento grfomas, la octreotida no es un tratamiento</p>	Closter Pharma S.A.S.

			<p>antineoplásico y no tiene efectos curativos en estos pacientes.</p> <p>Control de la diarrea refractaria asociada con el sida.</p> <p>Prevención complicaciones de cirugía pancreática.</p> <p>Tratamiento de emergencia para detener la hemorragia debida a várices gastroesofágicas y prevenir su reaparición en pacientes con cirrosis.</p> <p>La octreotida debe utilizarse en asociación con un tratamiento específico, p.ej. con una escleroterapia endoscópica.</p>	
<p>INVIMA 2008 M- 011700 R-1</p>	<p>SANDOSTATIN® LAR® 30 mg MICROESFERAS PARA INYECCION</p>	<p><b>Forma farmacéutica:</b> PO – Polvos</p> <p><b>Concentración:</b> 30mg</p> <p><b>Vía de administración:</b> Intramuscular</p> <p><b>Presentación:</b> Caja con una bandeja rígida de plástico con vial de sandostatin® lar® 30, jeringa precargada de vehículo(2.0ml) adaptador, aguja</p>	<p>Tratamiento de pacientes con acromegalia.</p> <p>O que han conseguido un control adecuado con sandostatin®.</p> <p>O en quienes la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficiencia máxima.</p> <p>Tratamiento de pacientes con síntomas asociados con tumores endocrinos funcionales gastroenteropancreáticos, que han conseguido un control adecuado con sandostatin subcutánea:</p> <p>O tumores carcinoides con características del síndrome carcinoideo vipomas glucagonomas o gastrinomas y síndrome de zollinger - ellison</p> <p>insulinomas, para el control prequirúrgico de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento. O grfomas el tratamiento con sandostatina lar</p>	<p>Novartis Pharma</p>

			<p>produce una mejoría de los síntomas relacionados con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionales.</p> <p>Sandostatina Lar estabiliza el crecimiento del tumor y prolonga el tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor en los pacientes con tumores carcinoides del intestino medio.</p>	
<p>INVIMA 2013M- 0013984</p>	<p>BADASTIN® 0.1 mg/mL</p>	<p><b>Forma farmacéutica:</b> SH – Soluciones.</p> <p><b>Concentración:</b> 0,1mg</p> <p><b>Vía de administración:</b> Intravenosa Subcutánea</p> <p><b>Presentación:</b> Caja por 1, 2, 3, 4, 5 ampollas en vidrio tipo I conteniendo 1 ml de solución inyectable</p>	<p>Control sintomático y reducción de las concentraciones plasmáticas de hormona del crecimiento (GH) y de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (igf-1) en pacientes con acromegalia, en quienes la cirugía o la radioterapia no han permitido un control adecuado.</p> <p>El tratamiento con octreotida también está indicado en pacientes con acromegalia que rehúsan la cirugía o en quienes no es apropiada, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima.</p> <p>Alivio de los síntomas asociados con tumores endocrinos funcionales gastroenteropancreáticos. Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide vipomas, glucagonomas, gastrónomas/síndrome de Zollinger-Ellison, generalmente junto con un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, insulinas, para el control prequirúrgico de la</p>	<p>BENDALIS GMBH</p>

			<p>hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento grfomas, la octreotida no es un tratamiento antineoplásico y no tiene efectos curativos en estos pacientes.</p> <p>Control de la diarrea refractaria asociada con el sida.</p> <p>Prevención complicaciones de cirugía pancreática.</p> <p>Tratamiento de emergencia para detener la hemorragia debida a várices gastroesofágicas y prevenir su reaparición en pacientes con cirrosis.</p> <p>La octreotida debe utilizarse en asociación con un tratamiento específico, p.ej. con una escleroterapia endoscópica</p>	
<p>INVIMA 2008 M- 011700 R-1</p>	<p>SANDOSTATIN® LAR® 20 mg Microesferas para inyección</p>	<p><b>forma farmacéutica:</b> PO – polvos <b>concentración:</b> 20mg <b>vía de administración:</b> Intramuscular <b>presentación:</b> Caja con una bandeja rígida de plástico con vial de sandostatin®lar®20mg, jeringa precargada de vehículo(2.0ml) adaptador, aguja</p>	<p>Tratamiento de pacientes con acromegalia. O que han conseguido un control adecuado con sandostatin®. O en quienes la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficiencia máxima. Tratamiento de pacientes con síntomas asociados con tumores endocrinos funcionales gastroenteropancreáticos, que han conseguido un control adecuado con sandostatin subcutánea: O tumores carcinoides con características del síndrome carcinoideo vipomas glucagonomas o gastrinomas y síndrome de zollinger - ellisono insulinomas, para el control prequirúrgico de</p>	<p>Novartis Pharma Stein A.G. Pharmaceutical Operations Schweiz</p>

			<p>la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento. Ogrfomas el tratamiento con sandostatina produce una mejoría de los síntomas relacionados con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionales.</p> <p>Sandostatina Lar estabiliza el crecimiento del tumor y prolonga el tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor en los pacientes con tumores carcinoides del intestino medio.</p>	
INVIMA 2006M- 0005564	SECRETAT 1 mg Solución Inyectable	<p><b>Forma farmacéutica:</b> PL – Polvo Liofilizado</p> <p><b>Concentración:</b> 200mcg</p> <p><b>Vía de administración:</b> Intravenosa Subcutánea</p> <p><b>Presentación:</b> Caja por frasco ampula de 5mL</p>	<p>Acromegalia para la reducción de los niveles séricos de hormona del crecimiento y somatomedina c en pacientes con respuesta inadecuada o que no sean candidatos a recibir tratamiento quirúrgico, radiación en pituitaria o con mesilato de bromocriptina a las máximas dosis toleradas o en casos de pacientes con acromegalia. Tratamiento de los síntomas asociados (rubefacción y diarrea severa) en pacientes con síndrome carcinoide. Tratamiento de los síntomas asociados (diarrea profusa) en pacientes con tumores secretores de péptido vasoactivo intestinal (vipomas). Tratamiento de la diarrea asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Como tratamiento adyuvante en pacientes con vrices esofágicas sangrantes. Tratamiento de gastrónoma y síndrome</p>	Lemery S.A. de C.V.

			de zollinger-ellison. Tratamiento de la hipersecreción de glucagón en pacientes con glucagonoma. Tratamiento y control de la hiperinsulinemia e hipoglucemia secundaria en pacientes con insulinoma. Profilaxis perioperatoria en casos de cirugía pancreática mayor electiva.	
INVIMA 2013M- 0001356- R1	OCTRIDE® Inyectable	<p><b>Forma farmacéutica:</b> SH – Soluciones</p> <p><b>Concentración:</b> 0,1mg</p> <p><b>Vía de administración:</b> Intravenosa Subcutánea</p> <p><b>Presentación:</b> Caja por 1, 5 ampollas de vidrio tipo I incoloro por 1ml</p>	Alivio de síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos. Acromegalia, diarreas secretorias asociadas al sida, y vipomas, síndrome carcinoide, manejo y prevención de complicaciones quirúrgicas gastroenteropancreáticos (fistulas enterocutáneas y pancreáticas, síndrome de dumping). Tratamiento de urgencia de varices esofágicas sangrantes secundarias a la cirrosis y prevención de la recidiva hemorragia precoz.	LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.
INVIMA 2009M- 0010249	SANDOSTATIN® Ampollas 0.1mg	<p><b>Forma farmacéutica:</b> SH – Soluciones</p> <p><b>Concentración:</b> 0,1mg</p> <p><b>Vía de administración:</b> Intravenosa</p> <p><b>Presentación:</b> Caja por 1, 5 ampollas de vidrio incoloro por 1ml</p>	Control sintomático y reducción de las concentraciones plasmáticas de hormona del crecimiento (GH) y de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (igf-1) en pacientes con acromegalia, en quienes la cirugía o la radioterapia no han permitido un control adecuado. el tratamiento con sandostatin también está indicado en pacientes con acromegalia que rehúsan la cirugía o en quienes no es apropiada, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia	Novartis Pharma AG



			<p>máxima. Alivio de los síntomas asociados con tumores endocrinos funcionales gastroenteropancreáticos. Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide vipomas, glucagonomas, gastrónomas/síndrome de Zollinger-Ellison, generalmente junto con un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, insulinas, para el control prequirúrgico de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento. Sandostatin no es un tratamiento antineoplásico y no tiene efectos curativos en estos pacientes. Control de la diarrea refractaria asociada con el SIDA. Prevención de las complicaciones de una cirugía pancreática. Tratamiento de emergencia para detener la hemorragia debida a várices gastroesofágicas y prevenir su reaparición en pacientes con cirrosis. Sandostatin debe utilizarse en asociación con un tratamiento específico, p.ej. con una escleroterapia endoscópica.</p>	
--	--	--	--	--

Fuente: Construcción propia con base en (24)

## Anexo 2. Registros sanitarios vigentes para Lareotide

Registro Sanitario	Nombre comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
INVIMA 2008M-0008625	SOMATULINE® Autogel 120mg	<p><b>Forma farmacéutica:</b> SH - soluciones</p> <p><b>Concentración:</b> 120mg</p> <p><b>Vía de administración:</b> Subcutánea</p> <p><b>Presentación:</b> Caja con una jeringa prellenada con su aguja conteniendo 0,5 ml de solución inyectable. la jeringa es empacada en un envoltorio.</p>	<p>Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz.</p> <p>Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, vipomas, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas).</p>	Ispen Pharma
INVIMA 2011M-0012152	LANRETULINE 120mg Solución inyectable de liberación prolongada	<p><b>Forma farmacéutica:</b> SH – Soluciones</p> <p><b>Concentración:</b> 120mg</p> <p><b>Vía de administración:</b> Subcutánea</p> <p><b>Presentación:</b> Caja blíster (bolsa) con 0,5 ml en jeringa de propileno + aguja con cubierta (tapa + mango digital + protector de embolo)</p>	<p>Tratamiento de la acromegalia: cuando la secreción de la hormona del crecimiento no se normaliza con cirugía y/o radioterapia.</p> <p>Tratamiento de tumores carcinoides.</p>	Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.
INVIMA 2011M-0012471	LANRETULINE 90mg Solución inyectable de liberación prolongada	<p><b>Forma farmacéutica:</b> SH – Soluciones</p> <p><b>Concentración:</b> 90mg</p> <p><b>Vía de administración:</b> Subcutánea</p> <p><b>Presentación:</b> Caja blíster (bolsa) con 0,3 ml en jeringa de propileno + aguja con cubierta (tapa + mango digital + protector de embolo)</p>	<p>Tratamiento de la acromegalia: cuando la secreción de la hormona del crecimiento no se normaliza con cirugía y/o radioterapia.</p> <p>Tratamiento de tumores carcinoides.</p> <p>Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz.</p> <p>Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, vip o mas, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas).</p>	Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Fuente: Construcción propia con base en (24)

### Ficha resumen

Aspecto	Información
Denominación común de la tecnología	Lanreotida
Código ATC	H01CB03
Grupo farmacológico	Preparados hormonales sistémicos, excl. Hormonas sexuales e insulina, específicamente a somatostatina y análogos
Mecanismo de acción	Es un análogo de la somatostatina con propiedades similares a las del octreotido, inhibe mecanismos endocrinos, neuroendocrinos, exocrinos y paracrinos. Tiene afinidad por receptores de somatostatina humana (SSTR) 2, 3 y 5, y menos afinidad por los SSTR 1 y 4. Se considera que la actividad en los SSTR 2 y 5 es el mecanismo responsable de la inhibición de la GH.
Indicación INVIMA	Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz. Tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, vipomas, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas)
Forma farmacéutica y concentración	Solución inyectable 90mg - 120mg
Dosificación	al inicio se recomienda una dosis de 60mg cada 28 días; en pacientes tratados anteriormente con lanreotide la dosis recomendada es 30 mg cada 14 días de la forma farmacéutica LAR. Si es necesario se puede aumentar a 30 mg cada 7 a 10 días; los pacientes que ya han recibido la forma intramuscular, pueden recibir una sola dosis de la preparación subcutánea una vez cada 28 días. En los pacientes con buena respuesta al tratamiento se puede reducir gradualmente hasta dosis de mantenimiento de 120 mg subcutáneo a intervalos de hasta 56 días. En los que no están controlados adecuadamente, se puede utilizar una dosis máxima de 120 mg cada 28 días. Las dosis se ajustan de acuerdo a los síntomas y las concentraciones de la hormona de crecimiento y de IGF-I (20, 23).
Precauciones	Se han observado cambios en el ECG en pacientes con acromegalia; puede producir alteraciones tiroideas, pueden ocurrir anomalías en el tracto biliar; administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al fármaco o a sus excipientes.
Consideraciones especiales en el manejo	Debe ser prescrito por un médico y administrarse bajo la supervisión de un profesional de la salud, los sitios de inyección se deben alternar para evitar la irritación.
Registro sanitario	Al revisar la base de datos SIVICOS de INVIMA, se encontraron tres registros sanitarios, los cuales incluyen la indicación en Tratamiento de la acromegalia

Fuente: Construcción propia con base en (20, 23, 24)

### Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. # 1	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDLINE</li> <li>• MEDLINE In-Process &amp; Other Non-Indexed Citations</li> <li>• MEDLINE Daily Update</li> </ul>
<b>Plataforma</b>	Ovid
<b>Fecha de búsqueda</b>	12/10/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Reviews (maximizes specificity)
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	1 exp acromegaly/ 7830 2 acromegaly.tw.6975 3 (somatotropin adj2 hypersecretion adj2 syndrome\$.tw.0 4 (inappropriate adj2 GH adj2 secretion adj2 syndrome).tw.0 5 (inappropriate adj2 growth hormone adj2 secretion adj2 syndrome).tw.2424 6 exp gigantism/ 1220 7 gigantism.tw. 1072 8 (pituitary adj2 gigantism).tw. 66 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 12056 10 lanreotide.tw. 698 11 (lanreotide adj2 acetate).tw.13 12 10 or 11 698 13 exp octreotide/ 7046 14 octreotide.tw. 7245 15 (octreotide adj2 acetate).tw. 240 16 13 or 14 or 15 9461 17 12 or 16 9791 18 exp bromocriptine/ 7370 19 bromocriptine.tw. 7275 20 (bromocriptin\$ adj2 mesylate).tw.120 21 18 or 19 or 20 9598 22 cabergoline.tw.1269 23 exp placebos/ 55871 24 placebos.tw.4278 25 placebo\$.tw. 319305 26 23 or 24 or 25 340499 27 21 or 22 or 26 350173 28 9 and 17 and 27 213 29 limit 28 to "reviews (maximizes sensitivity)"125
<b>Referencias identificadas</b>	125
<b>Referencias sin duplicados</b>	123

Reporte de búsqueda electrónica Núm. # 2	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Actualización
<b>Base de datos</b>	EMBASE
<b>Plataforma</b>	Elsevier
<b>Fecha de búsqueda</b>	12/10/2014

<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Revisiones sistemáticas
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	#1'acromegaly'/exp #2'acromegaly':ab,ti #3'acromegal*':ab,ti #4'akromegalia':ab,ti #5'megalakria':ab,ti #6'gigantism'/exp #7'gigantism':ab,ti #8('giant' NEXT/2 man):ab,ti #9'hypersomatotrophy':ab,ti #10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 #11'octreotide'/exp #12'octreotide':ab,ti #12'octreotide acetate':ab,ti #13'angiopeptin':ab,ti #14'angiopeptin acetate':ab,ti #15 #11 or #12 or #13 or #14 #16'bromocriptine'/exp #17'bromocriptine':ab,ti #18'bromocriptin':ab,ti #19'bromocryptine':ab,ti #20'bromoergocr*':ab,ti #21'ergobromocriptine':ab,ti #22'cabergoline'/exp #23'cabergoline':ab,ti #24'placebo'/exp #25'placebo':ab,ti #26'placebos':ab,ti #27 #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26
<b>Referencias identificadas</b>	74
<b>Referencias sin duplicados</b>	74

### Reporte de búsqueda electrónica Núm. # 3

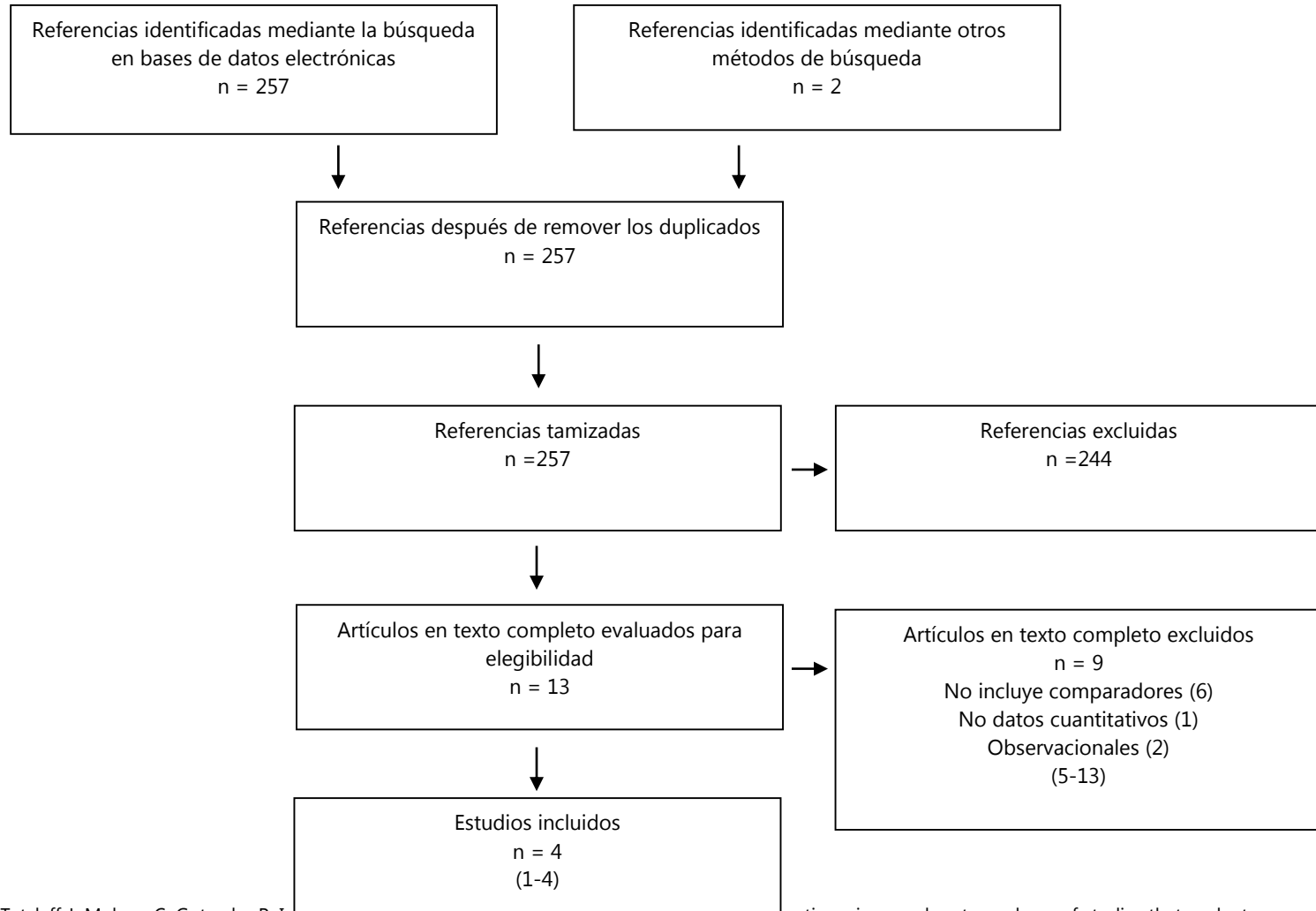
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Bases de datos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochrane Database of Systematic Reviews</li> <li>• Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE</li> </ul>
<b>Plataforma</b>	Wiley
<b>Fecha de búsqueda</b>	13/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna

<b>Otros límites</b>	Ninguno																																	
Estrategia de búsqueda (resultados)	<table border="0"> <tr><td>#1</td><td>acromegaly</td><td>263</td></tr> <tr><td>#2</td><td>gigantism</td><td>5</td></tr> <tr><td>#3</td><td>#2 or #3</td><td>266</td></tr> <tr><td>#4</td><td>lanreotide</td><td>99</td></tr> <tr><td>#5</td><td>octreotide</td><td>954</td></tr> <tr><td>#6</td><td>#5 or #6</td><td>1011</td></tr> <tr><td>#7</td><td>bromocriptine</td><td>892</td></tr> <tr><td>#8</td><td>cabergoline</td><td>185</td></tr> <tr><td>#9</td><td>placebo</td><td>159500</td></tr> <tr><td>#10</td><td>#8 or #9 or #10</td><td>160069</td></tr> <tr><td>#11</td><td>#4 and #6 and #11</td><td>30</td></tr> </table>	#1	acromegaly	263	#2	gigantism	5	#3	#2 or #3	266	#4	lanreotide	99	#5	octreotide	954	#6	#5 or #6	1011	#7	bromocriptine	892	#8	cabergoline	185	#9	placebo	159500	#10	#8 or #9 or #10	160069	#11	#4 and #6 and #11	30
#1	acromegaly	263																																
#2	gigantism	5																																
#3	#2 or #3	266																																
#4	lanreotide	99																																
#5	octreotide	954																																
#6	#5 or #6	1011																																
#7	bromocriptine	892																																
#8	cabergoline	185																																
#9	placebo	159500																																
#10	#8 or #9 or #10	160069																																
#11	#4 and #6 and #11	30																																
<b>Referencias identificadas</b>	30																																	
<b>Referencias sin duplicados</b>	30																																	

#### Reporte de búsqueda electrónica Núm. #4

<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	LILACS
<b>Plataforma</b>	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
<b>Fecha de búsqueda</b>	07/11/2014
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	(tw:(acromegaly)) OR (tw:(gigantism)) AND (tw:(lanreotide)) OR (tw:(octreotide)) AND (tw:(bromocriptine)) OR (tw:(cabergoline)) OR (tw:(placebo)) AND (instance:"regional")
<b>Referencias identificadas</b>	28
<b>Referencias sin duplicados</b>	28

**Anexo 4.** Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

**Anexo 5.** Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Freda PU. Long-acting Somatostatin analog therapy of acromegaly: A meta-analysis. The journal of clinical endocrinology & metabolism 2005;90(8):4465-73.

Halse J, Harris AG, Kvistborg A, Kjartansson O, Hanssen E, Smiseth O, et al. A randomized study of SMS 201-995 versus bromocriptine treatment in acromegaly: clinical and biochemical effects. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1990;70(5):1254-61. PubMed PMID: 2186055.

Wagenaar AH, Harris AG, Lely AJ, Lamberts SW. Dynamics of the acute effects of octreotide, bromocriptine and both drugs in combination on growth hormone secretion in acromegaly. Acta endocrinologica [Internet]. 1991; 125(6):[637-42 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/789/CN-00081789/frame.html>.

De Herder. Octreotide, but not bromocriptine, increases circulating insulin-like growth factor binding protein 1 levels in acromegaly. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.133(2):195-9.



**Anexo 6.** Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Yang LP, Keating GM. Octreotide long-acting release (LAR): a review of its use in the management of acromegaly. *Drugs*. 2010;70(13):1745-69. PubMed PMID: 20731479.(No incluye comparadores)

Sandret L MP. Place of cabergoline in acromegaly: a meta analysis *Endocrine Care*. 2011;96(5):1327 - 35.(No incluye comparadores)

Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Newman C, Klibanski A, et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Annals of internal medicine* [Internet]. 1992; 117(9):[711-8 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/982/CN-00087982/frame.html>. (No incluye comparadores)

Fredstorp L, Werner S. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in blood and urine as response markers during treatment of acromegaly with octreotide: a double-blind placebo-controlled study. *Journal of endocrinological investigation* [Internet]. 1993; 16(4):[253-8 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/869/CN-00093869/frame.html>. (No incluye comparadores)

Newman CB, Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Snyder P, et al. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* [Internet]. 1998; 83(9):[3034-40 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/996/CN-00154996/frame.html>. (No incluye comparadores)

Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(8):2957-68. (No datos cuantitativos)

Melmed S CDSJGMILKSMJ. 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*.13(1):18-28. (No incluye comparadores)

Colao A, Pivonello R, Di Somma C, Tauchmanova L, Savastano S, Lombardi G. Growth hormone excess with onset in adolescence: clinical appearance and long-term treatment outcome. *Clinical Endocrinology*. 2007;66(5):714-22. PubMed PMID: 17388794. (Observacional)

Howlett TA, Willis D, Walker G, Wass JA, Trainer PJ, Group UKARS. Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment



with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clinical Endocrinology*.  
2013;79(5):689-99. PubMed PMID: 23574573.(Observacional)

**Anexo 7.** Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (herramienta AMSTAR).

Criterio	Freda 2005
1. ¿Fue provisto un diseño <i>a priori</i> ? Se establecieron antes de conducir la revisión: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La pregunta de investigación.</li> <li>▪ Los criterios de inclusión.</li> </ul>	Si
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos.</li> <li>▪ Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.</li> </ul>	Si
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas.</li> <li>▪ El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE).</li> <li>▪ Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados.</li> <li>▪ Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.</li> </ul>	No
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación.</li> <li>▪ Se indicó si se excluyó o no algún reporte de la revisión sistemática, con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.</li> </ul>	Si
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	No
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces.</li> <li>▪ Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.</li> </ul>	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se definieron <i>a priori</i> los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión).</li> <li>▪ Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.</li> </ul>	No

Criterio	Freda 2005
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.</li> </ul>	No
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I<sup>2</sup>).</li> <li>▪ Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).</li> </ul>	NA
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).</li> </ul>	No
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.</li> </ul>	Si
Calidad global †	5/10 Media

NA: no aplica.

† Calidad global: baja (puntaje entre 0-3), media (puntaje entre 4-7) y alta (puntaje entre 8-11).

Tomado de Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

**Anexo 8.** Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).

Dominio	Halse 1989	Wagenaar 1991	Herder 1995
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo	Alto	No claro
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	No claro	No claro	Bajo
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	No claro	No claro	No claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	No claro	No claro	No claro
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Alto	Bajo	Bajo
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	No claro	Bajo	Bajo
Otras fuentes de sesgo †	Bajo	No claro	No claro
Resumen del riesgo de sesgo ††	Alto	Alto	No claro

†† Resumen del riesgo de sesgo: bajo (bajo riesgo de sesgo para todos los dominios), alto (alto riesgo de sesgo para uno o más dominios) y no claro (riesgo de sesgo no claro para uno o más dominios).

Tomado de Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

**Anexo 9.** Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la síntesis de evidencia.

Freda 2005	
Tipo de revisión	Revisión con Meta análisis
Población	Pacientes con Acromegalia
Subgrupos	Terapia primaria Teraia secundaria
Comparaciones	Análogos de la somastotantina: ocreotide de larga acción o lanreotide de liberación lenta o sc ocreotide
Desenlaces	Niveles de hormona de crecimiento Niveles de IGF-I
Número de estudios (diseño) y pacientes incluidos	44 EC (Terapia secundaria con ocreotide LAR, 12 estudios n=612) (Terapia secundaria o conjunta con lanreotide SR, 19 estudios n=914) (Terapia primaria 17 estudios n=326 sujetos)
Bases de datos consultadas	PubMed
Fuentes de literatura gris	Búsqueda manual en bola de nieve
Fecha de búsqueda	2003
Rango de fecha de búsqueda	No se describe
Restricciones de lenguaje	Inglés
Otros límites empleados	No se describe
Calidad de los estudios primarios	No se describe
Fuentes de financiación	National Insitutttes of Health Grant (Una parte)
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia secundaria con ocreotide LAR : se analizaron los datos de 12 estudios, que incluian 612 sujetos, 242 hombres y 264 mujeres (no se reporto el genero en 106 pacientes en dos estudios). Se reportó una media de edad de 49 años (18-85 años). Un criterio de inclusión fue un preestudio de respuesta al ocreotide el cual se dio en 412 sujetos de los 612. Los criterios bioquimicos para entrar al los estudios fue : elevación de IGF-I y elevacion del GH posterior a una PTOG. La terapia previa fue cirugia y/o radioterapia, ocreotide sc 16%, lanreotide SR 24.5% y no tratamiento previo 5.8% (estos pacientes se incluyeron en este análisis porque no se proveian datos seraparados). 22 pacientes abandonaron el protocolo.</li> </ul>

	<p>Todos los estudios excepto uno de los incluidos fueron open label prospectivos. La eficacia fue definida como una media en los niveles de GH menor a 2.5 mcg/litro y GH menor de 1mcg/litro posterior la PTOG. Estos desenlaces estuvieron disponibles en 498 pacientes. Las dosis de ocreotide LAR fueron de 10mg (18%), 20mg(48%, 30mg(29% y 40 mg(4.8%. El intervalo de las dosis fue de 4 semanas en el 98.5% de los pacientes. La duración media de los estudios fue de 15.5 meses (6-36 meses)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia secundaria o adjunta con lanreotide SR fue evaluada en 914 sujetos, de 19 estudios, con una media de edad de 50.3 años (18-89 años). Los criterios bioquimicos para entrar a los estudios fueron: elevación de IGF-I y elevacion del GH posterior a una PTOG. La terapia previa fue cirugia trasesfenoidal, y/o radioterapia, sc ocreotide 42%, lanreotide SR 18% y no tratamiento previo en 11% (estos pacientes se incluyeron en este análisis porque no se proveian datos seraparados). 114 pacientes abandonaron el protocolo. La eficacia fue definida como GH menor a 2.5mcg/litro en 12 de 19 estudios, una media de GH menor a 5 mcg/litro en dos estudios, y una media de GH menor a 3.75 en dos estudios y 50% de supresión en un estudio. La media de duración de los estudios fue de 15.5 meses (3-36 meses).</li> <li>• Terapia primaria con Ocreotide LAR, lanreotide SR y sc ocreotide fue evaluada en 17 estudios, que incluyeron 326 sujetos, con una media de edad de 48.9 años (18-81 años). De estos estudios 13 incluyeron sc ocreotido (n=226), 1 con ocreotide LAR (n=15), 2 lanreotide SR (N=25) y uno con lanreotide SR y ocreotide LAR(n=20). 32 sujetos abandonaron el protocolo. La eficacia fue definida como una media en los niveles de GH menor a 2.5 mcg/litro y GH menor de 1mcg/litro posterior la PTOG. La media de duración de los estudios fue de 14.3 meses (3-24 meses)</li> <li>• Resultados reportados :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ocreotide LAR versus lanreotide SR : Entre los sujetos que no fueron seleccionados como respondedores a analogos de la somatostanian la media de los niveles de GH en el grupo de Ocreotide LAR (4.1 +/- 0.8 mcg/litro) versus lanreotide SR (5.3 +/-2.4 mcg/litro), sin ser una diferencia estadisticamente significativa P=0.73. La media de niveles de IGF-I en el grupo de ocreotide LAR 330+/-97 ng/ml y lanreotide SR 430+/- 97ng/ml, sin ser estadisticamente significativa la diferencia P=0.72</li> </ul> </li> </ul>
--	---

	<p>Entre todos los sujetos (seleccionados y no seleccionados) los niveles de GH no fueron estadísticamente significativos <math>P=0.10</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analógicos de la somatostatina como terapia primaria versus terapia secundaria Ocreotide en terapia primaria versus ocreotide en terapia secundaria no presentó diferencias estadísticamente significativas en los niveles de GH <math>P=0.1764</math> ; tampoco se evidenció diferencia estadísticamente significativa en los niveles de IGF-I <math>P=0.83</math></li> <li>○ Entre los sujetos no seleccionados para la capacidad de respuesta análogo de la somatostatina, los criterios de supresión de la GH fueron encontrados en una gran proporción de personas tratadas con ocreotide LAR versus lanreotide SR, <math>P=0.016</math>. Esto también se reportó en todos los sujetos <math>P=0.01</math>.</li> <li>○ Análisis de criterios de eficacia : Entre los sujetos no seleccionados como respondedores a analógicos de la somatostatina los criterios de depresión de GH fueron encontrados en 54% versus 48% de los pacientes que recibieron ocreotide LAR y lanreotide SR respectivamente, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa <math>P= 0.016</math> Esto también se reportó entre todos los sujetos, pero no entre los sujetos preseleccionados <math>P=0.1209</math>. En el caso de normalización de IGF-I se encontró en el 63% y 42% de pacientes que recibieron ocreotide LAR versus lanreotide SR respectivamente <math>P=0.007</math>. Esta diferencia se mantuvo en el análisis de todos los pacientes <math>P=0.0009</math>, pero no en los pacientes preseleccionados <math>P=0.3310</math></li> </ul>
--	---



**Anexo 10.** Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.

	<b>Halse 1989</b>	<b>Wagenaar 1991</b>	<b>Herder 1995</b>
Estado de publicación	Texto completo reporte final	Texto completo reporte final	Texto completo reporte final
Diseño	Ensayo open label aleatorizado	Ensayo clínico	Ensayo clínico
Población	Personas con acromegali, media de edad 51 años.	Pacientes con acromegalia	Pacientes con acromegalia
Lugar	Olso (Noruega)	Rotterdam	Rotterdam
Comparaciones	Bromocriptina oral versus ocreotide	Placebo – ocreotide sc – bromocriptina – combinación de dos drogas	Dosis simples de placebo – ocreotide – bromocriptina
Desenlaces	Sintomas, concentraciones de GH, efectos secundarios	Niveles de GH	Niveles de GH y niveles de IGFBP-1
Hipótesis de investigación y tipo de análisis (por protocolo o intención de tratar)	Análisis por protocolo. El estudio tuvo 3 pérdidas, y estos pacientes no fueron incluidos en el análisis de eficacia	No se reporta. Se analizaron todos los pacientes incluidos	No se reporta
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	26	51	23
Tiempo de seguimiento	70 días	4 días (seguimiento por horas)	3 días
Pérdidas (%)	11%	0%	0%
Fuentes de financiación	Universidad de Michigan, División de endocrinología y metabolismo, departamento de medicina interna	No se reporta	No se reporta
Conclusiones	Sintomas y signos: Se evidenció una reducción significativa de la circunferencia del dedo en ambos grupos $P < 0.001$ . Los niveles de presión arterial desedieron en los dos grupos $P < 0.001$ . Se evaluó el score de	51 pacientes recibieron placebo y ocreotide. Los valores séricos de GH fueron suprimidos a menos de 2 mcg/l entre 2 y 6 horas después de la administración de ocreotide en 12 pacientes (24%) y a menos de 5 mcg/l en 28 pacientes (55%), y los niveles de	Los pacientes seleccionados recibieron el primer día placebo, el segundo día ocreotide sc, y el tercer día bromocriptina oral.

	<p>síntomas y se evidenció una mejoría significativa en ambos grupos <math>P &lt; 0.001</math>.</p> <p>La media de descenso de los niveles de GH se presentó en ambos grupos y fue estadísticamente significativa (<math>P = 0.03 - 0.001</math>), pero no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa al comparar entre los grupos.</p> <p>Los efectos secundarios fueron comunes en los dos grupos, todos los pacientes que recibieron ocreotide experimentaron diarrea, la constipación fue común en los pacientes que recibieron bromocriptina. La tolerabilidad fue evaluada en general pero no por paciente, fue mejor en el grupo de ocreotide en comparación con el de bromocriptina <math>P = &lt; 0.004</math>.</p>	<p>GH descendieron a menos del 50% en 39 pacientes (76.5%).</p> <p>Los valores séricos de GH fueron suprimidos a menos de 2 mcg/l entre 2 y 6 horas después de la administración de bromocriptina en 14 pacientes (10%) y a menos de 5 mcg/l en 40 pacientes (28%), y los niveles de GH descendieron a menos del 50% en 21 pacientes (53%).</p> <p>La combinación de ambas drogas en 25 pacientes, suprimió los niveles de GH en 8 pacientes a menos de 2mcg/l (32%), menos de 5 mcg/l en 14 (56% y menos del 50% en 21 pacientes (84%).</p> <p>En general el ocreotide fue más efectivo en suprimir los niveles de GH en comparación con la bromocriptina <math>P = &lt; 0.05</math>. La combinación de ambas drogas realizó la supresión de GH mejor que las drogas por separado <math>P = 0.05</math>.</p>	<p>No se reportaron eventos adversos serios durante el estudio.</p> <p>Tanto bromocriptina como ocreotide lograron reducir de manera significativa los niveles de GH.</p>
--	--	---	---



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201  
Bogotá D.C.



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



[ietscolombia](#)



[ietscolombia.blogspot.com](http://ietscolombia.blogspot.com)



[@ietscolombia](#)

---