



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MANUEL VELASCO SUAREZ

Modalidades de radiocirugía y radioterapia estereotáctica fraccionada para lograr remisión en pacientes diagnosticados con acromegalia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez en el periodo 2004-2015.

TRABAJO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN EL CURSO DE POSGRADO
DE ALTA ESPECIALIDAD EN NEUROENDOCRINOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. ROSA IRIS SANTOS SANTOS

TUTOR DE TRABAJO

DRA. LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTÍZ

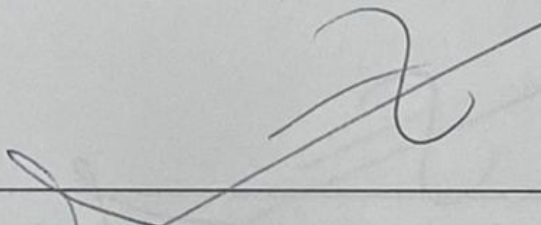
Ciudad de México, diciembre 2021

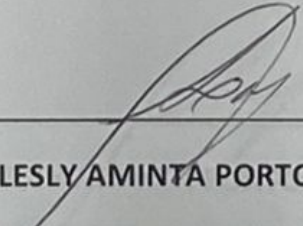


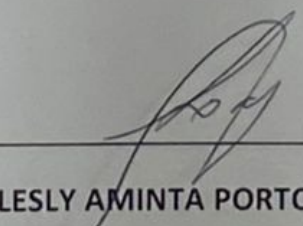
Ciudad de México, Diciembre 2021



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROLOGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA


DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DRA. LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTIZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD
NEUROENDOCRINOLOGIA


DRA. LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTIZ
TUTOR DE TRABAJO

ÍNDICE

Glosario	4
1. Introducción	5
2. Marco teórico	7
3. Planteamiento del problema	16
	16
4. Justificación	17
5. Hipótesis	18
6. Objetivos	19
6.1 Objetivo general	19
6.2 Objetivos específicos	
7. Metodología de la investigación	20
7.1 Diseño y tipo de estudio	20
7.2 Población de estudio	20
7.3 Universo de trabajo	20
7.4 Tiempo de ejecución	20
7.5 Definición del grupo intervenido	20
7.6 Criterios de selección	20
7.6.1 Criterios de inclusión	21
7.6.2 Criterios de exclusión	21
7.6.3 Criterios de eliminación	21
7.7 Tipo de muestreo	21
7.8 Cálculo del tamaño de la muestra	21
7.9 Descripción operacional de las variables	25
7.10 Técnicas y procedimientos empleados	26
7.11 Procesamiento y análisis estadístico	
7. Resultados	27
8. Discusión	32
9. Conclusiones	35
10. Limitaciones	36
11. Bibliografía	37

GLOSARIO

ADH: adenomas hipofisarios

Acr: acromegalia

GH: hormona de crecimiento

IGF-1: factor de crecimiento similar a insulina tipo 1

GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento

TSE: transesfenoidal

TCE: transcraneal

AGS: Análogos de somatostatina

SSTR: receptor de somatostatina

LAR: Octreótide de acción prolongada

SR: Lanreotide

CSG: curva de supresión con glucosa

RT: radioterapia

RC: radioterapia convencional

RCF: radioterapia convencional fraccionada

Rc: radiocirugía

RTEF: radioterapia estereotáctica fraccionada

1. INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios (ADH) constituye la causa tumoral más frecuente que involucra la hipófisis, siendo el 90% de todas las lesiones selares y del 10 al 15% de todos los tumores primarios del sistema nervioso central. Estos pueden clasificarse según las características clínico-patológicas por familias en: adenoma somatotropos, lactotropos, tiotropos, corticotropos y gonadotropos^{1,2}.

De todos los ADH, el 10-15% son somatotropos los cuales en su mayoría son funcionales productores de hormona de crecimiento (GH). Estos tumores son la causa más frecuente de gigantismo y acromegalia (Acr) los cuales se caracterizan por el aumento en la secreción de GH y factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) ya sea antes o después del cierre de las epífisis respectivamente^{3,4}.

Históricamente, este término fue propuesto por Pierre Marie, un neurólogo francés que publicó la primera descripción de la enfermedad en 1886. Fue este quien realizó un informe clásico en 1866 sobre dos casos de acromegalia donde describió características clínicas como hipertrofia llamativa del hueso frontal y de extremidades⁵.

Los datos epidemiológicos sobre la enfermedad oscilan de 1-9 por cada 100mil y una incidencia de 3-4 casos por millón de habitantes, siendo más frecuentemente detectada en adultos de mediana edad (40-50 años) con igual distribución entre hombres y mujeres. El origen de estos tumores es benigno monoclonal. Existen varias hipótesis, entre ellas la más destacada recientemente es la mutación en el gen que codifica la subunidad alfa de las proteínas G (gen GNAS1) responsable de la ganancia de función de la proteína G causando una proliferación celular descontrolada e independiente a las señales extracelulares^{3,6}.

Estos suelen ser en su mayoría macroadenomas (>10mm) representando el 70-80% de estos. Entre las características de inmunohistoquímica, los tumores densamente granulados se caracterizan por crecer lentamente y se presentan con mayor frecuencia en mayores de 50 años mientras que los escasamente granulados crecen más rápidamente siendo más agresivos y prevalentes en pacientes más jóvenes. El espectro

clínico de la enfermedad depende de la edad de presentación y las comorbilidades pre-existentes⁷.

Clínicamente estos se caracterizan por cambios faciales, crecimiento acral, prognatismo, hiperhidrosis, cefalea, parestias, disfunción sexual, hipertensión arterial, bocio, crecimiento de partes blandas, apnea del sueño e insuficiencia respiratoria. Sin embargo todas estas características surgen en el contexto de una evolución larga de la enfermedad por lo que el diagnóstico tardío de la enfermedad es frecuente. La mortalidad en estos pacientes se ha reportado 2-3 veces mayor que en la población control de igual edad y sexo y que el 60% de las muertes en estos pacientes se debe a enfermedad cardiovascular y neoplasias⁸.

Es por esto que sigue significando un reto el realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno y multidisciplinario (endocrinólogo y neurocirujano) siendo la primera línea el abordaje quirúrgico, seguido por el tratamiento médico, siendo de estos los análogos de somatostatina (AGS) los considerados fármacos de primera línea en pacientes que no son candidatos a abordaje quirúrgico o los que cursan con enfermedad activa posterior al tratamiento quirúrgico.

Otra modalidad de tratamiento es la radioterapia la cual juega un papel importante posterior a la cirugía cuando hay recidiva de la enfermedad o cuando su extensión involucra los senos cavernosos siendo la principal limitante del abordaje quirúrgico. Esta modalidad de tratamiento suele reservarse de primera línea en pacientes de edad avanzada y enfermedades que contraindiquen el protocolo quirúrgico o el uso de AGS. El control del tamaño y secreción hormonal se ha logrado en aproximadamente 80-94% en modalidad convencional, sin embargo la estereotáctica fraccionada ofrece la ventaja de generar menor morbilidad, menor radiación cerebral y mejores efectos a largo plazo⁹.

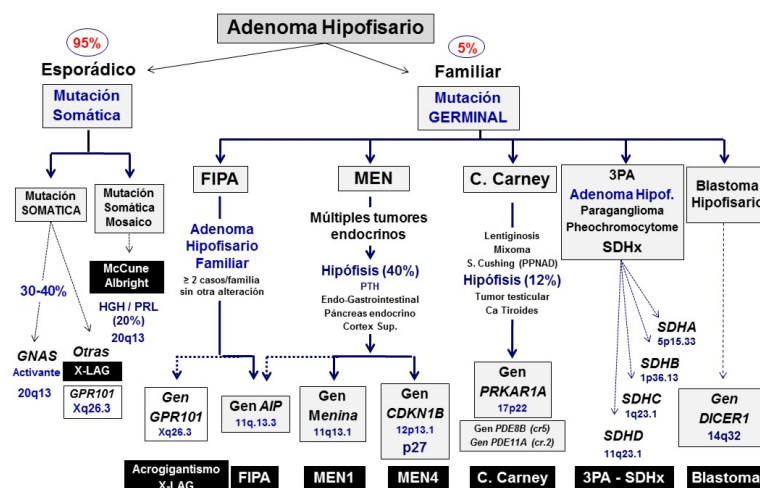
En nuestra población desconocemos los resultados de este tratamiento tanto de la radioterapia convencional y estereotáctica fraccionada (REF) en el tratamiento de Acr, es de interés evaluar los resultados ofrece beneficios a largo plazo y mejora las tasas de control tanto estructural como bioquímico en estos pacientes.

2. MARCO TEÓRICO

Los adenomas hipofisarios (ADH) constituye la causa tumoral más frecuente que involucra la hipófisis, siendo el 90% de todas las lesiones selares y del 10 al 15% de todos los tumores primarios del sistema nervioso central. Estos pueden clasificarse según las características clínico-patológicas por familias en: adenoma somatotropos, lactotropos, tirotropos, corticotropos y gonadotropos^{1,2}.

Son neoplasias frecuentes en la población adulta teniendo una prevalencia alta en autopsias y estudios de imagen en un 14-22%. Sin embargo son extremadamente raros a nivel pediátrico significando un 3% de todas las neoplasias de sistema nervioso central³.

De todos los ADH, el 10-15% son somatotropos los cuales en su mayoría son funcionales productores de hormona de crecimiento (GH). El origen de estos tumores es benigno monoclonal. Existen varias hipótesis, entre ellas la mas destacada recientemente es la mutación en el gen que codifica la subunidad alfa de las proteínas G (gen GNAS1) responsable de la ganancia de función de la proteína G causando una proliferación celular descontrolada e independiente a las señales extracelulares⁴. Algunas de estas mutaciones se desglosan en la figura 1.



La patogenia estos tumores hipofisarios productores de GH comprenden 3 teorías: 1) un defecto primario de la célula somatotropa hipofisaria; 2) una alteración en el control hipotalámico de la secreción de GH o 3) una combinación de ambos. Esto da como resultado una secreción excesiva de GH e IGF-1 que de forma crónica causa complicaciones

que engloban el sistema locomotor, cardiovascular y endocrino⁸. Estos tumores son la causa más frecuente de gigantismo y acromegalia (Acr) los cuales se caracterizan por el aumento en la secreción de GH y factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) ya sea antes o después del cierre de las epífisis respectivamente^{7,9}.

Históricamente, este término fue propuesto por Pierre Marie, un neurólogo francés que publicó la primera descripción de la enfermedad en 1886. Fue este quien realizó un informe clásico en 1866 sobre dos casos de acromegalia donde describió características clínicas como hipertrofia llamativa del hueso frontal y de extremidades⁷.

Los datos epidemiológicos sobre la enfermedad oscilan de 1-9 por cada 100mil y una incidencia de 3-4 casos por millón de habitantes, siendo más frecuentemente detectada en adultos de mediana edad (40-50 años) con igual distribución entre hombres y mujeres. Actualmente, según el 2do Consenso Nacional de Acromegalia, no existen cifras oficiales sobre la prevalencia en México. La mortalidad se ve aumentada de 1.5 a 3 veces la tasa de la población general y esta acuñada a complicaciones cardiovasculares con una reducción de la esperanza de vida de menos de 10 años^{10,11}.

Estos suelen ser en su mayoría macroadenomas (>10mm) representando el 70-80% de estos. Entre las características de inmunohistoquímica, los tumores densamente granulados se caracterizan por crecer lentamente y se presentan con mayor frecuencia en mayores de 50 años mientras que los escasamente granulados crecen más rápidamente siendo más agresivos y prevalentes en pacientes más jóvenes. En población pediátrica se han visto implicados las mutaciones en el gen AIP y GPR101 así como asociados a neoplasia endocrina múltiple (MEN) 1 y 4. Por tanto, el espectro clínico de la enfermedad depende de la edad de presentación y las comorbilidades preexistentes⁴.

Clínicamente estos se caracterizan por cambios faciales, crecimiento acral, prognatismo, hiperhidrosis, cefalea, parestias, disfunción sexual, hipertensión arterial, bocio, crecimiento de partes blandas, apnea del sueño e insuficiencia respiratoria. Sin embargo todas estas características surgen en el contexto de una evolución larga de la enfermedad por lo que el diagnóstico tardío de la enfermedad es frecuente. La mortalidad en estos pacientes se ha reportado 2-3 veces mayor que en la población control de igual edad y sexo y que el 60% muertes en estos pacientes se debe a enfermedad cardiovascular y neoplasias el tratamiento oportuno y efectivo es prioritario en esta enfermedad⁹.

El diagnóstico de Acr se realiza con curva de supresión de GH con carga oral de 75 gramos de glucosa. Según el Consenso Mexicano estableció que la GH post supresión con glucosa debe ser menor de 0.5ng/mL en presencia de IGF-1 elevado para edad y sexo y un Index de IGF-1 mayor 1.2¹⁰.

La American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) en guía de práctica clínica establece como corte de curva de supresión de GH menor a 0.4ng/mL. La medición de IGF-1 con valores normales, no descarta del todo el diagnóstico ya que en ciertas condiciones como diabetes mal controlada, desnutrición o hipotiroidismo suele modificar los resultados de este¹². En el 2do Consenso Nacional de Acromegalia, presenta como el punto de corte la CSG una GH mayor de 0.5ng/mL más IGF -1 elevado para sexo y edad es criterio diagnostico de ACr¹⁰.

Establecido el diagnóstico de Acr, el siguiente paso es establecer cuál es el tratamiento optimo y oportuno en el paciente. Esto requiere de un enfoque multidisciplinario donde participe tanto el endocrinólogo, neurocirujano y radiólogo. El tratamiento de primera línea en estos pacientes es quirúrgico mediante un abordaje trasesfenoidal (TSE) sin embargo, en algunos casos es requerido el abordaje transcraneal (TCE).

Según el Consenso, en tres meses posteriores al procedimiento quirúrgico debe realizarse una nueva curva de supresión de GH con glucosa para valorar criterios de remisión¹⁰. Se considera criterio de remisión una CSG GH menor 0.5ng/ml e IGF-1 normal para sexo y edad, y discordantes los pacientes con IGF-1 elevado para sexo y edad o CSG de GH mayor 0.5ng/mL, para lo cual se toma como conducta realizar nueva CSG para valorar si continua como discordante o francamente activa^{4,9}. El tratamiento va encaminado a revertir los síntomas clínicos y el efecto de masa si es que se presenta, así como prevenir complicaciones a largo plazo y restaurar la expectativa de vida.

Existen varios factores que juegan un papel importante en cuanto a la efectividad del tratamiento quirúrgico como son: el tamaño del tumor, la consistencia, la localización así como la habilidad del neurocirujano. Se considera que un cirujano que realice más de 50 cirugías por año tiene de 2-3 veces mayor indice de éxito en tumores hormonalmente activos y 2-4 veces menor incidencia de complicaciones postquirúrgicas que un cirujano de menos experiencia¹⁶.

Por otra parte, cuando la localización del tumor involucra áreas poco resecables como son los que invaden senos cavernosos generalmente la resección será incompleta con el propósito de no lesionar el seno además de los que se encuentran supraselares ya que intentar una resección completa podría causar daños en hipotálamo y en el campo visual por lesión del nervio óptico¹⁷. Las tasas informadas de curación bioquímica después de la extirpación quirúrgica han variado según el tamaño del tumor y la definición de curación, pero generalmente se considera que oscilan entre el 75-95% para los microadenomas y entre el 40-68% para los macroadenomas²⁰.

Cuando la cirugía está contraindicada o no cumple con criterios de curación posteriores a la curva de supresión de GH, es decir que persista la enfermedad activa, debe considerarse los de 2da línea donde se engloban los análogos de somatostatina (AGS). La presentación de octreotide de acción prolongada (LAR) parece ser más eficaz que la liberación sostenida de lanreotide (SR). En un estudio realizado por Tolis et al, el octreotide presenta 30% más afinidad por receptor de somatostatina tipo 2 (SSTR2) y una afinidad 63% mayor por el tipo 5 (SSTR5) comparado con el SR¹⁸. En el caso del pasireotide, un análogo de somatostatina multirreceptor, también es considerado en el tratamiento de la Acr¹⁹. Las tasas de remisión logradas con terapias puramente médicas han mejorado durante la última década, con varios estudios que informan bioquímicos control en aproximadamente el 70%. Sin embargo, tanto los análogos de la somatostatina como los antagonistas de GH deben tomarse de por vida y ser costosas²⁰.

Otros fármacos a considerar son los agonistas dopaminérgicos aunque estos han reportado ser menos efectivos, siendo la cabergolina la que ha demostrado mayor eficacia y tolerabilidad que la bromocriptina. Por último los antagonistas del receptor de GH como el pegvisomant, actúan bloqueando los efectos de la GH, lo que resultan en una disminución de la producción de IGF-I a pesar de la elevación persistente de los niveles séricos de GH. Sin embargo estos últimos son considerados como última alternativa al ser costosos y de difícil adquisición¹⁹.

En 3er lugar, el tratamiento con radiación se ha utilizado típicamente cuando la cirugía no es una opción o ha dejado un tumor residual y/o cuando la terapia médica ha fallado²⁰. La radioterapia (RT) es de primera línea en pacientes que cursen con edad avanzada o enfermedades sistémicas que contraindiquen la cirugía y cuando desde el momen-

to del diagnóstico el ADH involucra los senos cavernosos. En estos casos ha demostrado ser efectiva tanto para el control hormonal como para reducir el tamaño tumoral a largo plazo¹⁵.

En el estudio de Leandro et al²¹, en su revisión establece que gracias los avances en el tratamiento de Acr y sus comorbilidades actualmente, la mortalidad se iguala a la población en general debido a dos factores determinantes: la actividad de la enfermedad y la modalidad de tratamiento. En esta revisión se compararon estudios de una cohorte Italiana y Búlgara, donde los pacientes fueron tratados con AGS y radioterapia respectivamente. Este último presentó mayor tasa de mortalidad en comparación a la cohorte Italiana donde hubo un mejor control de la enfermedad con AGS. Sin embargo, existen grandes series que han reportado un porcentaje de control tanto bioquímico como estructural a largo plazo en los adenomas hipofisarios de un 80-94% por lo que se sigue considerando como una alternativa de tratamiento¹⁵.

Tradicionalmente esta se ha implementado posterior a la cirugía de ADH cuando se evidencia tejido residual. Sin embargo con las mejoras en técnicas quirúrgicas y de imagen, la RT actualmente no se usa rutinariamente^{7,9}. En el contexto de ADH no funcionante, la RT puede suspenderse hasta el momento de progresión a menos que exista amenaza significativa para la función visual, progresión del tumor o si los datos histológicos plantean un riesgo de recurrencia elevado²¹.

Por otro lado, en el caso de ADH funcionantes, esta se considera cuando cirugía no logra control bioquímico y/o cuando el tratamiento médico es insuficiente para controlar la secreción hormonal aunque esto implique un control que pueda tardar meses o años al ser de efecto a largo plazo. Sin embargo, a pesar de este retraso temporal, la mayoría de los pacientes finalmente lograrán control bioquímico después de la radioterapia²².

Específicamente en Acr, antes del desarrollo y modernización de los sistemas radioquirúrgicos actuales, la radioterapia convencional fraccionada (RCF) se usaba en el algoritmo de tratamiento para pacientes con Acr refractaria a intervenciones médicas y quirúrgicas, logrando una remisión endocrinológica en el 60% de los casos. Sin embargo, con el paso del tiempo, adquiriendo otras modalidades de RT se han podido lograr mejores resultados a largo plazo^{21,22}.

Se han desarrollado dos tipos principalmente de RT: la radioterapia convencional (RC) y las técnicas estereotácticas estereotáctica.

La RC se basa en un administrar fotones de rayos X por un acelerador lineal con el paciente inmovilizado en cámara plástica, donde el volumen del tumor se irradia siendo visualizados por tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (IRM). Se irradian en 25-30 fracciones diarias con una dosis total de 45-50Gy. A pesar de que el tejido irradiado es bien localizado, la radiación al tejido cerebral circundante es inevitable pudiendo llegar a una dosis total de 20-25Gy los cuales según la literatura son bien tolerados²³.

En macroadenomas hipofisarios con alta recurrencia postquirúrgica la RC sistemática se apoyo en excelentes tasas de control de crecimiento tumoral a 15 años de 93% versus 33% en los no radiados. Por lo que valora como una alternativa efectiva para estabilizarlo o inducir regresión sin que la demora represente efectos deletéreos para el pronóstico del paciente²⁷.

Tabla 2 Control tumoral tras radioterapia convencional posquirúrgica en adenomas hipofisarios no funcionantes*				
	N.º pacientes con RT	Media tiempo seguimiento (años)	% control tumoral	% control tumoral
Brada et al ¹⁷	252	10,8	97% a los 10 años	92% a los 20 años
Jaffrain Rea et al ³³	24	9,6 ± 2,4	92%	
Tsang et al ³⁰	160	8,3	91% a los 10 años (78% en recurrencias)	
Breen et al ³	120	9	87,5% a los 10 años	77,6% a los 20 años
Gittoes et al ²⁶	126	7,5	93%	93% a los 15 años
Park et al ²⁷	176	5	98%	
Alameda et al ⁶	39	6	97%	
Van den Bergh et al ³⁵	76	7	95% a los 10 años	
Total	973	7,9	93,8%	
RT: radioterapia. *Control: ausencia de crecimiento tumoral.				

Sin embargo, debido a los efectos adversos a largo plazo como son mayor afección de líneas hipofisarias en 50%, atrofia óptica en 1-5%, neoplasias cerebrales en 2% y deterioro neurocognitivo menos de 1%, han reducido su uso siendo solamente considerado en los casos en lo que ya se hayan considerado otras alternativas de tratamiento como son los de primera y segunda línea²⁷. Con el objetivo de minimizar la radiación a tejido sano y administrar de forma mas localizada las dosis de RT, se han logrado nuevas técnicas de radiación como es la radiocirugía (Rc) y la radioterapia estereotáctica fraccionada REF.

En el caso de Rc, esta se puede administrar de diferentes formas:

- a. LINAC: Dosis única por acelerador lineal modificado con dosis de 9-60Gy.
- b. Gammaknife: con Cobalto-60 y guía estereotáctica de 25-30 sesiones de hasta 48-54Gy.
- c. CiberKnife: acelerador lineal de fotones rayos X y mascara esterotáctica que permite hipofraccionamiento en 3-5 sesiones.

Las indicaciones de Rc en cualquiera de sus modalidades son las siguientes:

1. Tumores menores de 2-3cm.
2. Tratamiento de rescate tras RCF.
3. Tumor intraselar con riesgo o rechazo quirúrgico.
4. Crecimiento de restos tumores.
5. Restos de mas de 1cm alejados de a vía óptica al menos 3-5mm.
6. Invasión tumoral al seno cavernoso no extirpable.

En el caso de REF, están indicadas en las siguientes condiciones:

1. Resto tumoral >2-3cm.
2. Lesión extensa supraselar o de difícil delimitación.
3. Crecimiento de restos tumores.
4. Resto toral cerca a la vía óptica.

El objetivo de REF en el tratamiento de Acr es reducir la sobreproducción de hormonas y controlar el crecimiento tumoral mientras se conserva el tejido cerebral normal y se minimizan los efectos adversos en los casos en que no se logró remisión con cirugía ni tratamiento médico. En este sentido, según las investigaciones de Christopher et al²², esta nueva modalidad de RT inducen la remisión endocrinológica en el 17-82% y control efectivo del crecimiento tumoral en el 97%. Además, la tasa general de efectos adversos es notablemente baja entre las series de nuestro análisis²⁷.

Syed et al, en un reporte por de 12 pacientes con acromegalia que fueron tratados con REF con acelerador lineal en quienes no se logró una remisión bioquímica con cirugía y/o tratamiento médico, se hizo un seguimiento promedio de 28.5 meses. En este estudio se pudo comprobar que el tumor disminuyó de tamaño un 40%, la mediana de disminución de GH fue de 4.1 a 1.3 µg/L ($p = 0.03$) y la mediana de disminución de IGF1 fue más

de un 50% de 545.5 µg/L a 260.5 µg/L ($p = 0.002$). Cuatro pacientes alcanzaron niveles normales, mientras que otros 2 pacientes alcanzaron casi niveles normales de IGF1⁶.

Los criterios que definen "remisión" y "curación" se han vuelto más estrictos con el tiempo. Los estudios anteriores que evaluaban solo los niveles séricos de GH ahora se consideran totalmente inadecuados. Jiun-Lin et al²⁴, realizaron una revisión retrospectiva del resultado a largo plazo de la radiocirugía estereotáctica con acelerador lineal (LINAC) para pacientes con acromegalia desde la perspectiva de la remisión bioquímica y factores asociados. En este se evaluaron 22 pacientes con tumor hipofisario funcional residual o recurrente secretor (GH) entre 1994-2004 que recibieron REF LINAC y se les dio seguimiento durante al menos 3 años. El tumor residual o recurrente se definió como un nivel elevado persistente de GH o factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) y tumor confirmado por imagen después de un tratamiento quirúrgico previo. La remisión bioquímica se definió como GH en ayunas inferior a 2,5 ng/ml con IGF-1 normal ajustado por edad y sexo en un período de seguimiento medio fue de 94,7 meses. El control bioquímico se logró en 68,2% y la remisión se logró en un 53 meses. Se pudo concluir que la GH inicial al diagnóstico y la GH pre-REF se correlacionaron con el control bioquímico ($p < 0,005$ y $p < 0,0001$, respectivamente). Por lo que, la radiocirugía LINAC también proporciona un resultado satisfactorio con efecto máximo durante los primeros 2 años y se estabiliza después de 7,5 años.

Con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de REF para pacientes con acromegalia, Chen Chia et al²⁵, realizaron un estudio retrospectivo de pacientes tratados con REF en la Universidad de Virginia entre 1989 y 2012, con una mediana de seguimiento de 61,5 meses. Se evaluaron un total de 136 pacientes, el 65,4% de los pacientes logró la remisión. El tiempo medio hasta la remisión fue de 27,5 meses. Las tasas de remisión según el periodo postradiación fueron de a los 2, 4, 6 y 8 años después de la radiocirugía fueron 31.7, 64.5, 73.4 y 82.6%, respectivamente. Los factores pronósticos favorables para la remisión incluyeron una dosis de radiación máxima más alta y un nivel inicial de IGF-1 más bajo. Se produjo una nueva deficiencia de la hormona pituitaria en 43 pacientes (31,6%); dos pacientes (1,5%) desarrollaron panhipopituitarismo. Otras complicaciones incluyeron un efecto adverso de la radiación en un paciente, deterioro visual en cuatro y nueva parálisis del nervio motor ocular común en uno. En conclusión, la REF proporciona una tasa razonable de remisión endocrina en pacientes significativa y una tasa baja de efectos adversos.

La REF con bisturí de rayos gamma (GK) es una opción terapéutica atractiva después del fracaso de la extirpación microquirúrgica. Con esta igualmente se pretende conseguir la detención de la proliferación celular y la hipersecreción hormonal utilizando una única dosis alta y precisa de radiación ionizante, respetando las estructuras circundantes. La eficacia a largo plazo y la toxicidad de GK en la acromegalia se conocen solo parcialmente²⁴. En este sentido, un estudio prospectivo realizado en 30 pacientes con Acr (14 mujeres y 16 hombres) ingresaron a tratamiento con GK, la mayoría fueron fracasos quirúrgicos, mientras que en 3 GK fue el tratamiento primario. Todos los pacientes fueron tratados con múltiples isocentros (media, 8; rango, 3-11). La isodosis al 50% se utilizó en 27 pacientes (90%). La dosis media fue de 20Gy (rango, 15-35) y la dosis para las vías visuales fue siempre menor de 8Gy. Después de una mediana de seguimiento de 46 meses, el IGF-I disminuyó de 805µg/L a 460µg/L, los niveles medios de GH disminuyeron de 10µg/L a 2.9µg/L. La tasa de niveles hormonales persistentemente patológicos era todavía del 70% a los 5 años según el análisis de Kaplan-Meier. La contracción del tumor fue del 79% a los 4 años. En ningún caso se observó un mayor crecimiento y solo 1 paciente se quejó de efectos secundarios. Por lo que se pudo concluir que la REF GK es una herramienta coadyuvante válida en el manejo de la acromegalia que controla la hipersecreción de GH/IGF-I y el crecimiento tumoral, con reducción del adenoma y sin recurrencia de la enfermedad en el período de observación considerado y con baja toxicidad aguda y crónica²⁶.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Acr es una enfermedad poco común, con abundantes comorbilidades que deterioran la calidad de vida y limitan la supervivencia. A pesar del conocimiento de la enfermedad la Acr sigue siendo una enfermedad sub diagnosticada. Es bien conocido que la cirugía es el tratamiento de 1era linea. Sin embargo en pacientes que no logran remisión o en aquellos que esta contraindicada y requieren de manejo de la enfermedad, la RT es una opción factible para estos casos. En las últimas décadas la RT ha logrado mejoras en sus técnicas siendo la REF la que ofrece mejores beneficios en cuanto a remisión bioquímica y estructural e implica menor riesgo de efectos adversos como hipopituitarismo, daño vial o vasculopatía cerebral. Basado en lo anterior y que son escasos los reportes del efecto de REF en el tratamiento de Acr, planteamos la siguiente pregunta de investigación.

3.1 Pregunta de investigación:

¿Cuál es la modalidad de RT mas efectiva para lograr remisión en los adenomas hipofisarios productores de GH?

4. JUSTIFICACIÓN

La Acr es una enfermedad crónica multisistémica, la cual suele ser infra diagnosticada al no tener datos epidemiológicos oficiales, por lo cual se podría subestimar su prevalencia. Sin embargo al tener una morbilidad elevada y una mortalidad 1.5 a 3 veces mayor que la población de misma edad y sexo, es de interés científico establecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento acertado.

El tratamiento de primera elección es quirúrgico y de segunda línea los análogos de somatostatina. Una mínima proporción de pacientes requiere tratamiento con radiocirugía de primera opción, sin embargo, según los estudios realizados en este aspecto, escasos son los reportes en cuanto a cual es la modalidad más efectiva para lograr remisión en estos pacientes en nuestra población.

Por lo tanto, con los resultados obtenidos de esta investigación se podría obtener un esquema de selección de pacientes que pudieran ser candidatos a radiocirugía o radioterapia esterotáctica fraccionada para lograr la remisión de la enfermedad, con el fin de mejorar la calidad de vida y reducir la morbi-mortalidad.

5. HIPÓTESIS

La RT es un tratamiento efectivo en el caso de pacientes con Acr que no lograron remisión con cirugía y lograron control bioquímico y estructural a largo plazo con menos riesgos de efectos adversos.

6. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Establecer cuál es la modalidad de RT más efectiva, sea radiocirugía o radioterapia estereotáctica en dosis única o fraccionada para lograr remisión en pacientes con acromegalia.

Objetivos específicos:

- Comprobar que modalidad y a qué dosis se puede lograr remisión en acromegalia.
- Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con acromegalia previa dosis de radiocirugía.
- Valorar el control bioquímico y local de los tumores hipofisarios productores de GH con RT.
- Examinar el comportamiento de hormonas hipofisarias posterior al tratamiento con radiocirugía y radioterapia estereotáctica fraccionada en acromegalia.
- Determinar los factores predictores de remisión en pacientes con acromegalia posterior a la radiocirugía.
- Comparar dosis única de radiocirugía versus dosis fraccionada para conseguir la remisión en acromegalia.

7. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

7. 1 Diseño y tipo de estudio.

Se trata de un estudio observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo.

7.2 Población de estudio.

Todos los pacientes con acromegalia en seguimiento por el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, mediante revisión de expedientes clínicos entre los años 2004-2015.

7.3 Universo de trabajo

Los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnósticos de acromegalia en seguimiento en el servicio de Endocrinología del el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, mediante revisión de expedientes clínicos entre los años 2004-2015 y que cumplan con los criterios de inclusión.

7.4 Tiempo de ejecución.

Del 1 de marzo al 30 de junio del 2021.

7.5 Esquema de selección.

7.5.1 Definición del grupo control.

No requiere grupo control.

7.5.2 Definición del grupo a intervenir.

No se realizará intervención.

7.5.3 Criterios de inclusión.

- Expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de acromegalia.
- Sometidos a resección tumoral entre los años 2004-2015.
- Que cuenten con estudios complementarios pre y post quirúrgicos.
- Cualquier género.
- Edad mayor a 18 años.

7.5.4 Criterios de exclusión.

- Pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico (resección transesfenoidal o transcraneal) y tratados con radioterapia convencional o estereotática fraccionada que no estén en seguimiento en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, mediante revisión de expedientes clínicos entre los años 2004-2015.

7.5.5 Criterios de eliminación.

- Expedientes clínicos de pacientes con información incompleta o inconclusa.

7.6 Tipo de muestreo.

7.6.1 Muestreo probabilístico.

No corresponde a la metodología del estudio.

7.6.2 Muestreo no probabilístico.

Se realizará muestreo no probabilístico consecutivo.

7.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

El muestreo es por conveniencia. La muestra serán todos los expedientes de los pacientes que hayan sido sometidos a resección transesfenoidal o transcraneal y tratados con radioterapia convencional o estereotática registrados en la base de datos del Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, mediante revisión de expedientes clínicos entre los años 2004-2015. y que cumplan con los criterios de inclusión.

7.8 Descripción operacional de las variables.

Edad

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio.

Definición operacional: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: años.

Género

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo.

Definición operacional: se considera femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente, obtenido mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: masculino/femenino.

Diagnóstico preoperatorio

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: Acromegalia: resulta de la hipersecreción de GH causado por un adenoma hipofisario.

Definición operacional: diagnósticos de acromegalia, obtenidos mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: Acromegalia si/no.

Acromegalia

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: entidad clínica caracterizada por presencia de hipersecreción de GH y niveles elevados de IGF-1, antes y después de resección transesfenoidal o transcraneal de adenoma hipofisario.

Definición operacional: niveles de GH e IGF-1 al 4to día postoperatorio, obtenido mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: presente o ausente.

Tiempo de evolución de Acromegalia

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de Acr hasta la cirugía.

Definición operacional: es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de Acr hasta la cirugía, obtenido mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: años.

Tipo de cirugía

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual:

*Transesfenoidal: es la extirpación de un microadenoma hipofisario (<1cm).

*Transcraneal: consiste en la extirpación de macroadenoma hipofisario (>1cm).

Definición operacional: intervenciones de resección transesfenoidal / transcraneal de adenoma hipofisario.

Nivel de medición: resección transesfenoidal / transcraneal de adenoma hipofisario.

Tipo de radioterapia

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual:

*Convencional: administrada por fotones de rayos X con acelerador lineal.

*Esterotáctica: dosis única o múltiples en modalidades de LINAC.

Definición operacional: RT convencional o estereotáctica de adenoma hipofisario.

Nivel de medición: Gy y sesiones.

Curva de supresión de GH

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: es la medida de la curva de supresión con 75 gramos de glucosa via oral con medición del nadir de GH.

Definición operacional: niveles séricos de GH post carga de glucosa a los 3 meses del postquirúrgicos, obtenidos mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: ng/mL.

Hormona de crecimiento sérica

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: es la medida de la concentración de hormona crecimiento en sangre.

Definición operacional: niveles séricos de parathormona pre y postquirúrgicos, obtenidos mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: ng/ml.

Factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1)

Tipo de variable: cuantitativa continua.

Definición conceptual: es la medida de la concentración de IGF-1 en sangre.

Definición operacional: niveles séricos de IGF-1 pre y postquirúrgicos según edad y sexo, obtenidos mediante revisión del expediente.

Nivel de medición: ng/ml.

Hipotiroidismo

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: presencia de deficiencia de hormona tiroidea.

Definición operacional: resultado de valores séricos de hormonas tiroidea.

Nivel de medición: presente si o no.

Hipocortisolismo

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: presencia de deficiencia de cortisol.

Definición operacional: resultado de valores séricos de cortisol.

Nivel de medición: presente si o no.

Hipogonadismo

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: presencia de deficiencia de hormonas sexuales.

Definición operacional: resultado de valores séricos de hormonas sexuales.

Nivel de medición: presente si o no.

Hipopituitarismo

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: presencia de deficiencia de 2 o más hormonas hipofisarias.

Definición operacional: resultado de valores séricos de hormonas hipofisarias.

Nivel de medición: presente si o no.

Criterio de remisión

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: presencia de GH en CSG nadir $< 0.5\text{ng/mL}$ e IGF-1 index pre radioterapia.

Definición operacional: resultado de muestra sérica de GH e IGF-1.

Nivel de medición: remisión si o no.

Control bioquímico

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: presencia de niveles de GH basal $< 1\text{ng/mL}$ e IGF-1 normal para edad y sexo.

Definición operacional: resultado de marcadores séricos de CSG de GH e IGF-1.

Nivel de medición: Control si o no

Discordante

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: presencia de CSG de GH $>0.5\text{ng/mL}$ o de IGF-1 elevado para edad y sexo a los 3 meses del postquirúrgico.

Definición operacional: resultado muestras séricas de CSG de GH e IGF-1.

Nivel de medición: Discordante si o no

Descontrol bioquímico.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: presencia de CSG de GH $>0.5\text{ng/mL}$ e IGF-1 elevado para edad y sexo.

Definición operacional: resultado de muestras séricas de CSG de GH e IGF-1.

Nivel de medición: No remisión si o no

7.9 Técnicas y procedimientos a emplear.

Se revisará la base de datos de pacientes del Servicio de Endocrinología con diagnósticos de Acromegalia. Posteriormente se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Registro de datos en base de datos, análisis estadístico de los mismos. La información obtenida será registrada en una base de datos elaborada en Microsoft Excel.

7.10 Procesamiento y análisis estadístico.

Se obtendrá la información en una base de datos que serán capturadas en equipo de cómputo para el análisis estadístico. Se realizará el análisis estadístico con el programa SPSS en su versión más actualizada. Para analizar las variables demográficas se clasificarán los pacientes de acuerdo a los resultados de cirugía en tres grupos según cumplan: criterios de remisión, discordantes y no remisión. Se realizará estadística descriptiva como son media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal; mediana y rangos intercuartiles para variables ordinales y cuantitativas con distribución no gaussiana; y en frecuencias y proporciones para variables cualitativas categóricas.

Para la comparación de los grupos respecto a las variables cuantitativas se utilizará la prueba de T de Student para muestras independientes en caso de que tengan distribución normal, de lo contrario se analizarán con la prueba U de Mann-Whitney. Para variables categóricas se usará la prueba de chi cuadrada o Test de Fisher. Se tomarán como diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0.05$ e intervalo de confianza al 95%.

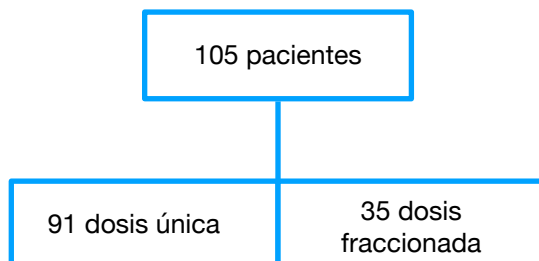
8. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki (Helsinki Finlandia 1964 última enmienda en la 52 Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013).

7. RESULTADOS

Se recolectaron datos de 105 pacientes con diagnóstico de Acr que recibieron tratamiento con RT en modalidades de radiocirugía (Rc) y radioterapia esterotactica fraccionada (REF) del 2004-2015. Las características generales de la población estudiada se describen en la tabla 1.



Del total de pacientes de dosis única 91/105, el 58% fueron mujeres con una edad promedio de 37 años (rango 24-52 años). Como tratamiento inicial quirúrgico el abordaje mas utilizado fue el abordaje transesfenoidal (TSE) microscópica en 78 pacientes seguido de TSE endoscópico con 11 pacientes (tabla I).

Tabla I. Características basales de los pacientes que recibieron dosis única

Variables	n=105
Sexo (No y %)^a	
Femenino	61 (58.10)
Masculino	44 (41.90)
Edad (años)^b	37 (16-60)
Tipo de cirugía (No y %)^a	
TSE microscópica	78 (84.78)
TSE endoscópica	11 (11.96)
TC	3 (3.26)
Mixto	0 (0)
Total	92 (100)
RC (No y %)^a	
Secundaria	91 (86.67)
Primaria	0 (0)
Convencional	14 (13.33)
Total	105 (100)

Alteración de líneas hipofisarias (%)^b**Hipotiroidismo****Hipocortisolismo** 24-44**Hipogonadismo** 11-51.35**Hipopituitarismo** 25-47.37**Afección de campos visuales** 15.69

^a Los valores son presentados en frecuencia y porcentajes. ^b Los valores son presentados como mediana y rango intercuartilar.

Se les dió Rc a los pacientes con persistencia de enfermedad activa posterior a tratamiento quirúrgico inicial.

Se obtuvo información basal de 44 pacientes, donde 43 presentaron valores de supresión GH posterior CSG mayores de 1ng/ml para un 97.73% e IGF-1 index mayor de 1.2 en 23 pacientes para un 92%. Durante el seguimiento, en el primer año 4 pacientes correspondientes al 9.3% alcanzaron criterio de remisión. En el 2do año 7/39 correspondientes al 17.95% lograron. Se evidenció un mayor impacto a los 5 años donde de 8/19 lograron remisión correspondiendo al 42.11%.

En cuanto al comportamiento de los demás ejes hipofisarios, inicialmente se obtuvo información de 31 pacientes de los cuales 29 presentaron hipopituitarismo (93.55%) y en el seguimiento a los 6 meses, 6 de 51 presentaron hipopituitarismo posterior a la RT. Esto se vió acentuado a los 4 años donde 13 de 26 pacientes (50%) desarrollaron hipopituitarismo.

En cuanto a tirotripo se evaluaron 60/91 pacientes de los cuales 16 (26.67%) presentaron hipotiroidismo de forma inicial y 44 (73.33%) no. En el seguimiento a 6 meses de estos 44 pacientes, 4 desarrollaron hipotiroidismo de novo posterior a la RT. Esta tendencia fue más marcada a los 3 y 4 años posteriores a la RT donde 10 de 34 y 9 de 31 pacientes respectivamente desarrollaron hipotiroidismo. Esto se presento de forma mas significativa a los 5 años postradiación donde 11 de 25 pacientes (44%) presentaron la deficiencia del tirotripo.

De igual forma se analizó el corticotropo donde de forma inicial evaluaron 51/58 sujetos no presentaron hipocortisolismo de forma inicial y 7/58 si. A los 6 meses de RT, 6/51 (11.76%) que se encontraban con valores normales desarrollaron la deficiencia. Esta misma tendencia que se pudo evidenciar en el estudio a largo plazo donde el mayor impacto ocurrió a los 3 años con un 51.35% que si desarrollo hipocortisolismo de forma tardía.

Por último en cuanto a gonadotropo, se evaluaron 32/55 no presentaron de forma inicial hipogonadismo de forma inicial y 23/55 si (poner porcentaje). En la evaluación a los 6 meses, 8/32 correspondientes al 25% desarrollaron deficiencia del gonadotropo. Esta tendencia se mantuvo siendo de mayor relevancia a los 4 años donde, de un total de 19 pacientes en seguimiento sin hipogonadismo, 9 (47.37%) lo desarrolló a largo plazo.

En cuanto a la afección de campos visuales, se obtuvo información de 51 sujetos de los cuales 8 presentaron alteración de campo visual y 43 se encontraban sin compromiso. En el seguimiento a los 6 meses, 8/43 pacientes correspondiente al 15.69% presentaron deterioro visual mientras 7/43 de estos (13.73%) presentaron mejoría y 36/43 restantes (70.59%) permanecieron sin cambios. En el seguimiento hasta los 6 años ninguno presentó deterioro ni mejoría visual posterior a RT a largo plazo.

De los pacientes sometidos a RTEF, 31 de segunda línea y 5 de primera línea. Del total de pacientes (N=35) el 65.71% fueron mujeres con una edad promedio de 36.9 años. De los 30 pacientes sometidos RTEF de 2da línea, 20 fueron mujeres (86.96%). Nuevamente el procedimiento quirúrgico inicial más prevalente fue abordaje TSE microscópico con un 83.33% seguido del TNE endoscópico en 33.33%.

Se evaluaron los pacientes con persistencia de enfermedad activa posterior a tratamiento quirúrgico inicial tomando en cuenta los campos visuales y las líneas hipofisarias para valorar respuesta igualmente al grupo anterior y se consideraron mismos criterios por CSG e IGF-1 índice para ser evaluados de forma basal, a los 6 meses y anual hasta los 6 años. En el seguimiento a los 6 meses, 10/12 pacientes persistieron con enfermedad activa por CSG y 6/7 correspondiente al 85.71% por IGF-1 índice. Esta tendencia se mantuvo al año donde de 10/12 presentaron persistencia de enfermedad activa por CSG, teniendo mismo patrón a los 4, 5 y 6 años donde el 100% de los pacientes estudiados presentaron persistencia de la enfermedad por CSG y por IGF-1 índice (tabla II).

Tabla II. Características basales de los pacientes que recibieron dosis

Variables	n=35
Sexo (No y %)^a	
Femenino	23 (65.71)
Masculino	12 (34.29)
Edad (años)^b	37 (15-59)
Tipo de cirugía (No y %)^a	
TSE microscópica	19 (65.52)
TSE endoscópica	3 (10.34)
TC	6 (20.69)
Mixto	5 (3.45)
Total	29 (100)
RTEF (No y %)^a	
Secundaria	30 (85.71)
Primaria	5 (14.29)
Total	35 (100)
Alteración de líneas hipofisarias (%)^b	
Hipotiroidismo	
Hipocortisolismo	30-77
Hipogonadismo	41.18
Hipopituitarismo	33.0
Afección de campos visuales	23.81

^a Los valores son presentados en frecuencia y porcentajes. ^b Los valores son presentados como mediana y rango intercuartilar.

En cuanto a demás líneas hipofisarias, se obtuvo información de 7 pacientes de los cuales 3 presentaron hipopituitarismo de forma basal y de los 4 que no presentaron deficiencia. En el seguimiento a los 6 meses, 3/4 correspondiente al 75% desarrollaron hipopituitarismo. Se obtuvo información de seguimiento a los 3 y 4 años donde de un total de 3 pacientes de los cuales ninguno desarrolló deficiencia a largo plazo.

En cuanto a tirotripo se evaluaron 22 pacientes de los cuales 9 (40.91%) presentaron hipotiroidismo de forma inicial y 13 (59.09%) no. En el seguimiento a 6 meses de estos 13 pacientes, 1 desarrolló hipotiroidismo de novo posterior a la RT con un ligero aumento al año donde de esta 13 pacientes, 4 (30.77%) desarrollaron hipotiroidismo. Esta

tendencia se mantuvo a los 3 y 4 años posteriores a la RT donde 4/17 y 3 de 8 pacientes respectivamente desarrollaron hipotiroidismo. Por lo que en términos generales, del 30-42.86% de todos los pacientes que no presentaron de forma inicial hipotiroidismo, lo desarrollaron a largo plazo.

De igual forma se analizó el corticotropo donde de forma inicial evaluaron 22 sujetos de los cuales 17 no presentaron hipocortisolismo de forma inicial. A los 6 meses de RT, de estos 17 pacientes, 4 desarrollaron hipocortisolismo de novo (23.53%). Esta misma tendencia que se pudo evidenciar en el estudio a largo plazo donde el mayor impacto ocurrió a los 2 años con un 41.18% que si desarrollo hipocortisolismo de forma tardía.

Por último en cuanto a líneas hipofisarias, valorando el gonadotropo se obtuvo información de 21 sujetos de los cuales 8 no presentaron de forma inicial hipogonadismo. En la evaluación al os 6 meses, 3 de estos correspondientes al 37.5% desarrollaron deficiencia del gonadotropo. Posteriormente, de 12 pacientes estudiados donde solo 5 no habían presentado de forma inicial hipogonadismo, al año 2 (40%) desarrolló la deficiencia sin embargo a los 3, 4, 5 y 6 años se mantuvo un porcentaje cercano al 33% que si desarrollaron la deficiencia a largo plazo.

Por último, en cuanto a la afección de campos visuales, se obtuvo información de 21/30 sujetos de los cuales 9 presentaron alteración de campo visual y 12 se encontraban sin compromiso. En el seguimiento a los 6 meses, 5/21 pacientes correspondiente al 23.81% presentaron deterioro visual mientras 2/21 (9.52%) presentaron mejoría y 14/21 restantes (66.67%) permanecieron sin cambios. En el seguimiento hasta los 5 años ninguno presentó deterioro ni mejoría visual posterior a RTEF a largo plazo. Las comparaciones entre ambos grupos se desglosan en la tabla III.

Tabla III. Resultados después de radioterapia en el manejo de acromegalia

N (pacientes)	Mediana de edad (años)	Seguimiento (meses)	Valor de GH nadir /IGF-1 pre RT (rango)	Dosis de RT
RC	37 (16-60)	57	5.63ng/mL (0.10-39.8)	22Gy (16.6-32.52)
RTEF	37 (15-59)	43		

^a Los valores son presentados en frecuencia y porcentajes. ^b Los valores son presentados como mediana y rango intercuartilar.

8. DISCUSIÓN

Se El RT se utiliza cada vez más como tratamiento adyuvantes y también proporciona una opción atractiva como tratamiento definitivo para pacientes que no son candidatos a cirugía y/o tienen un control bioquímico deficiente o en aquellos pacientes con datos de efecto de masa en caso de que ADH refractario al tratamiento farmacológico.

Sin embargo, debido a los efectos adversos a largo plazo como son la afección de líneas hipofisarias en 50% y afección visual 15%, han reducido su uso siendo solamente considerado en los casos en lo que ya se hayan considerado otras alternativas de tratamiento como son los de primera y segunda línea^{9,10}. Con el objetivo de minimizar la radiación a tejido sano y administrar de forma mas localizada las dosis de RT, se han logrado nuevas técnicas de radiación como es la radiocirugía (Rc) y la radioterapia estereotáctica fraccionada (RTEF)^{9,10,11}.

En el caso de Rc, esta se puede administrar de diferentes formas:

a. LINAC: Dosis única por acelerador lineal modificado con dosis de 9-60Gy^{9,24}.

Múltiples ensayos han informado sobre el control bioquímico y los resultados de toxicidad a largo plazo con seguimiento variable. Este estudio tuvo como objetivo el impacto de las modalidades de Rc con LINAC y RTEF para la remisión de la enfermedad, así como la afección de las demás líneas hipofisarias y la afección del campo visual.

Esto se valoró en un seguimiento de 5 años donde se logró una tasa de remisión bioquímica 42-100% en los grupos de Rc y RTEF respectivamente.

En cuanto a afección de líneas hipofisarias Jiun-Lin et al²⁴, evaluaron 22 pacientes que presentaban un tumor hipofisario funcional residual o recurrente secretor (GH) entre 1994-2004 que recibieron LINAC y se les dio seguimiento durante al menos 3 años. El tumor residual o recurrente se definió como un nivel elevado persistente de GH o IGF-1 y un tumor confirmado por imagen después de un tratamiento quirúrgico previo. La remisión bioquímica se definió como GH en ayunas inferior a 2,5ng/ml con IGF-1 normal ajustado por edad y sexo. El control bioquímico se logró en 15 pacientes (68,2%) durante el período de seguimiento. El déficit hormonal global post-RT persistió en cinco pacientes (22,7%).

Igualmente en nuestro estudio las tasas de remisión bioquímica logradas fueron de 42% al final del estudio tomando como criterio la CSG GH $<1\text{ng/mL}$ e IGF-1 $\text{índice} <1.2$. Así mismo, Cheng-Chia et al²³, en su estudio valorando criterios de remisión a 6 años estudiaron 176 pacientes de los cuales en base a criterios de GH e IGF—1 índice lograron tasas de remisión de 76% a 6 años, esto relacionado con el momento mas temprano de realizada la de RT. Esto también se pudo evidenciar en el estudio realizado por Sigh et al, donde la mejora en las tasas de normalización de IGF-1 a lo largo del tiempo del 23-42% a 5-10 años después de la RTEF hasta 45-50 Gy en 25-28 fracciones. Además, los beneficios en los efectos posteriores en los sistemas de órganos afectados y en la calidad de vida en general²⁷.

Yang et al²², en su estudio evaluando 970 pacientes con ACr donde se obtuvo una tasa global de control de la enfermedad fue de aproximadamente el 48% después de la Rc y se concluyó que con el avance de la planificación RTEF la precisión puede seguir mejorando en el tratamiento.

Por otro lado, en cuanto a las deficiencias de las distintas líneas hipofisarias, en nuestro estudio se pudo valorar una mayor incidencia de hipopituitarismo global en 50% con Rc sin embargo con RTEF ninguno posterior a los 3 años presento hipopituitarismo de novo. gualmente en la literatura²⁷, se observaron tasas más bajas de hipopituitarismo después de RTEF con un 32% en comparación con Rc 51%, aunque no cumplió significación estadística ($p = 0,05$).

Valorando la alteración de ejes hipofisario por separado, del tirotrópo con Rc vs RTEF de un 44% a 42.86%. En cuanto a corticotropo de igual forma la Rc tuvo 52.35% vs RTEF con 41.8% al final del estudio. Por último, en gonadotropo con Rc la tasa I final del estudio fue de 47.37% vs RTEF con 33. Knappe et al, tirotrópico o adenocorticotrópico después de SRS en comparación con RT (HR 0,54 (IC del 95%: 0,3-1,00); $p = 0,049$)²⁵. Jezkova et al²⁷, también han observado en su cohorte de pacientes que no se observaron deficiencias de hormonas sexuales o tiroideas si la dosis media de la hipófisis era inferior a 15Gy y ninguna deficiencia de cortisol.

Finalmente valorando las alteraciones de campo visual, igual que como se encontró una toxicidad a largo plazo, ninguno de los dos (Rc y RTEF) presento deterioro visual

de novo (Tabla III). Esto es concordante con el estudio hecho por Sigh et al encontró que la toxicidad visual estaba asociada con el aumento de la dosis de prescripción de margen, con tasas de incidencia con dosis de prescripción de margen de 20, 25, 30 y 35 Gy estimadas en aproximadamente 1,2-7,4%, respectivamente^{25,27}.

9. CONCLUSIÓN

REFT dio como resultado una mejora gradual de las tasas de remisión bioquímica y control local con el tiempo a 5 años después. Se justifican más estudios que examinen el uso de RTEF para el tratamiento de pacientes con ACr, ya sea después de una resección fallida o como tratamiento primario, en particular dado que las tasas de remisión de la enfermedad son alentadoras y mejoradas a lo largo del tiempo con un seguimiento más prolongado.

10. LIMITACIONES

Algunas limitaciones de este estudio se deben tener en cuenta. En primera instancia, se deben tener en consideración las limitaciones propias de un estudio observacional y retrospectivo. Desafortunadamente, no se pudieron analizar a todos los pacientes postoperados de acromegalia del tiempo establecido en el estudio por no contar con seguimiento en el servicio de Endocrinología. Se requieren ensayos prospectivos con una muestra más grande y un mayor seguimiento de las comorbilidades para confirmar nuestros hallazgos.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rojas, D. Management of pituitary tumors. Rev. Med. clinic. Condes. 2017;1:409-419.
2. Ezzat S, Asa S, Couldwell W et al. The prevalence of pituitary adenomas. American cancer society. 2004;101(3):613-619.
3. Niveiro M, Aranda F, Peiró G. Patología de los adenomas hipofisarios. Revista española de patología. 2003;36(4):357-372.
4. Castaño L, Martínez I, Portillo N. Adenomas hipofisarios: impacto clínico de los hallazgos moleculares. Revista española de endocrinología pediatria. 2017;8(10):35-45.
5. Imran S, Fleetwood I, O'Connell C et al. Outcome of stereotactic radiotherapy for patients with uncontrolled acromegaly. Journal Canadien of science neurology. 2009;36(1):468-474.
6. Cordido F, García J, Marazueta M et al. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento en acromegalia. 2013;60(8):457e1-e15.
7. Lorenzo M, Peino R. Etiología y patogenia de la acromegalia. EndocrinolNutr. 2005;52(Suple3):7-10.
8. Feelders R, Hofland L. Medical Therapy of Acromegaly. Efficacy and Safety of Somatostatin Analogues. Drugs 2009; 69(16): 2207-2226.
9. Arellano s, Aguilar P, Domínguez B. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: recomendaciones para su diagnostico, tratamiento y seguimiento. Revista de Endocrinología y Nutrición 2007;Vol. 15(3):s7-s16.
10. Acevedo K, Aguilar P, Arrellano S. Primer reporte del registro nacional de acromegalia: programa Epiacro. Revista Endocrinologia y nutrición2010;(18):176-180.

11. Maione L, Brue T. Changes in the management and comorbidities of acromegaly over three decades: the french acromegaly registry. *European Journal of Endocrinol* 2017;(176):645-655.
12. Tolis G, Angelopoulous N. Medical Treatment of Acromegaly: Comorbidities and Their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2006;(83): 249-257.
13. Kasuki L, Silva P, Baranski E. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *ArchEndocrinolMetab*. 2019;64(6):630-637.
14. Balderrama A, Radioterapia estereotáctica faccionada en acromegalia. Master's thesis, México:Universidad Autónoma Nacional de México; 2012. pp1-25.
15. Jahangiri A, Wagner J, WonHan S et al. Morbidity of repeat transsphenoidal surgery assessed in mor than 1000 operations. *Journal of neurosurgery*. 2014;121(1):67-74.
16. Aydin S, Ozoner B, Sahin S et al. A follow-up study on outcomes of endoscopic transsphenoidal approach for acromegaly. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2020;198(2):1-8.
17. Carmichael J, Broder M, Cherepanov D et al. The association between biochemical control and cardiovascular risk in acromegaly. *BMC Endocrine disorders*. 2017;17(15):1-6.
18. Ezzat S. Pharmacological approach to the treatment of acromegaly. *Neurosurgery Focus*. 2004;16(4):1-4.
19. Yang I, Won K, De Salles A et al. A systematic analysis of disease control in acromegaly treated with radiosurgery. *Neurosurgery Focus*. 2010;29(4):1-6.
20. Gadelha M, Kasuki L et al. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocrine Reviews*. 2018;40(2):268-332.

21. Stapleton C, Liu C et al. The role of stereotactic radio surgery. In the multimodal management of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*. 2010;29(4):1-9.
22. Lee C, Lee M et al. Stereotactic radio surgery for acromegaly: outcomes by adenoma subtype. *Pituitary*. 2015;18(1):326-334.
23. Yan J, Chang C et al. Long-term follow-up of patients with surgical intractable acromegaly after linear accelerator radiosurgery. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2013;112(2):416-420.
24. Lee C, Lee M et al. Stereotactic radio surgery for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):1273-1281.
25. Attanasio R, Epaminonda P et al. Gamma-Knife radio surgery in acromegaly: a 4-year follow-up study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(7):3105-3112.
26. Alameda C, Lahera M et al. Tratamiento de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionales. *Endocrino Nutri*. 2010;57(2):71-81.
27. Singh R, Didwania P et al. Stereotactic radio surgery for acromegaly: an international systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Journal of Neuro-Oncology*. 2020;148(3):401-418.