



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TÍTULO

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA FRACCIONADA EN EL TRATAMIENTO DE LA
ACROMEGALIA**

R-2018-3601-149

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA

DRA. KAREN BELÉN MARTÍNEZ VÁZQUEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

ASESORES

DR. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2019



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.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA FRACCIONADA EN EL
TRATAMIENTO DE LA ACROMEGALIA**

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Jueves, 12 de julio de 2018.**

M.C. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA FRACCIONADA EN EL TRATAMIENTO DE LA ACROMEGALIA

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3601-149

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

A mis padres por regalarme la vida, su amor y apoyo incondicional, porque esto es resultado de un esfuerzo mutuo, por lo cual el logro también es suyo. Gracias por alentarme con su ejemplo.

A mi hermano por ser mi compañero, mi apoyo y la alegría de mi vida.

A Octavio por su apoyo y ser mi guía en este mundo de la Medicina.

A la Dra. Guadalupe Vargas y al Dr. Baldomero González por ser mis asesores de tesis y permitirme trabajar con ellos.

A mis compañeros y maestros que me han enseñado la esencia de la medicina y la entrega con la que debe ejercerse, a ser mejor médico y más aún, mejor persona.

ALUMNO

Dra. Karen Belén Martínez Vázquez

R4 de Medicina Interna

Matrícula: 98388427

No. de cuenta UNAM: 306205439

Correo: kb_sery@hotmail.com teléfono: 5541945748

INVESTIGADOR PRINCIPAL

MC Baldomero José Gregorio González Virla. Matrícula 99375194

Endocrinólogo, Biólogo de la Reproducción, SNI nivel I.

Adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correo: baldogonzal@hotmail.com teléfono: 56276900 ext. 21551

INVESTIGADOR ASOCIADO

MC Guadalupe Vargas Ortega. Matrícula 99379784

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción, SNI nivel I.

Adscrita al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correo: gvargas_ortega@hotmail.com teléfono: 56276900 ext 21551

DATOS DE LA TESIS

TÍTULO “EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA FRACCIONADA EN EL TRATAMIENTO DE LA
ACROMEGALIA”

No. PÁGINAS 41

AÑO 2018

NÚMERO DE REGISTRO: R-2018-3601-149

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
4. JUSTIFICACIÓN	12
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
6. OBJETIVO GENERAL	13
6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
7. MATERIAL Y MÉTODOS	14
7.1 DISEÑO	
7.2 UNIVERSO	
7.3 POBLACIÓN DE TRABAJO	
7.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA	
8. CRITERIOS DE SELECCIÓN	14
8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
8.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
8.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	
9. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO	15
10. PROCEDIMIENTO	21
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
12. ASPECTOS ÉTICOS	22
13. RECURSOS	23
14. RESULTADOS	23
14.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
14.2 CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS Y DESCENSO HORMONAL	
14.3 EFECTOS SECUNDARIOS	
15. DISCUSIÓN	28
16. CONCLUSIONES	30
17. BIBLIOGRAFÍA	31
18. ANEXOS	36
18.1 ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
18.2 ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO	

1. RESUMEN

Introducción: La acromegalia es una enfermedad originada la mayoría de las veces por un adenoma de hipófisis secretor de hormona del crecimiento. Se caracteriza principalmente por el acrocrecimiento, la visceromegalia y el aumento de las enfermedades cardiometabólicas. El tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal del adenoma con tasas de curación de hasta el 80 % en el caso de microadenomas; sin embargo, en los macroadenomas o los tumores invasores al seno cavernoso la curación apenas alcanza el 30 %, por lo que es frecuente que después de la cirugía los pacientes requieran tratamiento secundario para el control del hipersomatotropismo. El tratamiento médico con análogos de la somatostatina y/o agonista dopaminérgico es la segunda línea de tratamiento, sin embargo, es un tratamiento costoso y de difícil acceso para los pacientes. La radioterapia fraccionada constituye la tercera línea de tratamiento, la cual logra reducción de la hormona de crecimiento y del IGF-1 del 60 % a 10 años de seguimiento. Esta modalidad de tratamiento resulta menos costosa y de fácil acceso para los pacientes.

Objetivo del estudio: Evaluar el estadio bioquímico de los pacientes con acromegalia a quienes se les administró radioterapia fraccionada como parte de su tratamiento.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo, se revisaron los expedientes clínicos y hojas de seguimiento de los pacientes vigentes en la consulta de Clínica de Acromegalia del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, Ciudad de México. Se incluyeron en el estudio pacientes de ambos géneros, posoperados de acromegalia, que durante su evaluación postoperatoria permanecieron con la hormona de crecimiento y el IGF-1 elevados y que ameritaron radioterapia fraccionada como parte del tratamiento adyuvante. Se registraron las concentraciones hormonales previas a la radioterapia y durante el seguimiento a 1, 3, 5, 10 y 15 años.

Análisis estadístico: Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión acorde a la distribución de cada una de las variables. Se estableció normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de proporciones se realizó con χ^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas. Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizó prueba t-student o U-MannWhitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Resultados: Se incluyeron 101 pacientes con acromegalia, la media de edad al momento de la radioterapia fue de 52.3 ± 13 años, 97 pacientes con tratamiento quirúrgico y 4 con radioterapia fraccionada (RTF) como tratamiento primario, al inicio del estudio 17 (18.09 %) tenían un microadenoma y 75 (79.79 %) un macroadenoma, 33 pacientes (34.7 %) hipotiroidismo, 18 (18.9%) hipocortisolismo, 71 (72%) hiperprolactinemia, 21 (22.34%) hipogonadismo, 22 (22.2 %) diabetes mellitus, 18 (18.18 %) intolerancia a los carbohidratos, 31 (31.31 %) hipertensión arterial sistémica, 6 (6 %) antecedente de cardiopatía isquémica y/o hipertrófica y 28 (28.3%) dislipidemia mixta. Se determinó hormona del crecimiento basal (GHb) y factor de crecimiento similar a la insulina ajustado para la edad y género (IGF-1 index) previo a la RTF y posteriormente al año, 3, 5, 10 y 15 años. Los valores expresados en porcentaje de reducción de GHb de acuerdo al número de pacientes y con seguimiento al año fue del 54 %, a los 3 años de 74 %, a los 5 años de 82 %, a los 10 años de 86 % y a los 15 años de 92 %. Los pacientes en los que la GHb se encontró por debajo de 1 ng/ml a 1 año posradioterapia fueron 10 (11 %), a los 3 años 22 (31 %), a los 5 años 25 (41 %), a los 5 años 19 (44 %), a los 10 años 19 (44 %) y a los 15 años 9 (60 %). El porcentaje de reducción de IGF-1 a un rango normal a un año posradioterapia fue de 19.7 % (17 pacientes), a los 3 años 42 % (29), a los 5 años 50.8 % (29), a los 10 años 61 % (25) y a los 15 años 66.6 % (10). 46 pacientes llegaron a un seguimiento de 10 años posterior a la radioterapia, el 63 % cursaron con hipotiroidismo, 54 % con hipocortisolismo, 39 % con hipogonadismo, el 29 % tenían diabetes mellitus, el 24 % intolerancia a los carbohidratos, el 37 % hipertensión arterial sistémica, el 42 % dislipidemia, no hubo cambios en cuanto a la incidencia de cardiopatía.

Con respecto a los efectos secundarios, 5 pacientes (5.1%) tenían un segundo tumor del SNC al momento del diagnóstico de acromegalia, pero no se observó un aumento de la prevalencia durante el seguimiento. En un paciente se documentó neuritis óptica con amaurosis total y en otro enfermedad vascular cerebral, ambos a los 10 años de seguimiento.

Conclusiones: La radioterapia convencional es un tratamiento adecuado y efectivo para el control del hipersomatotropismo en la acromegalia, con el principal efecto adverso del hipopituitarismo que es una afección sustituible, por lo que los beneficios en relación al bajo costo y mejor acceso hacen de esta terapia un pilar fundamental especialmente en países con recursos restringidos en donde la terapia farmacológica no es una opción asequible.

2. INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad poco frecuente, tiene una prevalencia de 40 a 125 casos/millón y una incidencia de 3 a 4 casos/millón. Se produce a causa de la hipersecreción de hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). Los adenomas hipofisarios producen el 98 % de la acromegalia y en su mayoría son benignos. Las principales características clínicas incluyen crecimiento somático exagerado y proporción distorsionada, que se manifiesta por crecimiento acral, cambios maxilofaciales como labios y nariz grandes, protuberancia craneal frontal y crestas craneales, sobrecrecimiento mandibular con prognatismo, ensanchamiento maxilar con separación de los dientes, maloclusión mandibular y sobremordida, entre otros síntomas se encuentran diaforesis excesiva, artralgias, cefalea, hipogonadismo, déficit visual, fatiga, aumento de peso y galactorrea.¹ Se ha reportado en la literatura que las principales causas de muerte en pacientes con acromegalia son las enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares y respiratorias.²

Para el diagnóstico, el estándar de oro es la medición de GH nadir después de una carga oral de glucosa de 75 g cada 30 minutos durante dos horas posteriores, la GH debe suprimirse a menos de 0.4 ng/dL con ensayos ultrasensibles. El diagnóstico se realiza si no hay supresión; sin embargo, existen condiciones en las que la supresión puede estar alterada, como embarazo, pubertad, uso de anticonceptivos orales, diabetes mellitus descontrolada, insuficiencia renal y hepática.^{3,4}

En cuanto a la determinación de IGF-1, éste refleja las concentraciones integradas de GH en 24 horas y se correlaciona con la actividad clínica. Los rangos de IGF-1 cambian de acuerdo a edad, sexo, raza e índice de masa corporal, por lo que la evaluación se hace respecto al grupo étnico así como los valores normales según el ensayo que utilice cada

laboratorio.^{3,4,5} Otros factores fisiológicos que modifican las concentraciones de IGF-1 pueden ser el estado nutricional, el ciclo circadiano e incluso la tiroxina, los esteroides y la insulina. Además de utilizarse para el diagnóstico de acromegalia, se emplea en el seguimiento del tratamiento.

Como parte de la evaluación, los estudios de imagen son imprescindibles. Mediante la resonancia magnética de cráneo con protocolo de la región selar, se pueden definir tumores de hasta 2 mm, dimensiones tumorales, la separación entre el adenoma y el tejido hipofisario normal, y la invasión macroscópica de los tejidos circundantes (senos petrosos y quiasma óptico).⁶ La imagen por tomografía axial computarizada de cráneo, es un método imagenológico que debe ser reservado para dos situaciones: imposibilidad para la realización de una resonancia magnética de cráneo, en pacientes con marcapasos y con prótesis metálicas, y para planear el abordaje quirúrgico respecto a la valoración del tejido óseo de la región selar. Cuando la fuente de GH es extrapituitaria, la tomografía computarizada, resonancia magnética o ambas se pueden utilizar para localizar la fuente ectópica o un estudio gammagráfico con octeotride marcado (Octreoscan).⁷

En cuanto al tratamiento, éste tiene como objetivo reducir o controlar el crecimiento tumoral, inhibir la secreción de GH y normalizar las concentraciones IGF-1, pero conservando una función hipofisaria normal para disminuir la mortalidad así como evitar y tratar las comorbilidades. Los principales predictores de mortalidad incluyen GH basal mayor de 2.5 ng/mL, IGF-1 elevada, mayor edad, tiempo de duración prolongado de la enfermedad, presencia de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y cardiopatía.² Este objetivo se cumple cuando la GH se encuentra menor de 1 ng/mL o con una concentración de GH nadir posterior a la curva de tolerancia oral a la glucosa menor de 0.4 ng/mL, la IGF-1 debe ser normal para edad y sexo.⁸

Los resultados discordantes de GH e IGF-1 (IGF-1 normal y GH elevada o viceversa) pueden existir hasta en el 30 % de los pacientes con acromegalia.⁶ Dicha alteración se ha descrito en el 13.7 % de los pacientes al diagnóstico, 13.8 % postquirúrgica y 33.3 % durante el tratamiento con octreótide LAR; pero al fijar como objetivo del tratamiento una concentración de GH menor de 1 ng/mL, estas proporciones disminuyen al 3.9 %, 8.6 % y 28.6 % respectivamente.⁷

El tratamiento se divide en médico, radioterapia y cirugía, ésta última con abordaje transesfenoidal es el de elección, asimismo contribuye a la normalización de IGF-1 en pacientes con microadenomas intraselares en 75-95 % de los casos y en pacientes con macroadenomas no invasivos en 40-68 % de los casos. Sin embargo en el 40-60 % de los macroadenomas la cirugía no es suficiente para el control de la enfermedad, por lo que la utilización de análogos de somatostatina incrementa la proporción de pacientes que posteriormente alcanza niveles adecuados de GH e IGF-1, principalmente si se removió más del 75 % del tumor.⁹ La mortalidad quirúrgica postransesfenoidal es rara y la mayoría de los efectos secundarios son transitorios, entre ellos se encuentran diabetes insípida, fuga de líquido cefalorraquídeo, hemorragia y meningitis, que se desarrollan en menos del 5 % de los casos.

Después del tratamiento quirúrgico, el tratamiento farmacológico es el de primera línea. Existen tres grupos de fármacos: análogos de somatostatina, agonistas dopaminérgicos, y antagonistas del receptor de GH:

- Análogos de somatostatina: Actúan en los receptores de somatostatina subtipos 2 y 5, octreótide también muestra afinidad por subtipo 3. Son el tratamiento de elección cuando la cirugía no logrará la curación o cuando ésta no es suficiente

para alcanzar un adecuado control bioquímico, otra indicación puede ser previo a la cirugía para prevenir comorbilidades severas, mejorar el control durante el tiempo entre la aplicación de radiación y su máximo efecto. La disminución del tamaño tumoral se observa comúnmente concordante con una reducción en la secreción de GH y normalmente ocurre dentro de los 3 meses posteriores al inicio de la terapia.⁹ Se calcula que el 70 % de los pacientes con este tratamiento tiene concentraciones de GH menores de 2.5 ng/ml y concentraciones de IGF-1 normales, con un máximo efecto posterior a 10 años de tratamiento. La remisión se considera si los niveles séricos basales en ayunas de GH en suero inferiores a 1 ng/ml. Se ha encontrado una reducción del tamaño del tumor de 20 % en el 75 % de los pacientes.

- Antagonistas del receptor de hormona de crecimiento (pegvisomant): está indicado en pacientes que persisten con IGF-1 y GH incrementados o con cambio mínimo a pesar de la terapia máxima con análogos de somatostatina.
- Agonistas dopaminérgicos: Este grupo se limita prácticamente a cabergolina, aunque su uso es limitado ya que en monoterapia es efectiva en menos del 10 % de los pacientes. Una de las ventajas es su administración oral, con respecto a sus indicaciones se puede utilizar posterior a la cirugía en pacientes con prolactina elevada y/o con elevaciones leves de GH e IGF-1 y en combinación con análogos de somatostatina y pegvisomat en pacientes que han mostrado respuesta parcial a dosis altas de éstos.

La radioterapia es la tercera línea de tratamiento en pacientes con tumores persistentes a pesar de tratamiento quirúrgico, recurrentes, en caso de intolerancia al tratamiento médico o en los que no se desea prolongar este último de por vida.

- Radioterapia conformacional convencional: es el tratamiento estándar, sin embargo, toda la extensión preoperatoria del tumor no se incluye dentro del volumen tumoral bruto ya que en el sistema de planificación de tratamiento abarca tanto el tumor visible como también cualquier región de tumor residual presunto. Las estructuras tisulares normales adyacentes como el quiasma y los nervios ópticos, el tronco encefálico y el hipotálamo, también pueden perfilarse para ayudar en la planificación del tratamiento y para permitir el cálculo y registro de la dosimetría tisular normal aunque con fraccionamiento convencional se trata a todas las estructuras por debajo de los límites de tolerancia a la radiación en términos de daño estructural. Por otro lado, con frecuencia los tumores no se eliminan de las paredes del seno cavernoso.¹⁰
- Radioterapia de intensidad modulada: se utilizan técnicas para variar la intensidad de un haz. Esta técnica rara vez se requiere para el tratamiento de los adenomas pituitarios, y no ofrece ninguna ventaja en comparación con la radioterapia conformacional estándar para la mayoría de los pacientes con tumores selares y supraselares.¹¹ Existen modernas técnicas como la radioterapia estereotáctica y radiocirugía con el objetivo de minimizar la dosis de radiación administrada a los tejidos normales para evitar daño.
- Radioterapia estereotáctica: Resulta de la necesidad de sumar las contribuciones de múltiples haces estrechos con tiempos de tratamiento más largos por fracción que con otras técnicas, como una fracción grande única (SRS), o como pocas fracciones, pero grandes entregadas en el transcurso de una semana más o menos (radioterapia estereotáctica hipofraccionada). Dentro de sus modalidades se encuentra el cuchillo gamma que es una técnica de radiación estereotáctica de

fracción única que se denominó radiocirugía.¹² Actualmente se utiliza un acelerador lineal con un brazo robótico industrial combinado con imagen en tiempo real, conocido comercialmente como Cyberknife.¹¹ La radioterapia fraccionada es el tratamiento que se administra como dosis pequeñas múltiples, generalmente diarias, durante un período de semanas (tratamiento fraccionado). El fraccionamiento de radiación es un mecanismo para proteger los tejidos normales, y permite la administración de dosis totales de radiación más altas que las que se pueden administrar como fracciones simples.¹³

No hay estudios que demuestren el beneficio de radiocirugía de fracción única frente a la irradiación fraccionada.¹⁴

- Terapia de protones: Se ha utilizado desde 1960 para el tratamiento de la acromegalia y se reportaron algunas ventajas con respecto a la terapia de fotones que fueron las principales razones para su uso. En primer lugar como tratamiento alternativo para tumores con pobre control local con la fototerapia convencional y, en segundo lugar, para tumores que se encuentran cerca de tejidos críticos sin alteraciones lo cual limita la dosis. En un estudio se comparó la efectividad de la terapia con haz de protones contra la radioterapia convencional.¹⁵ Se encontró una reducción similar de los niveles de GH en ambos grupos, sin significancia estadística por el pequeño número de pacientes; pero el hipopituitarismo de novo y parálisis oculomotoras fueron más frecuentes con la terapia de protones. La evidencia de la terapia de protones analizada por el comité de tecnología emergente ASTRO concluyó que la evidencia disponible actualmente provee indicaciones limitadas para esta terapia.¹⁶

La toxicidad de la radioterapia con una dosis de tratamiento total de 45-50 Gy con fracciones diarias de menos de 2 Gy es baja. Dentro de las complicaciones más frecuentes se encuentran:

- Hipopituitarismo: es la complicación más frecuente a largo plazo después de la radioterapia, ocurre entre 30-60 % 10 años después del tratamiento.^{17,18,19} Se presenta con una secuencia característica, en primer lugar, se afecta la secreción de GH, seguida de las gonadotropinas, la ACTH y al final la TSH.
- Daño estructural del SNC y déficit visual: Se ha informado sobre neuropatía óptica que produce déficit visual con una incidencia del 1-3 % postradioterapia.^{17,18} La necrosis del tejido cerebral normal es desconocida, aunque se ha informado que ocurre en el 0.2 % de los pacientes.²⁰
- Enfermedad cerebrovascular: Existe evidencia de mayor incidencia en relación con la población general en pacientes tratados con radioterapia para los adenomas hipofisarios funcionantes y no funcionantes, sin embargo no está claro si el riesgo se puede atribuir a la radioterapia y cuánto puede deberse a otras causas posibles, incluidas las consecuencias metabólicas y cardiovasculares del hipopituitarismo, los efectos de los síndromes endocrinos asociados y las consecuencias de la cirugía ya que la deficiencia de la hormona no tratada puede ser un factor significativo en la patogénesis, en lugar de o además del tratamiento con radioterapia.¹⁰
- Segundo tumor cerebral: Se ha reportado la incidencia acumulada de gliomas y meningiomas después de la radioterapia para los adenomas hipofisarios en series de casos retrospectivos del 2 % a los 20 años.^{12, 21-23}

- Déficit cognitivo: En un estudio retrospectivo posterior a cirugía transesfenoidal se comparó la función neurocognitiva en pacientes con enfermedad hipofisaria versus sanos, se observó que los que tenían enfermedad hipofisaria tuvieron puntajes más bajos en las pruebas de memoria y función ejecutiva en comparación con los controles sanos, los que recibieron radioterapia no mostraron diferencias significativas en comparación con los tratados con cirugía únicamente.²⁴ Asimismo tampoco se ha encontrado correlación entre la dosis de radioterapia en el hipocampo y la corteza prefrontal (regiones de memoria y función ejecutiva) y la técnica de irradiación con rendimiento cognitivo.²⁵ La radioterapia convencional puede conllevar un riesgo de segundos tumores o eventos cerebrovasculares debido a la vasculopatía por radiación⁹, pero los datos a largo plazo sobre el riesgo de estos eventos con radioterapia estereotáctica aún no están disponibles. Existen datos que sugieren un segundo riesgo tumoral del 2-3 % a los 10-20 años después de la radioterapia.^{20,22,35} Las histologías más comunes de segundos tumores han sido gliomas o meningiomas. Las técnicas actuales de radiación exponen un volumen mucho menor de tejido craneal a la radiación, y se espera que esto reduzca significativamente el segundo riesgo tumoral.³⁶

Resultados posteriores a radioterapia

La eficacia clínica de la radioterapia para los adenomas hipofisarios se evalúa mediante la supervivencia global y libre de progresión, el tamaño tumoral y la calidad de vida; en adenomas funcionantes, también se evalúa la normalización de las hormonas. La tasa de disminución de las hormonas después la radioterapia depende del tipo de tumor y los niveles previos al tratamiento.

La radioterapia convencional (radioterapia fraccionada) generalmente se administra durante 5 a 7 semanas en dosis de 1.8 cGy con una dosis acumulativa máxima de 40 a 50 cGy, ésta puede disminuir los niveles de GH y normalizar el IGF-I en más del 60 % de los pacientes, pero la respuesta máxima se logra 10-15 años después de la administración de radioterapia.^{13,14,26} La sobrevida libre de progresión llega a ser del 80 % al 90 % a los 10 años y del 75 % al 90 % a los 20 años. El estudio de adenomas hipofisarios tratados con radioterapia fraccionada convencional realizado por el Royal Marsden Hospital, reportó una sobrevida libre de progresión del 92 % a los 10 años. Para la acromegalia, la radioterapia en general logra la normalización de los niveles de GH / IGF-1 en el 30 a 50 % de los pacientes a los 5 a 10 años, y en el 75 % de los pacientes a los 15 años después del tratamiento en los estudios publicados en el año 2000.²⁷ El tiempo para lograr una reducción del 50 % en los niveles de GH tomando en cuenta el nivel inicial es de alrededor de 2 años, la IGF-1 se normaliza posteriormente. Con la modalidad de Gamma Knife o acelerador lineal se alcanzan tasas de remisión a 5 años de 29 a 60 %.³ Se realizó un análisis de los datos publicados hasta el año 2011 con un seguimiento promedio de 39 meses (rango medio de 10-60 meses) en donde se encontró control tumoral en el 98 % de los pacientes y la sobrevida libre de progresión a 5 años del 97 % en pacientes tratados en el Royal Marsden Hospital²⁸, que son resultados similares a los de la terapia convencional; en cuanto al control hormonal, en esta misma serie, 35 % tenían normalización de los niveles de GH / IGF-1. En otro estudio unicéntrico de 20 pacientes con una mediana de seguimiento de 26 meses, se documentó la normalización de los niveles de GH en un 70 % y control local del tumor en el 100 % de los pacientes.²⁹ Por lo general, se requiere terapia médica con análogos de somatostatina durante este período de latencia. En un estudio publicado, el hipopituitarismo como complicación se

desarrolló después de la radioterapia con 40 Gy en 57 % de los pacientes a los 5 años, 78 % a los 10 años y 85 % a los 15 años, con insuficiencia gonadal, de tirotrópina y corticotropina en orden de aparición.³⁰ El hipopituitarismo después de la radiocirugía parece ser más común en aquellos pacientes cuyo tratamiento se dirigió a un objetivo más amplio sin una demarcación clara de la pituitaria normal adyacente³¹; estudios recientes han demostrado que el desarrollo de hipopituitarismo después de la radiocirugía se puede evitar controlando el máximo dosis de radiación administrada a la hipófisis y al tejido del tallo.³² El hipopituitarismo en sí mismo se asocia con una mayor mortalidad independientemente de su etiología subyacente, por lo que cualquier tratamiento que cause hipopituitarismo podría contribuir al incremento de la mortalidad.³³⁻³⁵

En otros reportes las tasas de remisión postquirúrgica a cinco años fluctúan entre 29 y 60%, sin embargo, estos estudios sólo incluyen pacientes con tumores pequeños. Existen reportes en donde la radioterapia estereotáctica puede producir efectos beneficiosos sobre la GH y el IGF-1 antes que la radioterapia convencional, pero esto no se ha demostrado y puede deberse al sesgo de selección antes mencionado. En la actualidad, no hay pruebas suficientes para proporcionar recomendaciones definitivas a favor de una técnica particular sobre otra.

Si es necesaria la radioterapia, la elección de la técnica dependerá de las características tumorales, así pues, la radioterapia convencional es preferible para los restos tumorales grandes o tumores que están cerca de las vías ópticas (3-5 mm) o incluso en contacto directo, mientras que la radioterapia estereotáctica es preferible cuando el tumor es pequeño.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La acromegalia es una enfermedad caracterizada por el exceso de secreción de hormona de crecimiento, la mayoría de la veces secundaria a la presencia de una adenoma de la hipófisis. Es una enfermedad que condiciona crecimiento somático y visceral, pero que además cursa con graves alteraciones cardiometabólicas. La resección quirúrgica del adenoma puede lograr la curación hasta en el 50 % de las series, dependiendo si se trata de un macro o un microadenoma. El resto de los pacientes quedan activos bioquímicamente por lo que ameritan un tratamiento secundario por largo tiempo para mantener la hormona de crecimiento y el IGF-1 dentro de los parámetros que permitan una reducción de la morbimortalidad en estos pacientes. La segunda línea de tratamiento en pacientes que persisten activos es el uso de los análogos de somatostatina y/o agonistas dopaminérgicos, sin embargo es un tratamiento costoso y no curativo. La radioterapia fraccionada es la tercera línea de tratamiento en esta enfermedad y brinda control bioquímico estable en los 5 años posteriores a la misma. Es una alternativa accesible, segura y menos costosa a largo plazo. El objetivo de este estudio es evaluar el control bioquímico de los pacientes con acromegalia que han recibido radioterapia fraccionada como parte del tratamiento.

4. JUSTIFICACIÓN

El servicio de Endocrinología cuenta con una clínica de Acromegalia que tiene más de 500 pacientes en seguimiento a los cuales se les brinda atención endocrina y quirúrgica. Una tercera parte de ellos permanecen con actividad bioquímica a pesar de haber sido operados, ya que cuentan con remanentes tumorales que invaden el seno

cavernoso la mayoría de las veces. Por consiguiente se encuentran en tratamiento con análogos de somatostatina y agonistas dopaminérgicos para el control bioquímico de la enfermedad. Ambos son costosos desde el punto de vista económico y ameritan administrarse durante mucho tiempo. La radioterapia fraccionada es una modalidad de tratamiento que se encuentra disponible en el instituto y es menos costosa, permite el control bioquímico hasta en el 50% de los pacientes a 5 años de su administración, por lo que debe de ser considerada como una opción importante en el tratamiento de pacientes activos. Investigar como es el comportamiento en los pacientes de nuestra unidad nos permitirá brindar esta modalidad terapéutica con mayor seguridad al resto de nuestra población.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la radioterapia convencional como tratamiento secundario en pacientes con acromegalia?

6. OBJETIVO GENERAL

- ◆ Identificar y comparar las concentraciones de hormona de crecimiento y de IGF-1 antes de la radioterapia y durante la última cita en la clínica de Acromegalia.

6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ◆ Identificar el delta de cambio de la hormona de crecimiento e IGF-1 antes de la radioterapia y en la última cita a la clínica de acromegalia.

- ◆ Identificar número y tipo de deficiencias hormonales posteriores a la radioterapia.
- ◆ Identificar presencia de enfermedad cerebrovascular, metabólica, neuropatía óptica y neoplasias secundarias posteriores a la radioterapia.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO: Estudio descriptivo transversal analítico.

7.2 UNIVERSO: Pacientes con acromegalia derechohabientes del IMSS.

7.3 POBLACIÓN DE TRABAJO: Pacientes con acromegalia atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

7.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA: Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

8. CRITERIOS DE SELECCIÓN

8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ◆ Pacientes con diagnóstico de acromegalia de ambos sexos.
- ◆ Pacientes que hayan recibido tratamiento con radioterapia convencional, y que tengan por lo menos un año de seguimiento en la clínica de acromegalia.
- ◆ Pacientes que tengan consentimiento informado.

8.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ◆ Pacientes que recibieron radiocirugía.
- ◆ Pacientes que tengan enfermedades vasculares o neoplásicas del SNC.

8.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- ◆ Pacientes cuyos expedientes no tengan información necesaria para la recolección de datos.

9. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

- ◆ Hipopituitarismo
 - Tipo de Variable: Ordinal
 - Unidad de medición: 1 para pacientes con hipotiroidismo, 2 para pacientes con hipocortisolismo, 3 para pacientes con hipogonadismo, 4 para pacientes con panhipopituitarismo.
 - Definición operacional: Se considerará presente si se encuentra
 - Hipotiroidismo: Niveles de T4 libre <0.8 .
 - Hipocortisolismo: Niveles de cortisol $<5 \mu\text{g/dl}$ o que se encuentren con sustitución hormonal.
 - Hipogonadismo: Niveles de testosterona $< 300 \text{ ng/dl}$ en hombres y niveles de estradiol $<20 \text{ pg/ml}$ en mujeres.
 - Panhipopituitarismo: pacientes que cumplan criterios diagnósticos de hipotiroidismo, hipocortisolismo e hipogonadismo.

◆ Enfermedades cerebrovasculares

- Tipo de Variable: Nominal dicotómica.
- Unidad de medición: Presente o ausente.
- Definición operacional: Se consideró presente si en el expediente se encontró evidencia de cuadro clínico y tomografía computarizada compatible con ataque isquémico transitorio o enfermedad vascular cerebral.
- Definición conceptual: Interrupción del suministro de sangre a cualquier parte del cerebro que resulta en un déficit neurológico. Cuando la irrigación se restablece en poco tiempo el tejido encefálico se recupera por completo y los síntomas son sólo transitorios (duración menor a 24 horas), situación denominada ataque isquémico transitorio. Cuando la irrigación se interrumpe durante un tiempo más prolongado el resultado es un infarto o muerte del tejido encefálico conocido como accidente cerebrovascular, mismo que se diagnostica si el déficit neurológico se prolonga durante más de 24 horas.

◆ Neuropatía óptica

- Tipo de Variable: Nominal.
- Unidad de medición: Presente o ausente.
- Definición operacional: Reporte de valoración oftalmológica con diagnóstico de neuropatía óptica.

- Definición conceptual: Presencia de edema de disco óptico y disminución de la agudeza visual.

◆ Neoplasia cerebral

- Tipo de Variable: Nominal.
- Unidad de medición: Presente o ausente.
- Definición operacional: Evidencia en el expediente de neoplasia cerebral.
- Definición conceptual: Proceso de proliferación anormal de células en un tejido u órgano que desemboca en la formación de un tumor que puede ser benigno o maligno.

◆ Radioterapia convencional

- Tipo de Variable: Nominal.
- Unidad de medición: Presente o ausente.
- Definición operacional: Tratamiento con radioterapia convencional.
- Definición conceptual: Radioterapia externa convencional.

◆ **IGF-1:**

- Tipo de variable: Cuantitativa.
- Escala de medición: Continua.
- Unidad de medición: Nanogramos por mililitro (ng/ml).
- Definición conceptual: IGF-1 es un factor de crecimiento crítico inducido por GH y es responsable de la mayor parte de las acciones mitógenas de GH. Es una

hormona polipeptídica de 70 aminoácidos, secretada en forma endocrina en el hígado y en forma paracrina en múltiples tejidos. Su concentración sérica es estable a lo largo del día (a diferencia de GH, que se secreta en forma pulsátil), por lo que su medición es útil en la evaluación de trastornos relacionados con GH.

- Definición operacional: concentración de IGF-1 en suero con la cual se estableció el diagnóstico de acromegalia. En nuestro hospital, la determinación de IGF-1 se ha realizado por diferentes métodos a lo largo de los años, previo establecimiento de valores normales por grupos de edad y género en población sana para cada ensayo. Hasta marzo de 2007 se utilizó un ensayo inmunorradiométrico de dos sitios (*Diagnostic Systems Laboratory*®, Webster, TX, USA), con coeficientes de variación intraensayo de 2.6 % e interensayo de 4.4 %. Entre abril de 2007 y junio de 2008 se empleó un segundo ensayo inmunorradiométrico. Desde julio de 2008 esta medición hormonal se realiza mediante el ensayo *Liaison IGF-1*® de *DiaSorin*® (Saluggia, Vercelli, Italia), en un analizador *Liaison*®. Se trata de un ensayo inmunológico de tipo *sándwich* basado en quimioluminiscencia. Tiene un intervalo de medición de 0 a 1500 ng/ml. El coeficiente de variación intraensayo es de ≤ 4.6 % y el interensayo es de ≤ 7.5 %. Se presenta efecto *hook* con concentraciones desde 11000 ng/ml. Los rangos normales de IGF-1 de acuerdo con edad y género en nuestro hospital para los ensayos descritos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Rangos normales de IGF-1 para edad y género, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

DE ENERO DE 1995 A MARZO DE 2007		
Edad (años)	Hombres (ng/ml)	Mujeres (ng/ml)
20-30	119-452	96-502
31-40	100-402	130-354
41-50	100-303	100-303
51-70	78-258	78-258
DE ABRIL DE 2007 A JUNIO DE 2008		
Edad (años)	Hombres (ng/ml)	Mujeres (ng/ml)
18 – 25	200 – 350	180 – 380
26 – 35	150 – 250	140 – 250
36 – 45	120 – 180	120 – 180
46 – 50	100 – 150	110 – 160
51 - 60	90 - 130	90 - 120
DE JULIO DE 2008 A LA FECHA		
Edad (años)	Hombres (ng/ml)	Mujeres (ng/ml)
18-30	172-432	151-353
31-40	122-304	116-249
41-50	87-190	84-191
51-60	54-177	54-177
>60	56-140	56-140

◆ **GH basal:**

- Tipo de variable: Cuantitativa.
- Escala de medición: Continua.
- Unidad de medición: Nanogramos por mililitro (ng/ml).
- Definición conceptual: es una hormona polipeptídica sintetizada por los somatotropos en la hipófisis anterior. Consiste en una cadena sencilla de 191 aminoácidos. La GH circulante corresponde a diversas formas moleculares: los monómeros de 20 y 22 kd, la forma acetilada de 22 kd y dos formas desamidadas. La GH de 22 kd es la más abundante y corresponde a 75 % de la secreción de GH por la hipófisis. La forma de 20 kd se forma por empalme alternativo y corresponde a 10 % de la GH secretada por la hipófisis. Sin embargo, en plasma la depuración de la forma de 20 kd es más lenta, por lo que la relación 20 kd: 22 kd es mayor en la circulación periférica que en la hipófisis.
- Definición operacional: concentración sérica de GH en un paciente en ayuno, previa a la administración de una carga de 75 g de glucosa por vía oral, obtenida antes de la prueba de supresión con la cual se estableció el diagnóstico de acromegalia. En nuestro hospital, la determinación de GH se realiza mediante el ensayo *Liaison hGH*® de *DiaSorin*®, en un analizador *Liaison*®. Se trata de un ensayo inmunológico de tipo *sándwich* basado en quimioluminiscencia. El ensayo está calibrado según el Segundo Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud 98/574 para la somatotropina y tiene un intervalo de medición de 0.1 a 80 ng/ml (0.3 a 240 μ UI/ml). El coeficiente de variación intraensayo es de ≤ 4.5 % y el interensayo es de ≤ 14 %. Se presenta efecto *hook* con concentraciones desde 7000 ng/ml.

10. PROCEDIMIENTO

Los pacientes se captaron de la Clínica de Acromegalia del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se seleccionaron a los pacientes que habían sido sometidos previamente a radioterapia, mínimo un año antes de su inclusión del estudio. A los seleccionados se les explicó en que consistía el estudio y al aceptar participar en el mismo firmaron una hoja de consentimiento informado.

Se revisaron los expedientes, se obtuvieron los datos del paciente antes del inicio de la radioterapia y se registraron los niveles hormonales basales. Posteriormente, se realizó una revisión del expediente a partir del año de haber concluido la radioterapia, y se documentó la presencia de deficiencias hormonales, enfermedades cerebrovasculares, neuropatía óptica o neoplasias y el momento de presentación de los mismos.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acorde a la distribución de cada una de las variables. Se estableció normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de proporciones se realizó con X^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas. Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizó prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de Wilcoxon.

12. ASPECTOS ÉTICOS

Se trató de un estudio transversal descriptivo, en el que no se realizó ninguna intervención experimental, y en la que únicamente se requirió la revisión del expediente clínico, por lo que se consideró riesgo mínimo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Sin embargo, debido a la utilización de datos personales se solicitó una carta de consentimiento informado.

Este protocolo no se realizó en población vulnerable como menores de edad, embarazadas o grupos subordinados, eligiéndose para la inclusión de este protocolo los pacientes en seguimiento en la clínica de Acromegalia del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, que cumplieron con las características especificadas, y que de manera voluntaria, informada y sin coerción desearon participar en el protocolo de estudio, haciéndolo patente mediante el llenado del consentimiento informado, el cual se ofreció por parte del residente en formación, durante la atención y evaluación clínica de los pacientes.

Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetó la privacidad de los pacientes. Se informó a los mismos que el no aceptar participar en el estudio no afectará su tratamiento y atención en el instituto y se les proporcionó copia del consentimiento informado.

Este protocolo se apegó de manera estricta a las normas de ética, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, y a los principios derivados de la Declaración de Helsinki y sus enmiendas; igualmente, se sometió a revisión por parte de un comité de ética independiente y libre de conflicto de intereses.

13. RECURSOS

Los principales recursos humanos para este trabajo fueron el investigador principal, asesor y el tesista. Los recursos materiales fueron con los que cuenta el Servicio de Endocrinología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Siglo XXI. En la clínica de acromegalia de este hospital se cuenta con expedientes clínicos altamente detallados en los que se buscó la información relacionada a la administración de la radioterapia.

14. RESULTADOS

14.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En el estudio se incluyeron 101 pacientes con diagnóstico de acromegalia quienes recibieron radioterapia fraccionada (RTF) como parte de su tratamiento. La media de edad al momento de la radioterapia fue de 52.3 ± 13 años, 27 pacientes (26 %) fueron hombres y 74 (76 %) mujeres. Noventa y siete pacientes tuvieron tratamiento quirúrgico como tratamiento primario y los 4 restantes recibieron la RTF de forma inicial. En relación al tamaño del tumor 17 (18.09 %) tenían un microadenoma y 75 (79.79 %) tenían un macroadenoma.

En cuanto a las deficiencias y/o alteraciones hormonales al momento del diagnóstico de la acromegalia, 33 pacientes (34.7 %) tenían hipotiroidismo, 18 (18.9 %) hipocortisolismo, 71 (72 %) hiperprolactinemia, 21 (22.34 %) hipogonadismo.

Metabólicamente se documentó en 22 pacientes (22.2 %) diabetes mellitus, en 18 (18.18 %) intolerancia a los carbohidratos, en 31 (31.31 %) hipertensión arterial

sistémica, en 6 (6 %) antecedente de cardiopatía isquémica y/o hipertrófica y en 28 (28.3%) dislipidemia mixta.

Cuarenta y seis pacientes llegaron a un seguimiento de 10 años posterior a la radioterapia, encontrando los siguientes resultados: el 63 % cursaron con hipotiroidismo, 54 % con hipocortisolismo, 39 % con hipogonadismo. Metabólicamente se observó que el 29 % tenían diabetes mellitus, el 24 % intolerancia a los carbohidratos, el 37 % hipertensión arterial sistémica, el 42 % dislipidemia, no hubo cambios en cuanto a la incidencia de cardiopatía.

14.2 CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS Y DESCENSO HORMONAL

Se les realizó la determinación de hormona de crecimiento basal (GHb) y del factor de crecimiento similar a la insulina ajustado para la edad y género (IGF-1 index) previo a la RTF y posteriormente al año, 3, 5, 10 y 15 años.

En cuanto a los resultados de la mediana de GHb, de 94 pacientes tenían una preradioterapia de 8.4 ng/ml (RIC, 4.1-26.5), en las mediciones posteriores a la radioterapia en 87 pacientes a 1 año una de 3.7 ng/ml (RIC, 1.9-8.9), en 72 pacientes a 3 años con una de 2.2 ng/ml (RIC, 0.8-4), en 62 pacientes a 5 años con una de 1.5 ng/ml (RIC, 0.7-2.9), en 44 pacientes a 10 años con una de 1.1 ng/ml (RIC, 0.5-1.7), en 15 pacientes a 15 años con una mediana de 0.68 ng/ml (RIC, 0.4-1.7). (Tabla 1)

El IGF-1 index preradioterapia fue de 1.94 (RIC, 1.52-3.32), a un 1 año posradioterapia una mediana de 1.71 (RIC, 1.25-2.38), a 3 años la mediana de 1.37 (RIC, 0.8-1.92), a los 5 años una mediana de 1.2 (RIC, 0.81-1.18), a los 10 años una

mediana de 1.03 (RIC, 0.71-1.4), a los 15 años con una mediana de 0.94 (RIC, 0.75-1.3). (Tabla 1)

Los valores expresados en porcentaje de reducción de GHb de acuerdo al número de pacientes revisados y con seguimiento al año fue del 54 %, a los 3 años de 74 %, a los 5 años de 82 %, a los 10 años de 86 %, a los 15 años de 92 %. Se subdividieron en grupos con respecto al nivel sérico de GHb, aquellos que tuvieron mayor a 30 ng/ml que fueron en total 20 pacientes, con un valor de mediana preradioterapia de 50.2 ng/ml (RIC, 37-108), la GH a 1 año posradioterapia con una mediana de 7.7 ng/ml (RIC, 29.4-33) lo que representó un 84.6 % de reducción, a los 3 años una mediana de 4.5 ng/ml (RIC, 2.8 a 6.1 siendo la reducción de un 91 %, a los 5 años una mediana de 2.7 ng/ml (RIC, 1.6-10.3) que demostró un 94 % de reducción, a los 10 años una mediana de 1.28 ng/ml (RIC, 0.5-1.8) que significó el 97 % y finalmente a los 15 años una mediana de 2 ng/ml (RIC 0.5-7.75) que reflejó el 96 % de reducción. (Tabla 1)

Aquellos que tuvieron un valor de GHb en un rango entre 10 a 29.9 ng/ml fueron 22 pacientes con un valor de mediana preradioterapia de 16.3 ng/ml (RIC, 12.5-26.3), a 1 año posradioterapia una mediana de 5.35 ng/ml (RIC, 3.3-10.9) que significó un 67 % en cuanto a la reducción, a los 3 años una mediana de 3 ng/ml (RIC, 2.1-4.8) mostrando un 81 % de reducción, a los 5 años una mediana de 2.7 ng/ml (RIC, 1.2-3.6) que demostró una reducción de 83 %, a los 10 años una mediana de 1.35 ng/ml (RIC, 0.45-1.7) que significó el 91.7 % de reducción, a los 15 años la máxima reducción con una mediana de 0.43 ng/ml (RIC, 0.1-0.5) representando un 97 %.

En el tercer grupo con un valor de GH entre 2.5 a 9.9 ng/ml fueron 41 pacientes, con una mediana preradioterapia de 5.6 ng/ml (RIC, 3.7-7.1). En dicho grupo la GH a 1 año posradioterapia con una mediana de 2.9 ng/ml (RIC, 1.4-4) mostrando un 48.2 % de reducción, a los 3 años una mediana de 1.16 ng/ml (RIC, 0.5-2.5) lo que significó un 79.2 %, a los 5 años una mediana de 0.89 ng/ml (RIC, 0.5-1.6) con un 84 % de reducción, a los 10 años una mediana de 1.1 ng/ml (RIC, 0.6-1.8) con un 80 % de reducción y a los 15 años una mediana de 1.3 ng/ml (RIC, 1.3-1.7) que representó el 76 % de reducción.

En cuanto al porcentaje de reducción con un valor de GH por debajo de 1 ng/ml a 1 año posradioterapia el número de pacientes fue de 10 que representó al 11 % del total de 87, a los 3 años en 22 pacientes que representó al 31 %, a los 5 años 25 pacientes que era 41 %, a los 5 años 19 pacientes siendo 44 %, a los 10 años 19 pacientes representando el 44 %, a los 15 años 9 pacientes representando al 60 %. El porcentaje de reducción de IGF-1 a un rango normal a un año posradioterapia fue de 19.7 % (17 pacientes), a los 3 años posradioterapia 42 % (29 pacientes), a los 5 años 50.8 % (29 pacientes), a los 10 años 61 % (25 pacientes) y a los 15 años 66.6 % (10 pacientes).

Tabla 1. Características bioquímicas de los pacientes radiados.

RT Fraccionada	Pre RT N= 94	1 año N=87	3 años N=72	5 años N=62	10 años N=44	15 años N=15
GH	8.4 (4.1-26.5)	3.7 (1.9-8.9)	2.2 (0.8-4.0)	1.5 (0.70-2.9)	1.1 (0.5-1.7)	0.68 (0.4-1.7)
IGF-1 index	1.94 (1.52-3.32)	1.71 (1.25-2.38)	1.37 (0.8-1.92)	1.2 (0.81-1.18)	1.03 (0.71-1.4)	0.94 (0.75-1.3)
% reducción de GH						
Todo el grupo		54%	74%	82%	86%	92%
GH>30	50.2 (37-108)	7.7 (3.3-29.4)	4.5 (2.8-6.1)	2.7 (1.6-10.3)	1.28 (0.5-1.8)	2.0 (0.5-7.75)
		84.6%	91%	94%	97%	96%
GH 10-29.9	16.3 (12-26.3)	5.35 (3.3-10.9)	3.1 (2.1-4.8)	2.7 (1.4-3.6)	1.35 (0.45-1.7)	0.43 (0.1-0.5)
		67%	81%	83%	91.7%	97%
GH 2.5-9.9	5.6 (3.7-7.1)	2.9 (1.4-4)	1.16 (0.5-2.5)	0.89 (0.5-1.6)	1.1 (0.6-1.8)	1.3 (1.3-1.7)
		48.2%	79.2%	84%	80%	76%
GH menor 1 ng/dL		11%	31%	41%	44%	60%
IGF-1 normal		19.7%	42%	50.8%	61%	66.6%

14.3 EFECTOS SECUNDARIOS

Con respecto a los efectos secundarios se documentó que 5 pacientes (5.1%) tenían el diagnóstico de un segundo tumor del SNC al momento del diagnóstico pero no se observó un aumento de la prevalencia de los mismos durante el seguimiento. En un paciente se documentó neuritis óptica con amaurosis total a los 10 años de seguimiento y un paciente presentó enfermedad vascular cerebral también a los 10 años de la radioterapia.

15. DISCUSIÓN

La acromegalia como resultado de la producción excesiva de hormona del crecimiento por un adenoma hipofisario, es una afección endocrinológica que tiene como tratamiento de primera línea la cirugía transesfenoidal, sin embargo con tasas de éxito bajas cuando se trata de macroadenomas, por lo que existen terapias adyuvantes dentro de las cuales los fármacos como análogos de somatostatina y agonistas dopaminérgicos se encuentran en segundo lugar. La radioterapia es la tercera línea de tratamiento y en la mayoría de las ocasiones de más fácil acceso y menor costo en comparación con el tratamiento farmacológico, reportándose en diversos estudios tasas de remisión mayores al 40 % a los 10 años, definiendo como remisión un nivel de GHb: 2 ng/ml y un IGF-1 normal ajustado por edad y sexo.

En este estudio retrospectivo se utilizó como valor de corte de GHb <1 ng/ml, en donde se observó un porcentaje de reducción global (en los tres grupos) incluso del 40 % a los 5 años de seguimiento, a los 10 años de 44 % y a los 15 años de 60 %, pero una

tasa de reducción aproximada en el primer año de casi el 50 hasta el 85 % de reducción en los niveles de GHb, siendo la de mayor proporción de reducción en el grupo con niveles de GHb >30 ng/ml por esta razón, en este estudio no se observó relación entre la gravedad del hipersomatotropinemia y proporción de pacientes respecto a la tasa de reducción de GH con remisión bioquímica, sin embargo algunas series indican que un nivel de GHb pre-RT menor es predictivo de una mejor respuesta terapéutica³⁷. En cuanto a la normalización de los niveles de IGF-1 fue más lento, con un 42 % a los 3 años y la reducción máxima que corresponde a un 66.6 % a los 15 años. Se piensa que la normalización de IGF-1 es más lenta por la persistencia de una secreción de GH no pulsátil mínima, que mantiene la producción de IGF-1 en niveles anormalmente altos^{13,38}. Por lo tanto, la eficacia de la terapia farmacológica, específicamente con análogos de somatostatina en comparación con la radioterapia son comparables en cuanto al control de la GH, aunque se ha observado una reducción más rápida en los niveles de IGF-1.³⁹

Respecto a los efectos secundarios de la radioterapia se documentó el hipopituitarismo como el más frecuente, siendo el hipotiroidismo el de mayor prevalencia, seguido por el hipocortisolismo y en último lugar el hipogonadismo, sólo en un paciente se documentó neuritis óptica con amaurosis total a los 10 años de seguimiento y en un paciente enfermedad vascular cerebral también a los 10 años de la radioterapia, sin evidencia de nuevos tumores en SNC durante el seguimiento. En cuanto a las alteraciones metabólicas sin cambios significativos con respecto a los valores preradioterapia, sin evidencia en el incremento de cardiopatía.

16. CONCLUSIONES

Este estudio expone que la radioterapia convencional es un tratamiento adecuado y efectivo para el control del hipersomatotropismo en la acromegalia, con el principal efecto adverso del hipopituitarismo que es una afección sustituible afortunadamente, por lo que los beneficios en relación al bajo costo y mejor acceso hacen de esta terapia un pilar fundamental especialmente en países con recursos restringidos en donde la terapia farmacológica no es una opción asequible.

17. BIBLIOGRAFÍA

1. Melmed, S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006; 355:2558-2573.
2. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romjin JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:61-67.
3. Arellano S, Aguilar P, Domínguez B, Espinosa de los Monteros AL, González Virla B, Sosa E, et al. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Rev Endocrinol Nutr* 2007;15(3 Supl 1): S7-S17.
4. Guistina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. A consensus on the medical treatment of Acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(4):243-8.
5. Guistina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3141-8.
6. Clemmons DR. Clinical utility of measurements of insulin-like growth factor 1. *Nature Clin Practice Endocrinol Metab* 2006; 2: 436-446.
7. Cozzi R, Baldelli R, Colao AM, Lasio G, Zini M, Attanasio R. A Position Statement On Clinical Management Of Acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 2-25.
8. Holdaway IM, Rajasoorya RL, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:667-674
9. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1509-1517.

10. Welch, L., Ajithkumar, T., Brada, M. Radiotherapy for Pituitary and Hypothalamic Tumours. Endotext, 2013.
11. Ajithkumar, T. and Brada, M. Stereotactic linear accelerator radiotherapy for pituitary tumors. *Treat Endocrinol*, 2004. 3 (4): p. 211-6.
12. Bliss, P., Kerr, G.R. and Gregor, A. Incidence of second brain tumours after pituitary irradiation in Edinburgh 1962-1990. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1994. 6 (6): p. 361-3.
13. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Bertherat J 2000 Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: long-term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3779-3785
14. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. 2006 Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1239-1245.
15. Ludecke, D.K., Lutz, B.S., and Niedworok, G. The choice of treatment after incomplete adenomectomy in acromegaly: proton versus high voltage radiation. *Acta Neurochir (Wien)*, 1989. 96 (1-2): p. 32-8.
16. Allen, A.M., et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol*, 2012. 103 (1): p. 8-11.
17. Brada, M., et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993. 38 (6): p. 571-8.
18. Tsang, R.W., et al. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 30 (3): p. 557-65.

19. Minniti, G., Gilbert, D.C. and Brada, M. Modern techniques for pituitary radiotherapy. *Rev Endocr Metab Disord*, 2009. 10 (2): p. 135-44.
20. Becker, G., et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlenther Onkol*, 2002. 178 (4): p. 173-86.
21. Erfurth, E.M., et al. Risk factors for cerebrovascular deaths in patients operated and irradiated for pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87 (11): p. 4892-9.
22. Tsang, R.W., et al. Glioma arising after radiation therapy for pituitary adenoma. A report of four patients and estimation of risk. *Cancer*, 1993. 72 (7): p. 2227-33.
23. Brada, M., et al. Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ*, 1992. 304 (6838): p. 1343-6.
24. Brummelman, P., et al. Cognitive functioning in patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenoma and the effects of pituitary radiotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011. 74 (4): p. 481-7.
25. Brummelman, P., et al. Cognitive performance after postoperative pituitary radiotherapy: a dosimetric study of the hippocampus and the prefrontal cortex. *Eur J Endocrinol*, 2012. 166 (2): p. 171-9.
26. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Esposito V, Santoro A, Solda F, Gargiulo P, Tamburrano G, Enrici RM. 2005 The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:210-216
27. Barkan AL. Radiotherapy in acromegaly: the argument against. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2003 Feb;58(2):132-5.
28. Inniti, G., et al. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for secreting and nonsecreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006. 64 (5): p. 542-8.

29. Milker-Zabel, S., et al. Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 50 (5): p. 1279-86.
30. Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E, et al. Initial clinical results of linac based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(3):573-80.
31. Castinetti F, Brue T. Gamma Knife radiosurgery in pituitary adenomas: Why, who, and how to treat? *Discov Med*. 2010;10(51):107-11.
32. Hannon M, Barkan A, Drake WM. The Role of Radiotherapy in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2015.
33. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet*. 2007;369(9571):1461-70.
34. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet*. 2001;357(9254):425-31.
35. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev*. 2010;31(3):301-42.
36. Shih H, Loeffler J. Radiation therapy in acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord* (2008) 9:59.
37. Ayuk J, Clayton RN, Holder G, et al. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-1 concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1613-1617.
38. Biermasz N, Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;

85:2476-2482.

39. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (Long-Acting Repeatabe Octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. Clin Endocrinol 2007; 66:859-868.

18. ANEXOS

18.1. Anexo 1. Carta de Consentimiento Informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA RADIOTERAPIA FRACCIONADA EN EL
TRATAMIENTO DE LA ACROMEGALIA

Patrocinador externo (si aplica):

No aplica

Lugar y fecha:

México D.F. a

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

El servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades CMN "Siglo XXI" cuenta con una clínica de acromegalia con más de 500 pacientes en seguimiento. Ahí se les brinda de primera intención el tratamiento quirúrgico sin embargo una gran proporción de los pacientes pueden no curar después de la cirugía y necesitan otra modalidad de tratamiento para mantener las hormonas lo mas bajo posible para evitar las complicaciones a largo plazo de la acromegalia. Las inyecciones y las pastillas que se usan después de la cirugía no son curativas, son costosas y en ocasiones no estan disponibles, por lo que se vuelve un tratamiento difícil de mantener. La radioterapia fraccionada ha sido muy utilizada en estos pacientes, con buenos resultados de control bioquímico a largo y plazo y relativamente segura motivo por el cual usted fue enviado a esta modalidad de tratamiento. El objetivo de este estudio es evaluar dos hormonas (la hormona de crecimiento y el IGF-1) antes y después de la administración de la radioterapia y observar como ha sido el descenso de estas a través del tiempo.

Procedimientos:

Usted ha sido enviado a radioterapia fraccionada, una modalidad de tratamiento ampliamente validada en el mundo, con la finalidad de lograr el control hormonal de su enfermedad (reducción de la hormona de crecimiento y el IGF-1). Como parte de este protocolo de investigación se realizará únicamente la revisión de su expediente clínico y se recabarán los datos de las hormonas involucradas en su enfermedad antes de la aplicación de la radioterapia y durante la última cita en la consulta de acromegalia para hacer una comparación de las concentraciones hormonales. Y obtener el porcentaje de reducción hormonal con este tratamiento.

Posibles riesgos y molestias:

El estudio en el que se le propone participar no representa ningún riesgo para usted ya que únicamente se revisaran las concentraciones hormonales reportadas en la consulta habitual que usted tienen en la clínica de acromegalia.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Con los datos obtenidos se visualizará como ha sido su evolución en el tiempo respecto al control de su enfermedad. Al analizar en conjunto su información con la de otros pacientes similares a usted permitirá ofrecer esta opción de tratamiento a más pacientes con acromegalia para que se brinde de forma más oportuna esta madadlidad de tratamiento con el conocimiento de su eficacia en la disminución de las hormonas de seguimiento.		
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Toda la información recabada de su expediente será analizada de forma personal y grupal. De ser necesario se le localizará para informarle de los datos obtenidos en el análisis final.		
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.		
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad será manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.		
<p>En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%; vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> </td> <td style="border-left: 1px solid black; padding-left: 10px;"> <p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</p> </td> </tr> </table>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</p>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<p>No autoriza que se tome la muestra.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</p> <p>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</p>		
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica		
Beneficios al término del estudio:	Al término del estudio tendremos conocimiento sobre las características clínicas, bioquímicas y hormonales de los pacientes con acromegalia que han recibido radioterapia fraccionada, el cual nos permitirá orientar el tratamiento y seguimiento, así como la degeración de nuevos estudios clínicos para mejorar la atención.		
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:			
Investigador Responsable:	Dr. Baldomero José Gregorio González Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: baldogonzal@hotmail.com		
Colaboradores:	Dra. Guadalupe Vargas Ortega, matrícula 99379784 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: gvargas_ortega@hotmail.com		
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congressos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx			

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

18.2 Anexo 2. Hoja de Recolección de Datos



CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
Hospital de Especialidades "Dr Bernardo Sepúlveda"
Servicio de Endocrinología



HOJA DE PACIENTES CON ACROMEGALIA Y RADIOTERAPIA

Nombre: _____

Número de afiliación: _____

Edad actual: _____ años Género: (M) (F)

Teléfono: _____

Datos de la radioterapia (RT):

Número de cirugías previas (anotar años):					
Tipo de RT:		Convencional ()		Gamma Knife ()	
Edad a la que recibió la RT:		Fecha de la RT (mes y año):		Tiempo desde la RT:	
Hipogonadismo		Pre RT	(si) (no)	Pos RT	(si) (no)
Hipotiroidismo		Pre RT	(si) (no)	Pos RT	(si) (no)
Hipocortisolismo		Pre RT	(si) (no)	Pos RT	(si) (no)
Hiposomatotropismo		Pre RT	(si) (no)	Pos RT	(si) (no)
Valor del Index (IGF del paciente/IGF referencia a edad y sexo)					
Edad	Hombres				
Mujeres					
18-30	172-432	151-			
353					
31-40	122-304	116-			
249					
41-50	87-190	84-			
191					
51-60	54-177	54-			
177					
>60	56-140	56-			
140					
Panhipopituitarismo		Pre RT	(si) (no)	Pos RT	(si) (no)

Antecedentes Heredo-Familiares (anotar padre, madre, # de hermanos y/o tipo de fam. por rama materna o paterna)

DM2 (si) (no) ¿quién(es)? _____

HAS (si) (no) ¿quién(es)? _____

Dislipidemia (si) (no) tipo _____ ¿quién(es)? _____

DM2 + HAS (si) (no) ¿quién(es)? _____

DM2 + HAS + dislipidemia (si) (no) ¿quién(es)? _____

Enfermedad isquémica (si) (no) ¿quién(es)? _____ Tipo _____

Edad del familiar(es) a la que se presentó la enf. Isquémica: _____

Antecedentes Personales Patológicos (describa tiempo de evolución y tratamiento actual)

Diabetes mellitus tipo 2
Hipertensión arterial
Dislipidemia

Variables antropométricas

Cadera (cm): _____ Cintura (cm): _____ Talla (m): _____

	Pre RT	Pos RT
Peso (kg)		
IMC (kg/m ²)		
Obesidad	(si) (no)	(si) (no)
Tabaquismo	(si) (no)	(si) (no)

Variables clínico/bioquímicas

	Pre RT	Pos RT
Glucosa d ayuno (mg/dL)		
Insulina de ayuno (mUI/mL)		
Glucosa pos carga (mg/dL)		

Insulina pos carga (mUI/mL)		
HOMA-IR [(glucosa mg/dL) X insulina mUI/mL] ÷ 405		
HOMA-B (%) (360 x insulina mUI/mL ÷ glucosa mg/dL – 63)		
HbA1c (%)		
Hipertensión Arterial Sistémica	(si) (no)	(si) (no)
TA Sistólica (mmHg)		
TA Diastólica (mmHg)		
Dislipidemia	(si) (no)	(si) (no)
Triglicéridos (mg/dL)		
C-HDL (mg/dL)		
C-LDL (mg/dL)		

	Pre RT	1 año	3 años	5 años	10 años
GH					
IGF-1					