



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**Efectividad de la octreotida LAR 20 mg para producir una  
respuesta bioquímica y tumoral completa a 12 y 24  
meses de tratamiento en pacientes con acromegalia.**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA

**P R E S E N T A**

Dr. Erik Couttolenc González

**A S E S O R**

Dr. Francisco Javier Velázquez Chávez



MÉXICO, D.F, FEBRERO 2013.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIZACIONES

---

Dr. Jesús Arenas Osuna  
Jefe de Educación en Salud  
Hospital de Especialidades C.M.N. "La Raza" IMSS

---

Dr. Manuel Vadillo Buenfil  
Profesor titular del curso de especialización en Endocrinología  
Hospital de Especialidades C.M.N. "La Raza" IMSS

---

Dr. Erik Couttolenc González  
Tesista y Médico residente de 2do. Año del curso de especialización en Endocrinología

**No. Registro y Autorizado Definitivo: R-2013-3501-22**

**Dedicamos el presente trabajo a los pacientes con acromegalia.**

<b>Índice</b>	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	<b>5</b>
<b>Antecedentes científicos</b>	<b>7</b>
<b>Material y Métodos</b>	<b>11</b>
<b>Resultados</b>	<b>13</b>
<b>Discusión</b>	<b>22</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>25</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>26</b>
<b>Anexos</b>	<b>32</b>

## **RESUMEN.**

### **EFFECTIVIDAD DE OCTREOTIDA LAR 20 MG PARA PRODUCIR UNA RESPUESTA BIOQUÍMICA Y TUMORAL COMPLETA A 12 Y 24 MESES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ACROMEGALIA.**

**Material y Métodos:** Diseño del estudio: cohorte retrospectiva. Sujetos: pacientes con acromegalia en tratamiento primario con octreotida LAR 20 mg a 12 y 24 meses, se recolectó la información mediante llenado de formato-encuesta, en donde se documentaron, los niveles de GH, IGF-1, volumen tumoral, tanto al inicio, como al final del estudio. Análisis estadístico: Estadística descriptiva.

**Resultados:** Se analizaron los datos de sesenta (60) pacientes con acromegalia, en dos grupos: 1) Veintiocho pacientes (28) con octreotida LAR 20 mg a 12 meses y 2) Veintidós pacientes (22) con octreotida LAR a 24 meses. La efectividad en la respuesta bioquímica para disminuir los niveles de GH e IGF-1 a la normalidad en pacientes con acromegalia en tratamiento primario con octreotida LAR 20 mg a 12 y 24 meses fue del 21% y 18% respectivamente. Por otra parte, la efectividad en la respuesta para disminuir más del 20% el volumen tumoral en éstos pacientes fue del 89% y 91% respectivamente. En tanto que, la efectividad en la respuesta para disminuir más del 50% el volumen tumoral fue del 50% en ambos grupos de pacientes.

**Conclusiones:** La efectividad de octreotida LAR 20 mg para producir una respuesta bioquímica y tumoral completas es similar durante un tratamiento a 12 ó 24 meses.

**Palabras clave:** Acromegalia, tratamiento primario, octreotida LAR, respuesta bioquímica y tumoral completa.

## **ABSTRACT.**

### **EFFECTIVENESS OF OCTREOTIDE LAR 20 MG TO PRODUCE A COMPLETE BIOCHEMICAL AND TUMORAL RESPONSE AT 12 AND 24 MONTHS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH ACROMEGALY.**

**Material and Methods:** Study design: retrospective cohort. Subjects: Patients with acromegaly in primary treatment with octreotide LAR 20 mg to 12 and 24 months, information was collected through by filling-survey format, record review report information clinical, biochemical and the tumoral characteristics, where documented, levels of GH, IGF-1, tumor volumen, both at the beginning, and the end of the study. Statistical analysis: Descriptive statistics.

**Results:** We analyzed data from sixty (60) patients with acromegaly, in two groups: 1) Twenty-eight patients (28) with octreotide LAR 20 mg to 12 months, and 2) Twenty-two patients (22) with octreotide LAR to 24 months. The effectiveness in the biochemical response lower levels of GH and IGF-1 to normal in patients with acromegaly in primary treatment with octreotide LAR 20 mg to 12 and 24 months was 21% and 18% respectively. Moreover, the effectiveness in responding to decrease more than 20% tumor volume in these patients was 89% and 91% respectively. While the effectiveness in reducing the response for more than 50% tumor volume was 50% in both groups of patients.

**Conclusions:** The effectiveness of octreotide LAR 20 mg to produce a complete biochemical and tumoral response during treatment is similar to 12 or 24 months.

**Keywords:** Acromegaly, primary treatment, octreotide LAR, complete biochemical and tumoral response.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

La acromegalia es una enfermedad severa con afección multisistémica, causada por un adenoma somatotrópo de la hipófisis anterior en el 98% de los casos, con hipersecreción de la hormona de crecimiento (Growth Hormone, GH) (1-5), con el consecuente aumento en la síntesis hepática del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (Insulin-like Growth Factor 1, IGF-1), el cual media los efectos tróficos de la GH. Existen casos raros de tumores neuroendocrinos que sintetizan hormona liberadora de GH (GHRH) (6-7), y de secreción ectópica de GH por tumores del seno esfenoidal, y por linfomas no Hodgkin (6-7). La patogénesis incluye mutaciones activadoras de oncogenes ( $GSP\alpha$ ) e inactivadoras de genes supresores de tumores (menina). La tasa de mortalidad es 3 veces mayor que la población general (4) debido a las co-morbilidades (8-12), con disminución de 10 años en la esperanza de vida (1), además de impactar en la calidad de vida (3,4). Al inicio los síntomas son sutiles y pueden confundirse o ser atribuidos a otras enfermedades, lo que retrasa el diagnóstico alrededor de 10 años, con progresión de la enfermedad caracterizada por aumento del volumen tumoral, de la hipersomatotropinemia, del acrocrecimiento (presente en el 100% de los casos) (12,13), visceromegalia e hiperhidrosis, y de las co-morbilidades como osteoartritis (20%) (12,13), dislipidemia (30%) (12,13), hipertensión arterial (40%) (12,13), apnea obstructiva (50%) (12,13), diabetes mellitus (50%) (12,13), así como los síntomas debidos al efecto compresivo del tumor: cefalea (68%) (12,13) y déficit campimétrico (12,13). El diagnóstico se establece con la elevación de GH basal e IGF-1 según los valores de referencia para edad, género y etnia; y con la prueba de estimulación con curva de tolerancia oral a la glucosa, cuando no existe supresión de  $GH < 1 \text{ ng/mL (RIA)}$  ó  $< 0.4 \text{ ng/dL (IRMA)}$  (1,2,3,8-15); ésta prueba cuantifica los niveles de la GH de 0, 30, 60, 90 y 120 minutos respectivamente, para determinar la GH media y la GH nadir (máxima supresión de GH) (3,8-15). Existe otra prueba simplificada y validada (14) que cuantifica únicamente la GH de 0 (basal) y 120 minutos (GH nadir) respectivamente, tan útil y eficiente como la curva completa (14) con la ventaja tener menor costo y ser más rápida. El fundamento en el que se basan éstas pruebas es el efecto fisiológico hipotalámico contrarregulador ante una elevación de glucosa plasmática, caracterizado por secreción de somatostatina; éste efecto se encuentra alterado en la acromegalia.



La GH se secreta en forma pulsátil (con picos nocturnos), sin embargo, el IGF-1 mantiene concentraciones estables y refleja la secreción de GH en 24 horas, por lo cual es un buen parámetro para el escrutinio y seguimiento de la acromegalia. Los niveles de IGF-1 son modificados por la edad, género y etnicidad, por lo que sus concentraciones deben ser ajustadas a éstas variables (15,16). Tanto los niveles aleatorios de GH, como los de IGF-1 se utilizan para valorar la efectividad de la respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina, considerando una respuesta completa a la reducción del IGF-1 a niveles de normalidad, así como unos niveles de GH aleatoria  $< 1$  ng/dL durante el seguimiento de la enfermedad (15,16).

Los estudios imagenológicos para evaluar la región hipotálamo-hipofisaria incluyen: la imagen por resonancia magnética (IRM), misma que visualiza adenomas de hasta 2 mm de diámetro (24); y la tomografía computada (TC) con ventana a silla turca, siendo de utilidad para delimitar las lesiones tumorales. El 70% de los pacientes con acromegalia tienen un adenoma  $>10$  mm de diámetro (macroadenoma), mientras que 30% tienen tumores  $<10$  mm (microadenoma). Los adenomas pueden ser intraselares, extraselares, no invasivos o invasivos (supraselares, infraselares o paraselares), comprimiendo el quiasma óptico u otras estructuras adyacentes (18).

Los objetivos del tratamiento son: a) reducir la mortalidad, igualándola a la de la población general; b) aliviar o eliminar los síntomas; c) mejorar la calidad de vida; d) reducir el volumen tumoral; e) disminuir los niveles de GH e IGF-I y preservar el resto de la función hipofisaria; y f) controlar las co-morbilidades (1-3,8-13). El tratamiento de elección es la resección del adenoma mediante cirugía transesfenoidal, la cual tiene una tasa de éxito del 70% en el caso de microadenomas, sin embargo, los macroadenomas, especialmente los extraselares e invasores, tienen un éxito del 30% de curación (8-10,16,19), por lo que una proporción significativa de éstos pacientes requerirán de un tratamiento adyuvante, así como también los pacientes con alto riesgo quirúrgico. En este sentido, los análogos de somatostatina (AS) de acción prolongada se han convertido en una buena opción de tratamiento para mejorar las condiciones bioquímicas y tumorales, ya sea previo a la resección quirúrgica definitiva, o posterior a la misma, aumentando la tasa de curación en ambos casos (27,40,42,46,47).

El tratamiento con análogos de somatostatina se basa en la fisiología de la GH (20), donde su síntesis y liberación se regula positivamente por la secreción pulsátil de la hormona liberadora de GH (GHRH) y por la Ghrelina (que actúa sobre el receptor secretagogo de GH [GHS-R]) hipotalámicas (21), en tanto que, la regulación negativa se lleva a cabo mediante la liberación tónica de somatostatina (Somatotrophin Release Inhibiting Hormone, SRIH) (22). Existen 5 subtipos de receptores somatostatinérgicos (SSTR-1, SSTR-2, SSTR-3 SSTR-4 y SSTR-5) (23-25), constituidos por estructuras protéicas heptahélicas acoplados a una proteína Gi (24). Cuando la somatostatina o sus análogos se unen al SSTR, producen cambios conformacionales, que provocan que la subunidad alfa de la proteína Gi se una al GTP y se disocie del complejo beta-gamma, inhibiendo la Ciclasa de Adenilato y la generación de AMPc, lo que bloquea la señalización de la Cinasa de Proteína A (Protein Kinase A, PKA) hacia la región nuclear (23,24), lo cual disminuye la transcripción génica, detiene el ciclo celular e induce apoptosis (23-26). El primer análogo de somatostatina utilizado para la acromegalia fue la octreotida subcutánea en los años ochenta (27), con una efectividad para disminuir los niveles de GH aleatoria a menos de 2.5 ng/mL y normalización de IGF-1 en 50% de los pacientes, disminuyendo el volumen tumoral > 20% en 50 % de los pacientes y mejorando los síntomas (cefalea, artralgias, hiperhidrosis y acrocrecimiento) y las co-morbilidades (hipertensión arterial y diabetes mellitus) (28-31). Los tumores hipofisarios productores de GH expresan fundamentalmente SSTR-2 y SSTR-5 (23), la octreotida se une con mayor afinidad a éstos subtipos de receptores, donde la interacción con SSTR-2 inhibe la síntesis y secreción de GH, en tanto que la interacción con SSTR-5 detiene el ciclo celular y produce apoptosis, lo cual se traduce clínicamente como reducción del volumen tumoral. La respuesta terapéutica a octreotida depende de diversos factores, entre los cuales se encuentran la expresión de los subtipos de receptores SSTR-2 y SSTR-5, la homo y heterodimerización de los mismos, al reciclaje del complejo ligando-receptor y a la funcionalidad de las vías de señalización (26). A finales de los años noventa se desarrolló por medio de nanotecnología la octreotida de depósito (Long-Acting Repeatable, LAR), uniendo el análogo de somatostatina a microesferas de un polímero biosintético que prolonga la vida media del fármaco y permite su administración mensual (30), con una efectividad y seguridad comparables a la octreotida subcutánea (30-32). La dosis inicial es de 20 mg intramusculares cada 4 semanas (34,43).

La efectividad en la respuesta del tratamiento con octreotida LAR para disminuir los niveles de GH aleatoria  $< 2.5$  ng/mL es del 20 al 80%, en tanto que la normalización del IGF-1 es del 50% (28-34), además de reducir un 20% el volumen tumoral en 10 al 70% de los pacientes (46-63), en éstos estudios no se hizo distinción en la dosis ni en la duración del tratamiento, no pudiendo comparar la efectividad del tratamiento según dosis y duración del mismo. Durante el seguimiento para valorar la respuesta al tratamiento primario con octreotida LAR, se cuantifican los niveles de GH (aleatoria) e IGF-1, en forma basal y cada 3 meses; entre el tercer y sexto mes posterior al inicio del tratamiento, se determina la estrategia terapéutica a seguir, dependiendo si se alcanzó o no la respuesta bioquímica completa; si no disminuyó la GH aleatoria  $< 1$  ng/dL, se continúa la terapia con octreotida LAR, e incluso se puede aumentar la dosis a 40 mg cada 4 semanas, o bien, se cambia de modalidad terapéutica, ya sea terapia combinada o quirúrgica. Estudios retrospectivos muestran que el 60% de los pacientes que respondieron parcialmente a los AS en forma primaria, responderán mejor posterior a la cirugía (35-37). La respuesta al tratamiento primario con AS es similar al de los pacientes tratados en forma secundaria posterior a una cirugía hipofisaria fallida (46-47). La efectividad de la respuesta en el tratamiento de la acromegalia se basan en la disminución de los niveles de GH, IGF-1 y en la reducción del volumen tumoral (33-43). Los diferentes tipos de respuesta a los análogos de la somatostatina en el tratamiento primario de la acromegalia son: 1) Respuesta completa, la cual se caracteriza por niveles de GH aleatoria  $< 1$  ng/dL, IGF-1 normal para edad y género, con disminución del volumen tumoral mayor del 20% (47-58). 2) Respuesta parcial o discordante, aquella en la que existen niveles aleatorios de GH  $< 1$  ng/dL, con disminución del IGF-1 mayor del 50%, pero sin llegar a niveles de normalidad para la edad y el género, o bien, una respuesta con niveles normales de IGF-1, pero sin llegar a niveles de GH aleatoria  $< 1$  ng/dL, con o sin disminución en el volumen tumoral (54-56), y finalmente, 3) Resistencia o falta de respuesta al tratamiento primario, en donde no existe disminución de GH e IGF-1 de manera significativa (no es mayor del 50%), o bien, que la respuesta es nula, y que además no existe disminución del volumen tumoral (en el contexto de un paciente sin resección del adenoma hipofisario con dosis de 20 mg de octreotida LAR subcutánea mensual por al menos 12 meses de tratamiento) (57-60).

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **Objetivo.**

Primario. Determinar la efectividad de la octreotida LAR 20 mg para producir una respuesta bioquímica y tumoral completa a 12 y 24 meses de tratamiento en pacientes con acromegalia.

Secundario. Conocer las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los pacientes acromegálicos en tratamiento con 20 mg de octreotida LAR a 12 y 24 meses.

### **Diseño del estudio.**

Por el tipo de diseño, ceguedad en la aplicación y evaluación de la maniobra: **Abierto**.

Por la captación de la información: **Cohorte**.

Por la medición del fenómeno y la dirección del análisis: **Retrospectivo**.

Por el control de maniobra experimental del investigador: **Descriptivo**.

Por el propósito: **Epidemiológico**. (Conocer la efectividad de un tratamiento y las características clínicas, bioquímicas y tumorales de una población).

### **Población de estudio y muestra.**

Pacientes con diagnóstico de acromegalia en la clínica de hipófisis del departamento clínico de endocrinología en la UMAE H E CMNR de enero 2008 a enero 2013. De los cuatrocientos treinta y cinco (435) pacientes con diagnóstico de acromegalia, ciento treinta y tres (133) tienen tratamiento con octreotida LAR, de ellos, sesenta (60) pacientes que estuvieron en tratamiento con 20 mg de octreotida LAR.

### **Grupos de estudio.**

Grupo 1) Veintiocho (28) pacientes tratados con 20 mg durante 12 meses.

Grupo 2) Veintidós (22) pacientes tratados con 20 mg tratados durante 24 meses.

### **Criterios de inclusión.**

1. Pacientes con diagnóstico de acromegalia confirmado mediante prueba de supresión de GH con carga oral de glucosa (75 gr), tratados en forma primaria con octreotida LAR (sin antecedentes de resección del adenoma hipofisario, ni radioterapia previa).

2. Edad mayor de 18 años.
3. Tener expediente clínico completo con estudios de laboratorio e imagenológicos, pacientes en seguimiento por la Clínica Hipófisis del Departamento Clínico de Endocrinología UMAE Hospital Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.
4. Pacientes con diagnóstico de acromegalia tratados en forma primaria con octreotida LAR 20 mg cada 4 semanas por 12 ó 24 meses.
5. Que autoricen su participación firmando una carta de consentimiento informado.

#### **Criterios de no inclusión.**

1. Pacientes tratados con radioterapia, cirugía hipofisaria o cualquier tratamiento médico diferente a octreotida LAR.

#### **Criterios de eliminación.**

1. Perder derechohabencia o citas médicas de seguimiento.

#### **Métodología.**

Los expedientes de los pacientes que acudieron a la consulta externa de la clínica de hipófisis de enero 2008 a enero 2013 fueron evaluados para determinar si cumplían con los criterios de selección. Después se revisaron los expedientes clínicos y los resultados paraclínicos (laboratorio e imagen) y se llenaron los formatos de captura correspondientes. Se recabó la información a través de un formato (anexo 1) con los datos clínicos, bioquímicos e imagenológicos, tanto al inicio como al final del tratamiento primario con octreotida LAR 20 mg durante 12 y 24 meses. Dicho formato, incluye datos generales, antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales patológicos, características clínicas, alteraciones bioquímicas y tumorales, así como datos respectivos al seguimiento de la enfermedad.

#### **Análisis estadístico.**

Se realizó estadística descriptiva simple con frecuencias, medias y porcentajes.

## RESULTADOS.

Se revisaron y analizaron un total de sesenta (60) expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de acromegalia que fueron tratados en forma primaria con octreotida LAR 20 mg, de éstos veintiocho (28) tuvieron tratamiento durante 12 meses (grupo 1) y veintidós (22) tuvieron tratamiento durante 24 meses (grupo 2), ambos grupos tuvieron características homogéneas entre sí. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con tratamiento quirúrgico, tratamiento médico combinado, tratamiento únicamente por 6 meses ó que se encontraban con octreotida LAR a dosis de 40 mg. Ver Figura 1.

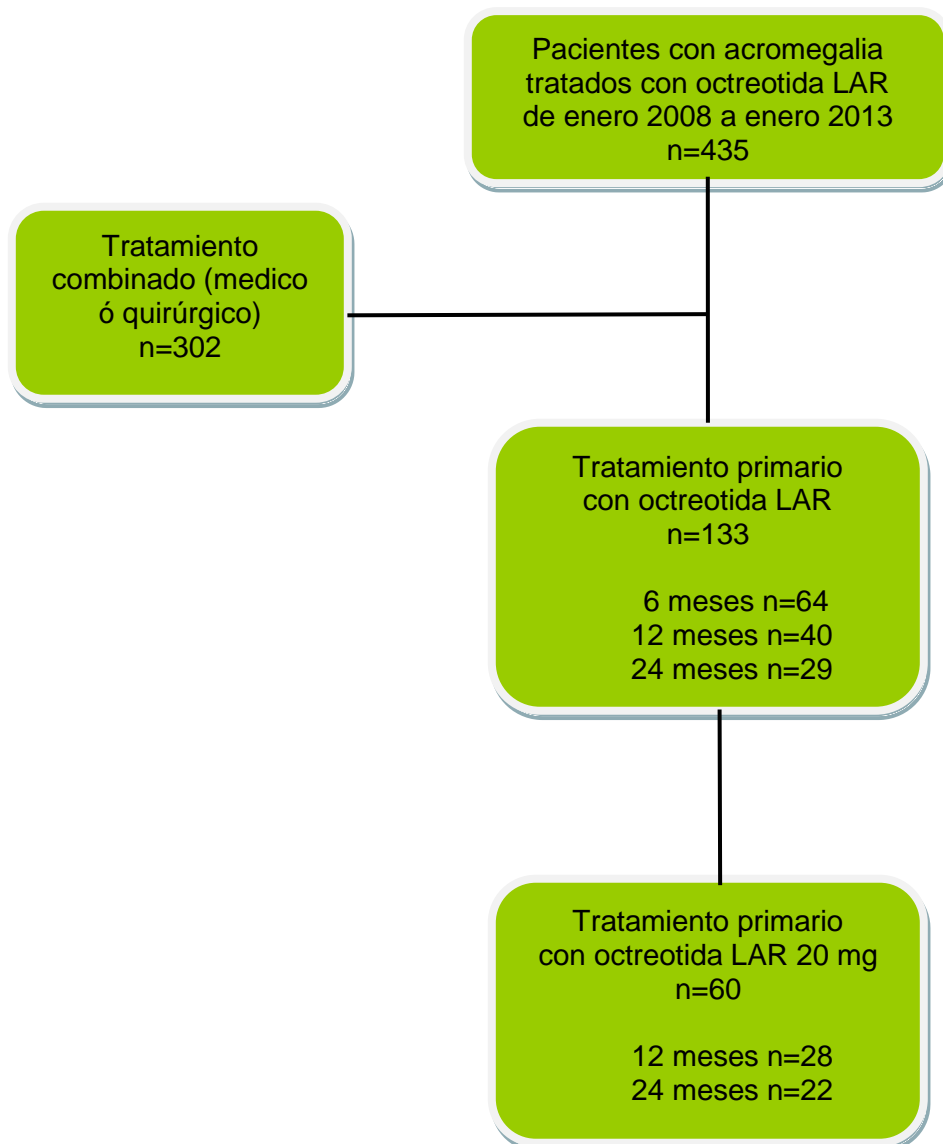


Figura 1.

La edad de los pacientes con acromegalia en tratamiento con octreotida LAR 20 mg a 12 meses de tratamiento tuvo una media de 51.7 años, con un mínimo de edad de 26 años y máximo de 82 años.

La edad de los pacientes con acromegalia en tratamiento con octreotida LAR 20 mg a 24 meses de tratamiento tuvo una media de 51.2 años, con un mínimo de edad de 33 años y máximo de 73 años.

Los años de retraso en el diagnóstico en los pacientes tratados a 12 meses tuvo una media de 5.7 años, con valor mínimo de 1 año y valor máximo de 20 años.

Los años de retraso en el diagnóstico en los pacientes tratados a 24 meses tuvo una media de 4.5 años, valor mínimo de 2 años y valor máximo de 10 años.

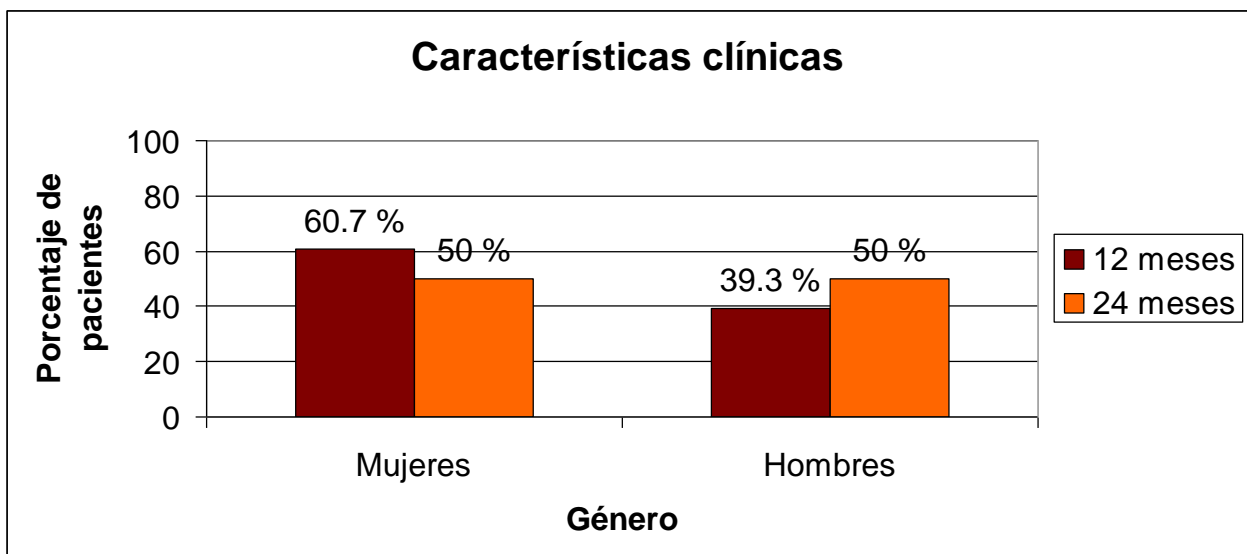
La proporción de mujeres afectadas fue discretamente mayor en comparación a la de hombres en el grupo de pacientes tratados a 12 meses, como se observa en la tabla 1.

**Tabla 1.** Distribución de pacientes en los grupos de tratamiento según el género (n=60)

	Mujeres	Hombres
Tratamiento a 12 meses	(17/28) 60.7%	(11/28) 39.2%
Tratamiento a 24 meses	(11/22) 50%	(14/28) 50%

La distribución del género en los grupos de tratamiento se observa en la gráfica 1.

Gráfica 1.



Las características clínicas de los pacientes con acromegalia en tratamiento primario con octreotido LAR 20 mg a 12 meses se describen en la tabla 2 y en la gráfica 2.

**Tabla 2.** Características clínicas de los pacientes con acromegalia en tratamiento primario con octreotida LAR 20 mg a 12 meses (n=28)

	n	%
<b>Características clínicas*</b>		
1. Diabetes mellitus tipo 2	11	39
2. Hipertensión arterial sistémica	12	43
3. Dislipidemia	10	36
4. Hipotiroidismo	4	14
5. Síndrome quiasmático	5	18

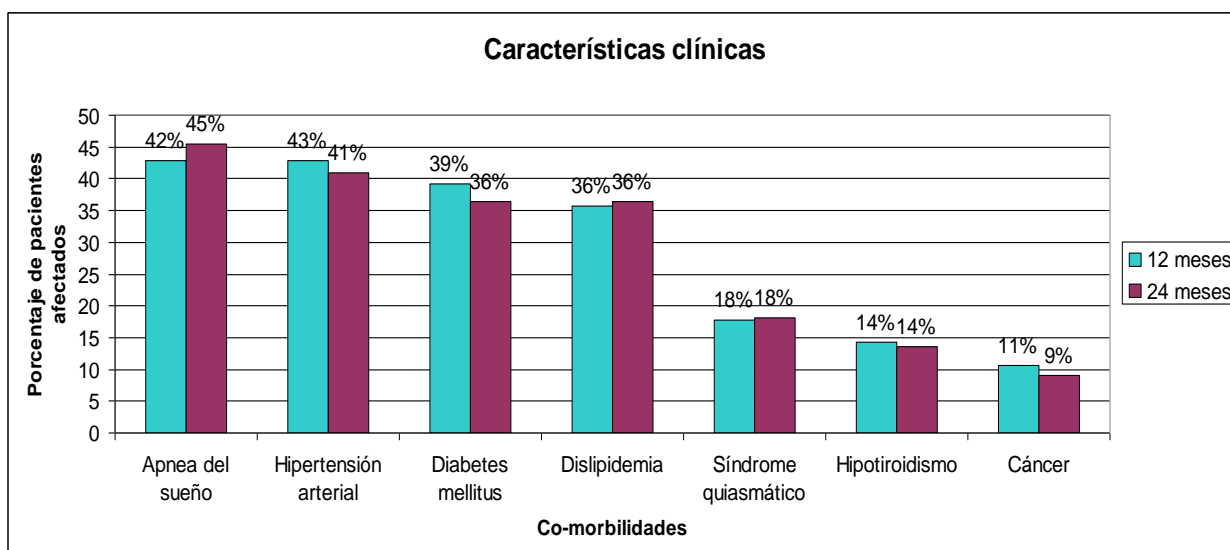
Las características clínicas de los pacientes con acromegalia en tratamiento primario con octreotido LAR 20 mg a 24 meses se describen en la tabla 3 y en la gráfica 2.

**Tabla 3.** Características clínicas de los pacientes con acromegalia en tratamiento primario con octreotida LAR 20 mg a 24 meses (n=22)

	n	%
<b>Características clínicas*</b>		
1. Diabetes mellitus tipo 2	8	36
2. Hipertensión arterial sistémica	9	41
3. Dislipidemia	8	36
4. Hipotiroidismo	3	14
5. Síndrome quiasmático	4	18

\*Las pacientes presentaron más de una característica.

Gráfica 2.





Los niveles iniciales de GH del grupo de 12 meses de tratamiento tuvieron una media de 10.8 ng/dL, valor mínimo de 3.1 ng/dL y valor máximo de 48.4 ng/dL.

Los niveles iniciales de IGF-1 del grupo de 12 meses de tratamiento tuvieron una media de 618 ng/mL, valor mínimo de 143 ng/mL y valor máximo 1183 ng/mL.

Los niveles finales de GH del grupo de 12 meses de tratamiento tuvieron una media de 3.6 ng/mL, valor mínimo de 0.49 ng/mL y máximo de 30 ng/mL.

Los niveles finales de IGF-1 del grupo de 12 meses de tratamiento tuvieron una media de 366 ng/mL, valor mínimo de 133 ng/mL y máximo 1038 ng/mL.

Los niveles iniciales de GH en el grupo de pacientes tratados a 24 meses tuvieron una media de 10.1 ng/dL, valor mínimo de 3.8 ng/dL y máximo de 51 ng/dL.

Los niveles iniciales de IGF-1 en el grupo de pacientes tratados a 24 meses tuvieron una media de 700 ng/mL, valor mínimo de 305 ng/mL y máximo 1388 ng/mL.

Los niveles finales de GH en el grupo de pacientes tratados a 24 meses tuvieron una media de 3.0 ng/mL, valor mínimo de 0.19 ng/mL y máximo de 34.5 ng/mL.

Los niveles finales de IGF-1 en el grupo de pacientes tratados a 24 meses tuvieron una media de 425 ng/mL, valor mínimo de 136 ng/mL y máximo 1017 ng/mL.

El porcentaje de pacientes con respuesta bioquímica con octreotida LAR 20 mg a 12 meses de tratamiento se muestra en la tabla 4 y gráfica 3.

**Tabla 4.** Respuesta bioquímica de los pacientes con acromegalia en tratamiento primario con octreotida LAR 20 mg a 12 meses (n=28)

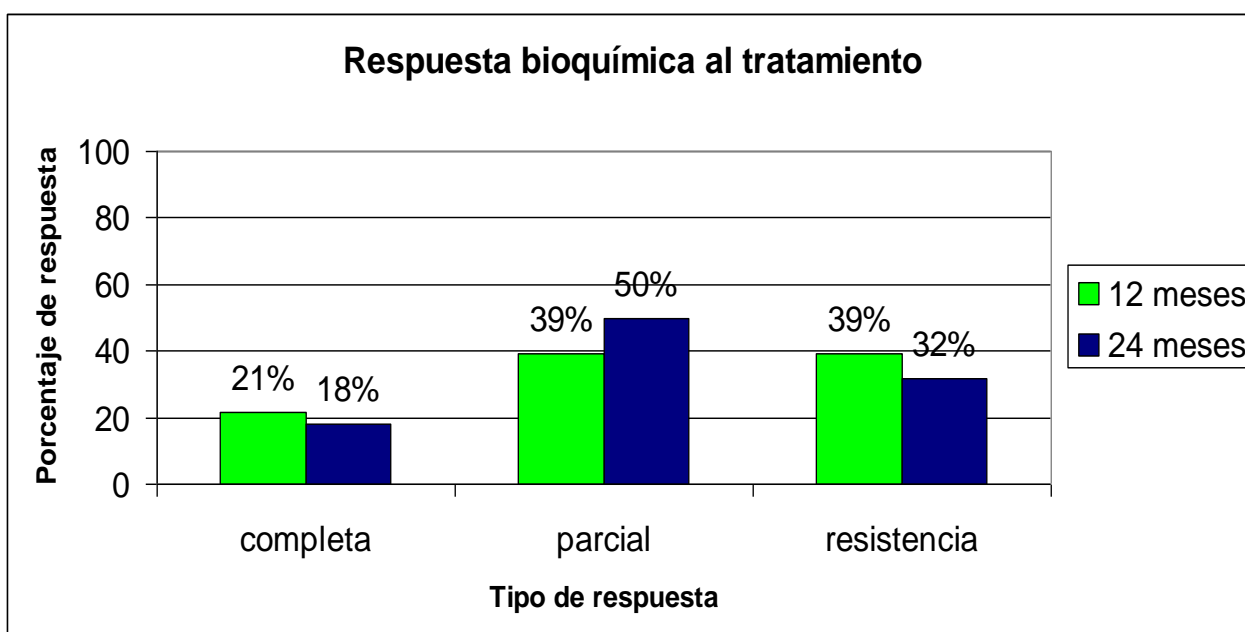
	n	%
Respuesta completa (Efectividad)	6	21.4
Respuesta parcial (Respuesta discordante)	11	39.3
Mala respuesta (Resistencia)	11	39.3

El porcentaje de pacientes con respuesta bioquímica con octreotida LAR 20 mg a 24 meses de tratamiento se muestra en la tabla 5 y gráfica 3.

**Tabla 5.** Respuesta bioquímica de los pacientes con acromegalia en tratamiento primario con octreotida LAR 20 mg a 24 meses (n=22)

	n	%
Respuesta completa (Efectividad)	4	18.2
Respuesta parcial (Respuesta discordante)	11	50.0
Mala respuesta (Resistencia)	7	31.8

Gráfica 3.



Por otra parte, los niveles iniciales de prolactina en el grupo de pacientes tratados a 12 meses tuvieron una media de 11.6 ng/dL, valor mínimo de 4.9 ng/dL y valor máximo de 29.6 ng/dL. En tanto que los niveles iniciales de prolactina en el grupo de pacientes tratados a 24 meses tuvieron una media de 10.1 ng/dL, valor mínimo de 3.1 ng/dL y valor máximo de 27 ng/dL. Ningún paciente presentó hiperprolactinemia.

El volumen tumoral inicial en el grupo de pacientes tratados a 12 meses tuvo una media de 0.88 cm<sup>3</sup>, con un valor mínimo de 0.02 cm<sup>3</sup> y máximo de 24 cm<sup>3</sup>.

El volumen tumoral final en el grupo de pacientes tratados a 12 meses tuvo una media de 0.42 cm<sup>3</sup>, con un valor mínimo de 0 cm<sup>3</sup> y máximo de 12 cm<sup>3</sup>.

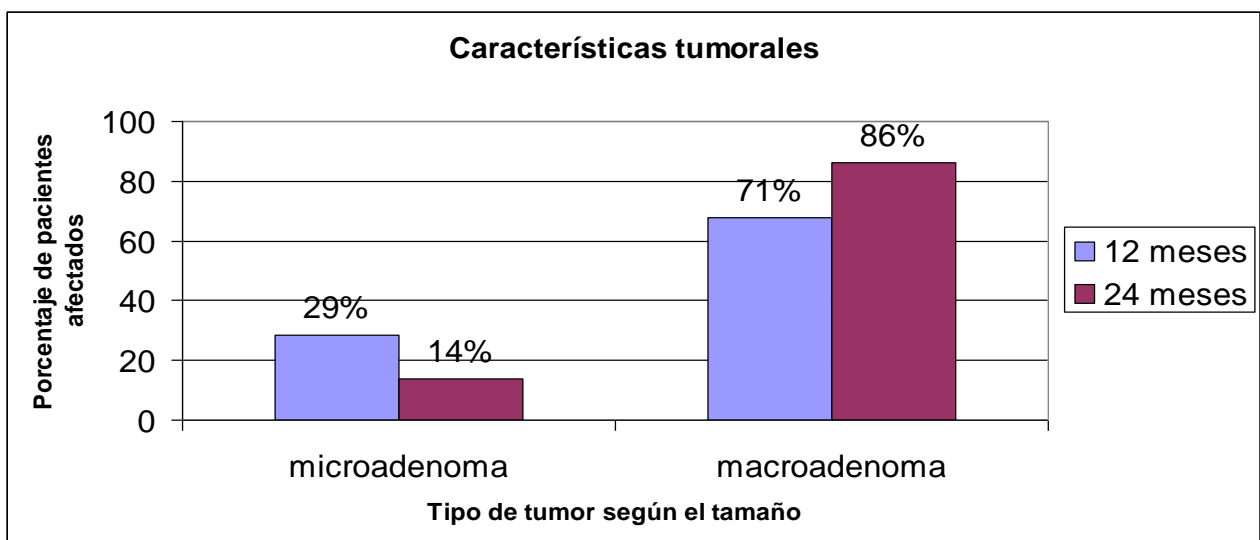
El volumen tumoral inicial en el grupo de pacientes tratados a 24 meses tuvo una media de 1.2 cm<sup>3</sup>, con un valor mínimo de 0.04 cm<sup>3</sup> y máximo de 10 cm<sup>3</sup>.

El volumen tumoral final en el grupo de pacientes tratados a 24 meses tuvo una media de 0.61 cm<sup>3</sup>, con un valor mínimo de 0 cm<sup>3</sup> y máximo de 5 cm<sup>3</sup>. Las características del adenoma hipofisario de los pacientes con acromegalia en tratamiento primario con octreotido LAR 20 mg a 12 y 24 meses se describen en la tabla 6 y en la gráfica 4.

**Tabla 6.** Características del adenoma hipofisario de los pacientes con acromegalia en tratamiento primario con octreotida LAR 20 mg a 12 meses

	n	%
<b>Características adenoma hipofisario</b>		
Microadenoma (tumor <1 cm)		
• 12 meses	8	29
• 24 meses	3	14
Macroadenoma (tumor >1 cm)		
• 12 meses	20	71
• 24 meses	19	86

Gráfica 4.

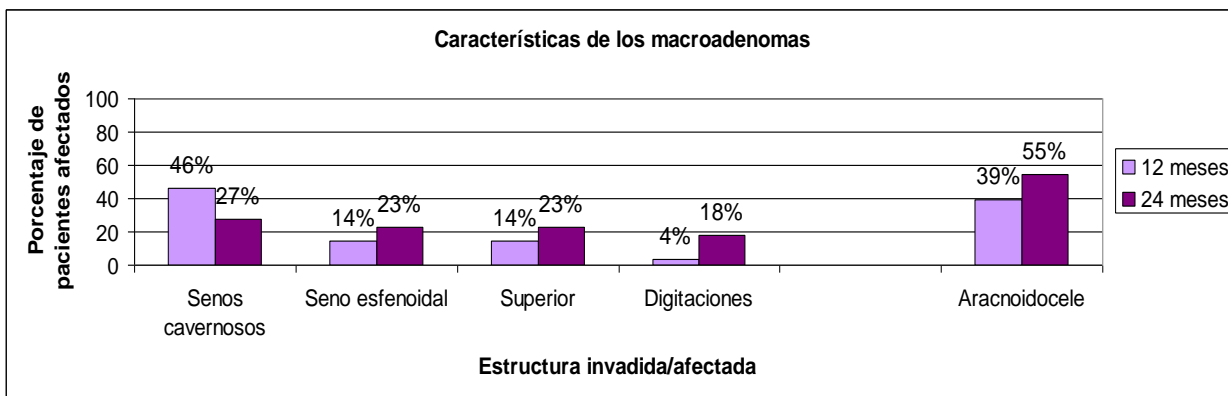


Las características del macroadenoma hipofisario de los pacientes en tratamiento con octreotido LAR 20 mg a 12 y 24 meses se observan en la tabla 7 y en la gráfica 5.

**Tabla 7.** Características del macroadenoma hipofisario en pacientes con acromegalia en tratamiento primario con octreotida LAR 20 mg a 24 meses

	n	%
<b>Características tumorales de los macroadenomas</b>		
1. Invasión a senos cavernosos		
• 12 meses	13	46
• 24 meses	6	27
2. Invasión al seno esfenoidal		
• 12 meses	4	14
• 24 meses	5	23
3. Invasión superior		
• 12 meses	4	14
• 24 meses	5	23
4. Digitaciones (microinvasión)		
• 12 meses	1	4
• 24 meses	4	18
5. Aracnoidocele selar		
• 12 meses	11	39
• 24 meses	12	55

Gráfica 5.

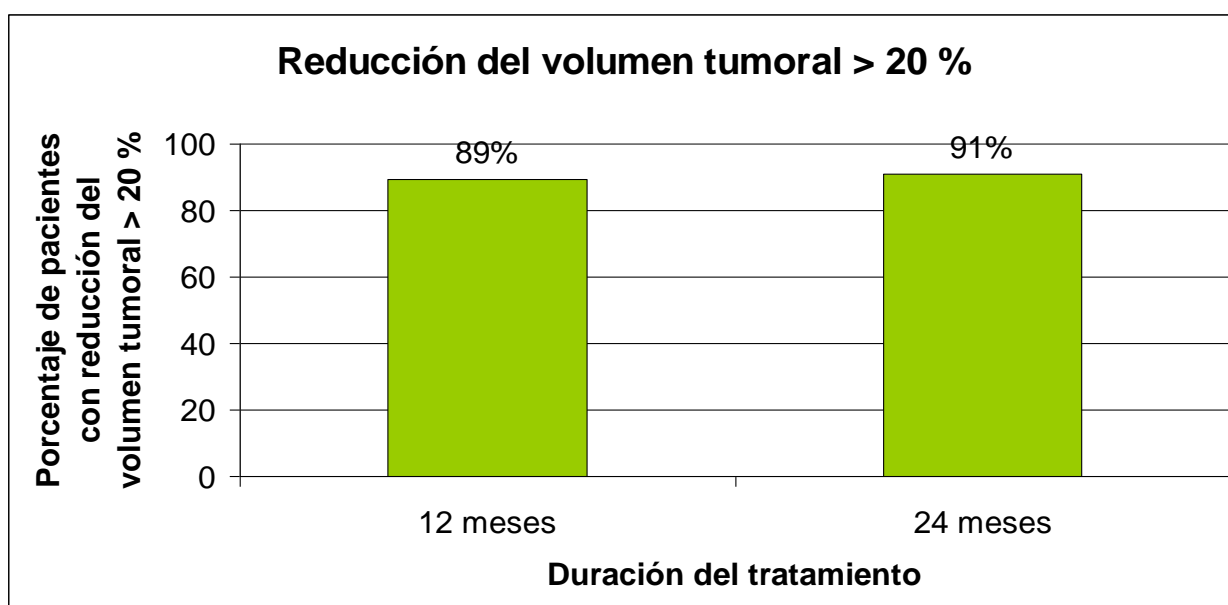


El porcentaje de respuesta caracterizada por disminución del volumen tumoral mayor del 20% en pacientes tratados con octreotida LAR 20 mg a 12 y 24 meses se muestra en la tabla 8 y gráfica 6.

**Tabla 8.** Respuesta bioquímica de los pacientes con acromegalia en tratamiento primario con octreotida LAR 20 mg a 12 meses

	n	%
Reducción tumoral > 20 % (12 meses de Tx)	25	89
Reducción tumoral > 20 % (24 meses de Tx)	20	91

Gráfica 6.

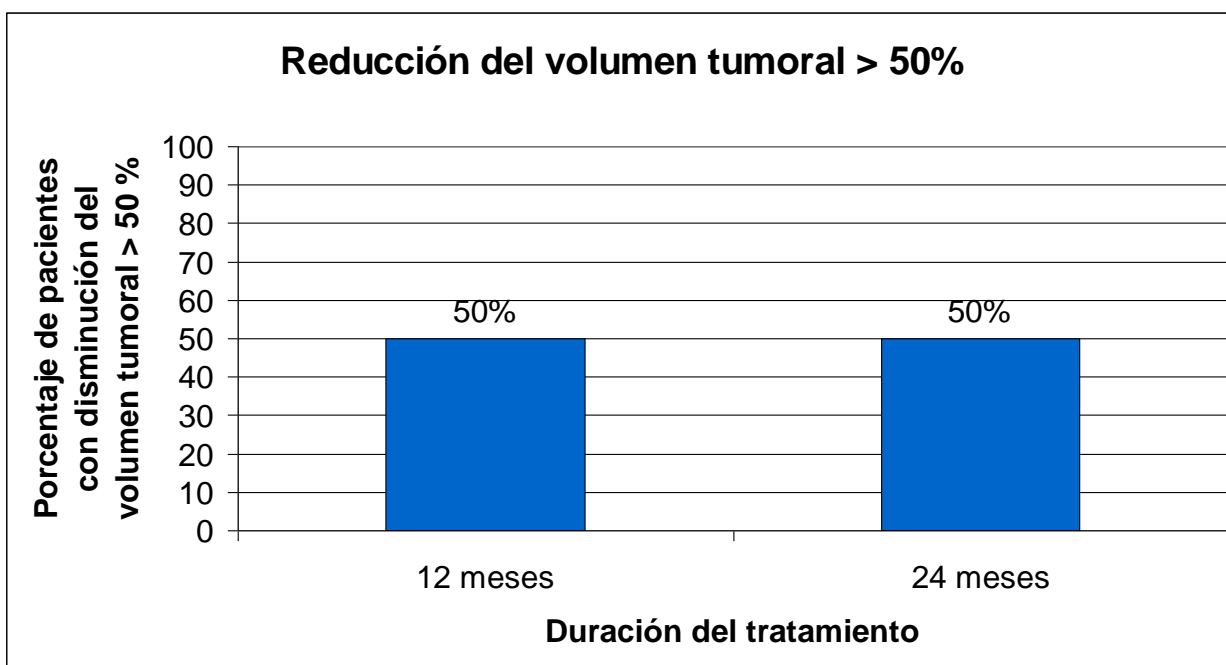


El porcentaje de pacientes con respuesta tumoral caracterizada por disminución del volumen tumoral mayor del 50 % tratados con octreotida LAR 20 mg a 12 y 24 meses se muestra en la tabla 9 y gráfica 7.

**Tabla 9.** Respuesta bioquímica de los pacientes con acromegalia en tratamiento primario con octreotida LAR 20 mg a 24 meses

	n	%
Reducción tumoral > 50 % (12 meses Tx)	14	50
Reducción tumoral > 50 % (24 meses Tx)	11	50

Gráfica 7.



## DISCUSIÓN.

En el presente estudio se analizaron los datos de 60 pacientes con acromegalia en tratamiento primario con octreotida LAR 20 mg y fueron divididos en dos grupos, diferenciados entre sí por la duración del tratamiento, ya sea 12 ó 24 meses, éstos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las características clínicas, bioquímicas y tumorales previos al inicio del tratamiento, con una  $p < 0.03$ , por lo que constituyen grupos homogéneos entre sí.

La apnea del sueño fue la co-morbilidad más frecuente en nuestro estudio, tuvo una prevalencia del 42 y 45% respectivamente, en los grupos de pacientes estudiados, siendo menor a lo documentado en otras series de casos publicados en los cuales se reporta una frecuencia del 50% (4,5,12,13).

Se encontró que la hipertensión arterial sistémica tuvo una prevalencia del 41 y 43% respectivamente en los grupos de pacientes estudiados, discretamente mayor a lo reportado en otros estudios publicados, los cuales reportan una frecuencia del 30 al 40% (4,5,12,13) .

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 fue del 36 y 39% respectivamente en los grupos de pacientes estudiados, comparado con la frecuencia reportada en la literatura internacional que es del 40 al 50%, la frecuencia en los pacientes de éste estudio fue significativamente menor (4,5,12,13).

La dislipidemia tuvo una frecuencia del 36% en ambos grupos de pacientes, discretamente mayor de lo reportado en la literatura que es del 30% (4,5,12,13).

El síndrome quiasmático tuvo una prevalencia en ambos grupos de pacientes del 18%, claramente menor a la reportada en otros estudios, los cuales reportan una frecuencia del 30% (en el caso de los macroadenomas invasores) (4,5,12,13,18,42).

El hipotiroidismo tuvo una prevalencia del 14% en ambos grupos de pacientes, similar a la prevalencia mostrada en otras series de casos(4,5,12,13).

El cáncer tuvo una prevalencia del 10.7 y 9% respectivamente en los grupos de pacientes estudiados, siendo discretamente menor a lo reportado en otros estudios donde se documenta una frecuencia de hasta un 15% (1,2,12). Los cánceres que se documentaron en los pacientes del estudio fueron: cáncer pulmonar, cáncer de mama, cáncer diferenciado de tiroides, cáncer renal y cáncer de colon.

Los años de retraso en el diagnóstico en los grupos pacientes tratados a 12 y 24 meses tuvo una media de 5.7 y 4.5 años respectivamente, a éste respecto existe controversia en la literatura, pues mientras en unidades médicas de alto nivel tanto en Europa como en EUA se documenta un retraso en el diagnóstico menor a 3 años; en otros centros de alta especialidad existe un retraso en el diagnóstico mayor a 10 años (1-5,8-13).

Los niveles de prolactina en los grupos de pacientes tratados a 12 y 24 meses fueron en promedio de 10.5 ng/dL, con un valor mínimo de 3.1 ng/dL y un valor máximo de 29 ng/dL. En este sentido, la literatura internacional reporta que hasta un 30% de los adenomas hipofisarios productores de GH co-secretan prolactina (es decir, son tumores mixtos) y presentan hiperprolactinemia. Otra causa de hiperprolactinemia es la lesión del tallo hipofisario por deaferenciación debida al efecto compresivo del macroadenoma invasor. En el presente estudio no se presentó hiperprolactinemia en ninguno de los pacientes, pese a que la mayoría de los tumores se trataba de un macroadenoma invasor (8-13).

La respuesta bioquímica completa en el contexto del tratamiento primario con octreotida LAR se caracteriza por niveles GH < 1 ng/dL y disminución del IGF-1 a niveles de normalidad. En el presente estudio el porcentaje de pacientes con respuesta bioquímica completa con octreotida LAR 20 mg a 12 y 24 meses de tratamiento fue del 21% y 18% respectivamente, observándose un menor porcentaje de respuesta bioquímica a la documentada en la literatura internacional, la cual reporta una respuesta del 30 al 70%, sin embargo, dichos estudios toman como criterio de respuesta bioquímica completa niveles de GH <2.5 ng/dL (28-37)

La prevalencia de microadenomas en los pacientes tratados a 12 y 24 meses fue de 29 y 14% respectivamente. En tanto que la prevalencia de macroadenomas en los pacientes tratados a 12 y 24 meses fue de 71 y 86% respectivamente. El 100% de los macroadenomas en los 2 grupos de tratamiento tenían invasión a las diferentes estructuras extraselares (1,2,4,5,12,13).

Los estudios realizados en los últimos años definen como criterio de respuesta tumoral a la reducción mayor al 20% del volumen tumoral con respecto al volumen tumoral inicial, reportando una frecuencia de respuesta del 10 al 80% de los casos. La efectividad en la respuesta para disminuir más del 20% el volumen tumoral en los pacientes del presente estudio fue del 89% y 91% respectivamente (8-13,18,38,42,43).



En nuestro estudio se alcanzó un porcentaje de disminución del volumen tumoral mayor a la reportada en la literatura, dicha respuesta es de vital importancia pues uno de los objetivos de la terapia primaria con octreotida LAR, son mejorar las condiciones clínicas, bioquímicas y tumorales previas al tratamiento quirúrgico definitivo, siendo de vital importancia la mayor reducción posible del volumen tumoral para incrementar la tasa de éxito de la cirugía (18,38,42,43).

Por otra parte, la efectividad en la respuesta para disminuir más del 50% el volumen tumoral fue del 50% en ambos grupos de pacientes, esta disminución no ha sido referida en estudios previos y creemos que es importante para definir la respuesta tumoral de una mejor manera, ya que implica ausencia de crecimiento por parte del tumor, lo que traduce aumento en las vías de señalización pro-apotóticas y de inhibición del crecimiento por parte de las células tumorales del somatotrópo (38).

## **CONCLUSIONES.**

La efectividad de la octreotida LAR 20 mg para producir una respuesta bioquímica y tumoral completas son similares durante un tratamiento a 12 ó 24 meses, ello implica que no existe superioridad del tratamiento al prolongarlo más allá de 12 meses, por lo que sugerimos crear un plan estratégico en conjunto con la especialidad de neurocirugía para poder llevar a cabo la resección del adenoma hipofisario productor de GH en un lapso no mayor a un año desde el momento del diagnóstico, con el fin de reducir significativamente los costos del tratamiento médico, mejorar la tasa de éxito de la cirugía, controlar las co-morbilidades, mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad de éstos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. **Melmed S.** Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-2573.
2. **Melmed S.** Acromegaly: Pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2009;119:3189-3200.
3. **Arellano S, Aguilar P, Dominguez B, et al.** Segundo Consenso Nacional Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Rev de Endocrinol y Nutr* 2007;15:3(Supl-1):S7-S16.
4. **Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al.** Mortality in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:61-67.
5. **Horvath E, Kovacs K.** Pathology of acromegaly. *Neuroendocrinology* 2006;83:161-165.
6. **Melmed S.** Mechanisms for pituitary pathogenesis: The plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003;112:1603-1618.
7. **Gola M, Daga M, Bonadonna S.** Neuroendocrine tumors secreting GH releasing hormone: Pathophysiology and clinical aspects. *Pituitary* 2006;9:221-229.
8. **Melmed S, Colao A, Barkan A.** Guidelines for acromegaly management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1509-1517.
9. **Melmed S, Casanueva F, Cavagnini F, et al.** Consensus statement medical management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153:737-740.
10. **Katznelson L, Atkinson J, Cook D, et al.** AACE Acromegaly Guidelines. *Endocr Pract* 2011;17(Suppl 4).
11. **Barkan A, Bronstein M, Bruno O, et al.** Management of acromegaly in Latinamerica. *Pituitary* 2010;13:168-175.
12. **Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al.** Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25:102-105.

13. **Campos-Barrera E, Tello-Mendoza T, Joya-Galeana J, et al.** Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con acromegalia CMN "20 Noviembre" ISSSTE. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2010;18(2):78-83.
14. **Minuto F, Resmini E, Boschetti M, et al.** Assessment of disease activity in acromegaly by means of single blood sample: comparison of the 120th minute postglucose value with spontaneous GH secretion and with the IGF system. *Clin Endocrinol* 2004;61:138-144.
15. **Clemmons D.** IGF-1 assays: Current assay methodologies and their limitations. *Pituitary* 2007;10:121-128.
16. **Pokrajak A, Wark G, Ellis AR.** Variation in GH and IGF-1 assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. *Clin Endocrinol* 2007;67:65-73.
17. **Sosa E, Espinosa-de-los-Monteros AL, González B, et al.** Tratamiento de la acromegalia con octreótido LAR. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46(6):651-658.
18. **Lundin O, Pedersen F.** Volume of pituitary macroadenomas: Assessment by MRI. *J Comp Assisted Tomography* 1992;16:519-528.
19. **Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M.** Surgical management of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:669-692.
20. **Mayo K, Miller T, DeAlmeida V, et al.** Regulation of the pituitary somatotroph cell by GHRH and its receptor. *Recent Progr Horm Res* 2000;55:237-266.
21. **Tannenbaum G, Epelbaum J, Bowers C.** Interrelationship between the novel peptide ghrelin and somatostatin/GHRH in the regulation of pulsatile GH secretion. *Endocrinology* 2003;144:967-974.
22. **Brazeu P, Vale W, Burgus R, et al.** Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary GH. *Science* 1973;179:77-79.
23. **Shimon I, Taylor J, Dong J.** Differential role of SSTR2 and SSTR5 for GH, TSH and PRL regulation. *J Clin Invest* 1997;99:789-798.
24. **Reisine T, Bell.** Molecular biology of somatostatin receptor. *Endocr Rev* 1995;16:427-42.

25. **Patel Y.** Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *J Endocrinol Invest* 1997;20:348-367.
26. **Pfeiffer M, Koch T, Schroder H.** Homo- and heterodimerization of somatostatin receptor subtypes. Inactivation of sst3 receptor function by heterodimerization with sst2. *J Biol Chem* 2001;276:27-36.
27. **Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, et al.** Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334:246-254.
28. **Freda P.** Somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3013-18.
29. **Sheppard M.** Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol* 2003;58:387-399.
30. **van der Hoek J, Lamberts SW, Hofland LJ.** Precilical and clinical experiences with the role of somatostatin receptors in the treatment of pituitary adenomas. *European J Endocrinol* 2007;156:S45-S51.
31. **Ho K, Weissberger A, Merbach P, et al.** Therapeutic efficacy of the somatostatin analogue SMS 201-995 (octreotide) in acromegaly. Effects of dose and frequency in long-term safety. *Ann Intern Med* 1990;112:173-181.
32. **Newman C, Melmed S, Snider T.** Safety and efficacy of long-term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients-a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2768-2775.
33. **Davies P, Stewart S, Lancranjan L, et al.** Long-term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin-LAR) for the management of acromegaly. *Clin Endocrinol* 1998;48:311-316.
34. **Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al.** Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2779-2786.

35. **Bevan JS, Atkin SL, Atkinson AB, et al.** Primary medical therapy for acromegaly: an open, prospective, multicenter study of the effects of subcutaneous and intramuscular slow-release octreotide on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and tumor size. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4554-4563.
36. **Colao A, Pivonello R.** First-line octreotide-LAR therapy induces tumor shrinkage and control hormone excess in patients with acromegaly: results from an open, prospective, multicentre trial. *Clin Endocrinol* 2002;64:342-352.
37. **Cozzi R, Attanasio R, Montini M, et al.** Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3090-3098.
38. **Bevan J.** The anti-tumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1856-1863.
39. **Amato G, Mazzioti G, Rotondi M.** Long-term effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly. *Clin Endocrinol* 2002;56:65-71.
40. **Colao A, Cappabianca P, Caron P.** Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label multicentre study. *Clin Endocrinol* 2009;70:757-768.
41. **Holdaway IM, Rajasorya CR, Gamble GD, et al.** Long-term treatment outcome in acromegaly. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:185-192.
42. **Colao A, Pivonello R, Auriemma R.** Predictors of tumor shrinkage after primary therapy with somatostatin analogues in acromegaly: a prospective in 99 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2112-2118.
43. **Cozzi R, Montini M, Attanasio R.** Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91:1397-1403.

44. **Mercado M, Borges F, Bouterfa H.** A prospective, multicenter study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (Long-Acting Repeatable) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2007;66:859-868.
45. **Bhayana S, Booth G, Asa S, et al.** The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6290-6295.
46. **Colao A, Attanasio R, Pivonello R.** Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:85-92.
47. **Jallad R, Musolino N, Kodaira S, et al.** Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patient previously resistant to somatostatin analogue. *Clin Endocrinol* 2007;67:310-315.
48. **Reubi J, Landolt A.** The growth hormone responses to octreotide in acromegaly correlate with adenoma somatostatin receptor status. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:844-850.
49. **Taboada GF, Luque RM, Neto LV, et al.** Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1-5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volumen responses to treatment with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol* 2008;58:295–303.
50. **Ferone D, de Herder W, Pivonello R, et al.** Correlation of in vitro and in vivo somatotrophic adenoma responsiveness to somatostatin analogs and dopamine agonists with immunohistochemical evaluation of somatostatin and dopamine receptors and electron microscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1412–1417.
51. **Spada A, Arosio M, Bochicchio D, et al.** Clinical, biochemical and morphological correlates in patients bearing growth hormonesecreting pituitary tumors with or without constitutively active adenylyl cyclase. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1421–1426.

52. **Sano T, Ohshima T, Yamada S.** Expression of glycoprotein hormones and intracytoplasmic distribution of cytokeratin in growth hormone-producing pituitary adenomas. *Pathol Res Pract* 1991;187:530–533.
53. **Ezzat S, Kontogeorgos G, Redelmeier D, et al.** In vivo responsiveness of morphological variants of growth hormone-producing pituitary adenomas to octreotide. *Eur J Endocrinol* 1995;133:686–690.
54. **Bhayana S, Booth G, Asa S, et al.** The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6290–6295.
55. **Asa S, Coschigano K, Bellush L, et al.** Evidence for growth hormone (GH) autoregulation in pituitary somatotrophs in GH antagonist-transgenic mice and GH receptor-deficient mice. *Am J Pathol* 2000;156:1009–1015.
56. **Asa S, Digiovanni R, Jiang J, et al.** A growth hormone receptor mutation impairs growth hormone autofeedback signaling in pituitary tumors. *Cancer Res* 2007;67:7505–7511.
57. **Giustina A, Barkan A, Cassanueva F, et al.** Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-529.
58. **Giustina A, Chanson P, Bronstein M.** A consensus on criteria for cure in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3141-3148.
59. **Mercado M, Espinosa-de-los-Monteros AL, Sosa E.** Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. *Hormone Res* 2004;62:293-299.
60. **Colao A, Auriemma RS, Lombardi G, Pivonello R.** Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev* 2011;32(2):247-271.



## Anexo 1. Hoja de recolección de datos.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 UMAE Hospital de Especialidades CMNR  
 Departamento Clínico de Endocrinología / Clínica de Hipófisis  
 Hoja de recolección de datos protocolo tratamiento primario con octreotida LAR

Hoja #: \_\_\_\_\_

### DATOS GENERALES

Nombre:		Sexo:	M	H
Afiliación:		Edad:	Fecha:	

#### Antecedentes familiares:

DM2: si  no  \_\_\_\_\_  
 HAS: si  no  \_\_\_\_\_  
 Osteoporosis: si  no  \_\_\_\_\_  
 Dislipidemia: si  no  \_\_\_\_\_  
 Sobrepeso/obesidad: si  no  \_\_\_\_\_

Cardiopatía isquémica: si  no  \_\_\_\_\_  
 Cáncer de mama: si  no  \_\_\_\_\_  
 Cáncer de tiroides: si  no  \_\_\_\_\_  
 Neoplasia endócrina múltiple: si  no  \_\_\_\_\_  
 Otros tipo de cáncer: si  no  \_\_\_\_\_

#### Antecedentes personales:

DM2: si  no  \_\_\_\_\_  
 HAS: si  no  \_\_\_\_\_  
 Dislipidemia si  no  \_\_\_\_\_  
 Sobrepeso/obesidad si  no  \_\_\_\_\_  
 Otras enfermedades: \_\_\_\_\_

Cáncer de mama si  no  \_\_\_\_\_  
 Cáncer de tiroides: si  no  \_\_\_\_\_  
 Neoplasia endócrina múltiple: si  no  \_\_\_\_\_  
 Otros tipos de cáncer si  no  \_\_\_\_\_

#### CLINICA

Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_  
 Síntoma inicial: \_\_\_\_\_  
 ¿Hallazgo tumoral incidental? Sí  no  \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de los síntomas: \_\_\_\_\_  
 Fecha de diagnóstico bioquímico: \_\_\_\_\_

	Antes del tratamiento	6 meses	12 meses	24 meses				
Cefalea								
Acrocrecimiento								
Artralgias								
Alteraciones campimétricas								
Otras co-morbilidades								
GH								
IGF-1								
CTOG: GH basal y 120' e IGF-1								
Prolactina								
Glucosa	Colesterol total	C-LDL	C-HDL	TAG	Ác. úrico	CREATININA	UREA	BUN

#### TRATAMIENTO

TRATAMIENTO MÉDICO FARMACOLÓGICO	NOMBRE	FECHA DE INICIO	DOSIS	EFECTOS ADVERSOS
RADIOTERAPIA	Tipo	Fecha de inicio	Sesiones	Tipo de tratamiento/efectos adversos
CIRUGÍA	Tipo	Fecha de inicio	Dosis	Efectos adversos/protocolos

#### ESTUDIOS DE IMAGEN: RM ó TC.

Estudio de imagen (tipo y localización)	Fecha	Tamaño tumoral	Volumen tumoral	Hallazgos
<b>Inicial</b>				
<b>Final</b>				