



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División Estudio de Posgrado

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**Análisis Clínico, Endocrinológico y Radiológico de los
Adenomas de Hipófisis Tratadas con Radiocirugía y
Radioterapia Estereotáctica Conformacional Fraccionada:
Estudio Preliminar.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN CIRUGIA NEUROLOGICA

P R E S E N T A:

DR. RAFAEL MACIEL MORFIN



México, D. F. 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Universidad Nacional Autónoma de México

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ

Subdirector de Enseñanza e Investigación

DR. ANTONIO ZÁRATE MÉNDEZ

Titular del Curso

DR. VICENTE RAMIREZ CASTAÑEDA

Asesor

DR. RAFAEL MACIEL MORFIN

Autor

A DIOS:

Por haberme dado la Fuerza, la Paciencia y Disciplina para poder llegar hasta el final de esta Hermosa Camino de la Medicina de Cuerpos y Almas.

MIS PADRES:

A quienes les debo todo lo que soy, por que sin haberles dado nada ellos me han dado TODO, ejemplo de Unión, Sensibilidad, y Amor.

MI PAPRE: *que es mi máxima admiración y ejemplo en la vida.*

QUIENES YA NO ESTAN:

THOMAS PRICE *Mr. Price, ejemplo de disciplina y dedicación al servicio de Dios.*

JOHN DUGGAN *quien en su silencio y humildad marco mi Vida.*

MAURA DEGOLLADO *Mama Maurita. Sencillez, Fe y Caridad. Mi más profundo cariño y devoción.*

JESÚS FIGUEROA *mi padrino, quien me dio un muy especial cariño*

KAROL WOJTYLA *Juan Pablo II, Ser Humano que marcó la historia, quien dejo una gran huella en mi vida y corazón.*

QUIENES ESTAN:

PADRE MARCIAL MACIEL

Ejemplo de perseverancia y dedicación por el Reino de Cristo, mi más grande admiración y agradecimiento por apoyarme hasta el final.

MI SUEÑO

El Silencio no es olvidar, solo es una manera de extrañar. GRACIAS

MI HERMOSA FAMILIA

Que en un principio no creyeron en mí para esta carrera, pero día con día fueron cambiando hasta llegar a ser para ellos su "DOCTORCITO"

PADRE THOMAS MOILAN

Quien día con día fue labrando en cada uno de nosotros un soldado de Cristo, un hombre preparado y con la vista en el Cielo y los pies en la Tierra.

MARY DUGGAN

She teached me discipline, courage and beautiful English.

DR ANTONIO CARRASCO ROJAS

Quien es para mi un Excelente cirujano, un emprendedor médico, un buen amigo y sobre todo un GRAN SER HUNAMO.

DR. RAMIRO DEL VALLE *Quien fue y es mi ejemplo a seguir, mi maestro y mi amigo que me inspiro el Amor por la Neurocirugía.*

DR. ARMANDO GONZALEZ VAZQUEZ

Don Armando, Gran AMIGO quien siempre tuvo fe en mi, que fue y siempre será el hombro en quien se apoyan todos y cada uno de los residentes de este servicio en sus momentos difíciles. POR TODO GRACIAS.

A MIS MAESTROS QUE DEDICAN TIEMPO Y VIDA A ESTE PROYECTO:

DR. ANTONIO ZARATE MENDEZ, DR. VICENTE RAMIREZ, DR. DANIEL RDZ DIAZ, DRA. CARMEN MOREL, DR. HECTOR RDZ RAMO, DR. JORJE BALTAZAR, DR. CUAHUTEMOC GIL, DRA. SILVIA GARCIA, DR MANUEL HERNANDEZ.

Por su ejemplo, y dedicación a mi preparación.

TERESITA: *quien siempre estuvo al pendiente de nosotros como madre.*

DR. IGNACIO FELIX: *por su gran conocimiento y singular sentido del humor*

DR. ALEJANDRO MENDEZ: *quien nos dio la gran oportunidad de apasionarnos por la Neurocirugía en Paciente traumatizado*

**JOEL MARTINEZ, SERGIO MENDEZ (el eterno trovador),
RICARDO VALDEZ, JOSE LUIS LOPEZ DE NAVA,
HUGO SANCHEZ, ULISES CERVERA, SAMUEL TORRES
ALONSO VALDERRAMA (con su singular sentido de humor),
LAZARO MOREIRA, ALEJANDRO SOSA (por sus ruidos "música")
BERTIN MARTINEZ, JAVIER JUAREZ, SALVADOR GUERRERO
ALEJANDRO MENDEZ (mi querido Primo), LUCINO CASTILLO
Más que compañeros, UNA GRAN FAMILIA.**

TO MY PROFESORS IN WIEN:

**PROF. ENGELBERT KNOSP, PROF. WOLFBERGER (my good
friend Stephan), PROF. FERRAZ, PROF. CHECK, DR. CAMILLO
SHERIFF and all and every one of them.**

*That gave me the opportunity to share with them some Beautiful
time and full of knowledge in the Morning spregum, and in the
Operation Room, OP. FILLEN DANKE*

MY BEUTIFULL EYES PRINCES:

Good friend and companion true my time in Wien, KOCHAM CIĘ

A QUIENES FUERON MIS PRIMEROS MAESTROS

DR. JOSE LUIS CAMARENA Mi padrino en la Neurocirugía

DR. GERARDO GUINTO Maestro de todo mi Respeto y Admiración.

A MIS AMIGOS a quienes en momentos deje a un lado para seguir
esta difícil vocación pero nunca me dejaron solo: Gabriel Alonso,
Carlos Rembis, Guillermo Galván, Pierre Goutenoire, Diana
Castañeda. Con especial cariño Dr. Fernando Garcia Frade.

*Quienes de alguna manera especial estuvieron en mi vida durante
estos años de residencia: Dra. Karina Alfaro, Dra. Alejandra Ocampo,
Dra. Marisol Garcia, Dra. Verónica Nañez, Psic. Laura Taide.*

A todos y cada uno de ellos "GO RAIBH MAITH AGAT" (Irish)

INDICE

I.	RESUMEN	7
II.	ABSTRACT	8
III.	INTRODUCCIÓN	
	III. a ENDOCRINOLOGIA	
	GLANDULA HIPOFISIS	
	Historia de la Anatomía del hipotálamo e hipófisis	9
	Embrilogía de la glándula hipófisis	11
	Anatomía de la glándula hipófisis	12
	Imagen roenterográfica de la hipófisis	14
	Fisiología normal del hipotálamo y la hipófisis	17
	HORMONA DE CRECIMIENTO	
	Fisiología normal de la hormona de crecimiento	25
	Desordenes de la hormona de crecimiento en niño	27
	Deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto	31
	Acromegalia	
	Historia	32
	Epidemiología	33
	Mortalidad	34
	Patogénesis	34
	Oncogénesis	35
	Manifestaciones clínicas	37
	Diagnóstico	41
	Tratamiento	42
	Curación clínica y bioquímica	51
	SÍNDROME Y ENFERMEDAD DE CUSHING	
	Patofisiología	56
	Etiología	57
	Manifestaciones clínicas	57
	Diagnóstico	58
	Tratamiento	60
	PROLACTINA Y PROLACTINOMA	
	Historia	64
	Estructura química	65
	Acción fisiológica	66
	Secreción, regulación e inhibición	69
	Límites de referencia	72
	Prolactinoma	85
	Tratamiento	86

ADENOMA PRODUCTOR DE TIROTROPINA	
Epidemiología	90
Patofisiología	90
Histopatología	90
Manifestaciones clínicas	91
Diagnóstico	91
Tratamiento	92
Criterios de cura y seguimiento	93
III. b RADIOCIRUGIA	
Radiobiología	93
Tipos de radiación	94
Etapas de acción biológica de la radiación	97
Lesiones Radioinducidas	100
Radiosensibilidad	103
5 R´s de la Radioterapia	109
Radiocirugía	
Historia	110
Principios básicos	112
Conformación	114
Tolerancia de estructuras nerviosas	115
Precisión de la dosis	116
Gamma Knife	116
LINAC	120
X-Knife	124
Cyber Knife	124
Tomoterapia	126
Bomba de protones	127
Adenomas de Hipófisis y Radiocirugía	128
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	134
V. RESULTADOS	140
VI. DISCUSIÓN	155
VII. CONCLUSIONES	162
VIII. BIBLIOGRAFÍA	164

I. RESUMEN

ANTECEDENTES: Existe evidencia científica de la disminución en los niveles hormonales, mejoría clínica, y reducción de volumen tumoral en los Adenomas de Hipófisis tratados con radiocirugía (SRS) o radioterapia estereotáctica conformacional fraccionada (SCRT), el propósito de este trabajo es mostrar los resultados preliminares propios.

OBJETIVO: Analizar retrospectiva y prospectivamente, la evolución clínica, endocrinológica y radiológica de los pacientes portadores de adenomas de hipófisis tratados con SRS o SCRT.

METODOS: entre 2000 y 2005, se estudiaron los pacientes del CMN 20 de Noviembre ISSSTE con el diagnóstico de Adenomas de Hipófisis y que fueron tratados con SRS o SCRT que contaran con seguimiento clínico, endocrinológico y radiológico hasta la fecha, se incluyeron solo 14 pacientes. El promedio de edad fue de 41.5 años. Se consideraron si eran no secretores o secretores y según su tipo de hormona, su expansión extraselar, los síntomas principales y su campimetría. Se tomaron en cuenta los efectos adversos al tratamiento, que se presentaron en el intervalo entre el inicio de la SRS o SCRT hasta la fecha. Se consideraron todos los tratamientos previos como cirugías o radioterapia previa de otro tipo.

RESULTADOS: Los tumores fueron: 2 (13%) no secretores, y 12 (87%) secretores, 9 (60%) de Hormona de crecimiento, 3 (20%) de ACTH, y 1 (7%) de Prolactina. La dosis de tratamiento fue de 16 a 20 Gy en SRS y 48 a 50 Gy en 25 a 28 sesiones en SCRT. El porcentaje disminución de hormona de crecimiento fue de 44.88%, de ACTH de 52.80%, cortisol sérico de 31.3 y el urinario de 78.6%

CONCLUSIONES: Consideramos que la SRS y la SCRT son tratamientos aceptable para los adenomas de hipófisis como coadyuvantes a la cirugías o primera opción, o en los casos que el tratamiento quirúrgico y/o medico no lo gran resultados hormonales satisfactorios. Esto es logrando una mejorías clínica, endócrina y radiológica.

PALABRA CLAVE: Adenoma de hipofisis, radiocirugía, radioterapia

II. ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze retrospectively and prospectively, the clinical, endocrinological and radiological evolution of the patients with pituitary adenomas treated with stereotactic radiosurgery (SRS) or stereotactic conformational radiotherapy (SCRT)

METHODS: Between 2000 and 2005, we studied all the patients at the CMN 20 of November ISSSTE with the diagnosis of pituitary adenomas treated with SRS or SCRT, that had clinical, endocrinological and radiological record till today, we included only 14 patients. The average age was of 41.5 years, 9 (64.2%) females and 5 (36.8%) males. We considered if the tumors were non-functional or functional, and which hormone they produce, its extrasellar extension, and their main symptoms. The undesirable effects that have been present from the day of the treatment till today. All the previous treatments were considered, like surgery or previous radiotherapy.

RESULTS: The tumors were: 2 (13%) non functional, and 12 (87%) functional, 9 (60%) patients were GH, 3 (20) patients ACTH, and 1 (7%) Prolactine. The dose of treatment was from 16 to 20 Gy for SRS, and 48 to 50 Gy in 25 to 28 sessions for SCRT. The average decrease in GH secretion was 44.88%, for ACTH 52.8%, serum cortisol 31.3% and urinary cortisol 78.6%.

CONCLUSIONS: We considered that SRS and SCRT are acceptable treatments for pituitary adenomas as single treatment or in conjunction with surgery, in cases where surgery or medical treatment have not been able to reduce hormone levels. This is by improving the clinical, endocrinological conditions and radiological findings.

KEY WORDS: Pituitary adenomas, Radiosurgery, Radiotherapy.

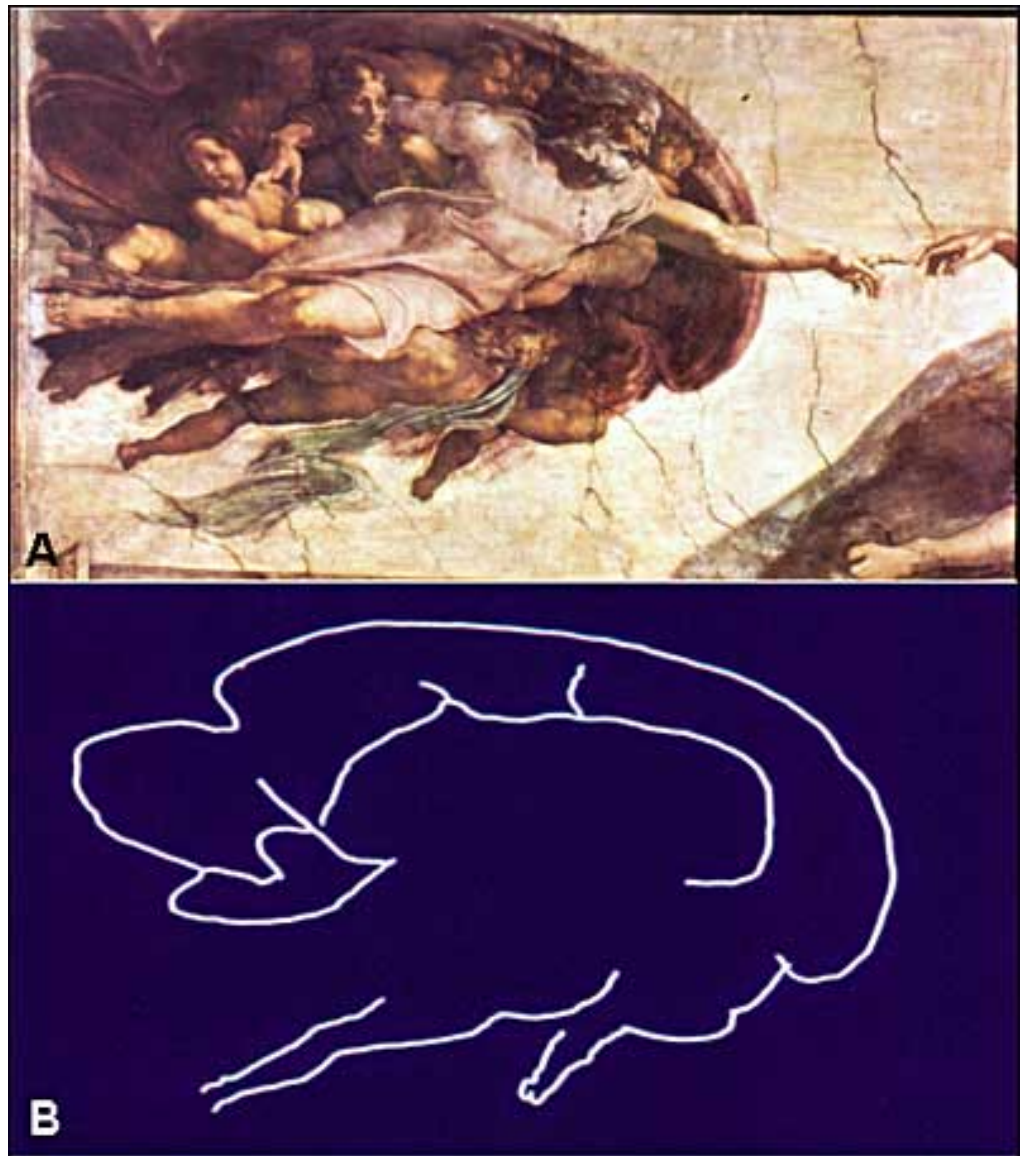
III. INTRODUCCIÓN

III. a GRANDULA HIPÓFISIS

HISTORIA DE LA ANATOMÍA DEL HIPOTÁLAMO Y GLÁNDULA HIPOFISIS

Derivado del griego hipotalamus (hipo=abajo, thalamus=cama) es la porción del diencéfalo que se encuentra por debajo del tálamo en todos los vertebrados. El hipotálamo y la glándula hipofisis ha atraído la curiosidad de artistas desde siglos a tras, desde la primera descripción realizada por Galeno dos siglos después de Cristo. Galeno describe el infundíbulo del hipotálamo y la hipofisis in De Usu Partium como ruta de drenaje y receptáculo respectivamente, para el moco que pasaba de las estructuras ventriculares cerebrales a la nasofaringe, y nombro rete mirabilis a la red capilar que rodea a la hipofisis¹. El concepto Galénico dominó el conocimiento científico del hipotálamo y la hipofisis por aproximadamente 1200 años hasta que en el siglo 14 el anatomista italiano Mondino de Liuzzi, en sus descripciones anatómicas propuso que el tercer ventrículo servía como "integrador" de las funciones del cuerpo. Algunas de estas ideas fueron ampliadas por Andreas Vesalius en el siglo 16 quien publicó la primera descripción anatómica del saco infundibu-hipofisario en la obra De Humani Corporis Fabrica². Atención a la importancia de la región hipotálamo-hipofisaria influyó en los trabajos de algunos de los mas famosos artistas del renacimiento como Leonardo da Vinci y Michelangelo Bounarroti, quien pinto el techo de la capilla Cistina en el Vaticano de Roma y uso la región hipotálamo-hipofisaria como trasfondo en la gran obra de la creación

3



"La creación de Adán", Michelangelo Bounarroti, pintada entre 1508 y 1512. Comparación de una sección sagital del encéfalo sobre la línea media, en el cual se incluye el hipotálamo, hipófisis y el tallo cerebral.

(Toni R., The Human hipotalamus: clinical anatomy of endocrine, autonomic and behavioral responses, J. Endocrinol. Invest 2003; in press)

El término "hipotálamo" se introdujo hasta 1893 por el anatomista suizo Wilhelm His, quien describió la primera subdivisión del hipotálamo como "pars optica hypothalami" que actualmente comprende la región preóptica, tuber cinerium y el infundíbulo. Ramon Cajal en 1894, describió la comunicación entre el hipotálamo y la hipófisis posterior. E. Scharrer en 1928, describió las células glandulares en el hipotálamo del pez y el concepto de "neurosecreción". Popa y Fielding describieron el sistema porta hipotálamo-hipofisiario. 1968 Guillemin y Schally aislaron el primer factor liberador hipotalámico³.

EMBRIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA HIPÓFISIS

Cerca de la mitad de la cuarta semana de vida gestacional (aproximadamente día 24), un divertículo denominado bolsa de Rathke se proyecta dorsalmente del techo del estomodeo (cavidad bucal primitiva) y crece hacia el cerebro. Para la quinta semana, esta bolsa se ha alargado y presentado constricción en la inserción del epitelio bucal, dando un aspecto de pezón. En esta etapa, ha entrado ya en contacto con el infundíbulo, un crecimiento hacia abajo en la porción ventral del diencéfalo (divertículo). El tallo de la bolsa de Rathke pasa entre los centros de condricación de los huesos preesfenoides y basiesfenoides del cráneo. Durante la sexta semana, la conexión entre la bolsa de Rathke con la cavidad bucal degenera o desaparece. Puede persistir un resto de este tallo y dar origen a la hipófisis faríngea en el techo de la orofaringe. Durante el desarrollo subsecuente, las células de la pared anterior de la bolsa de Rathke proliferan activamente y dan origen a la parte distal de la hipófisis o pars distalis. Mas tarde, una extensión pequeña denominada pars tuberalis, crece alrededor del tallo infundibular. Las células de la pared posterior de la bolsa de Rathke no proliferan, dan origen a una parte intermedia delgada y poco definida llamada pars intermedia⁴. El lóbulo posterior la hipófisis es más pequeño que el anterior y embriológicamente se deriva del primordio neural como un bolso en

piso del tercer ventrículo. El infundíbulo da origen a la eminencia media, tallo infundibular y pars nerviosa. Como una extensión directa del sistema nervioso, razón por la cual se encuentra gran cantidad de axones no mielinizados y células gliales especializadas llamadas pituicitos^{4,5}.

ANATOMÍA DE LA GLÁNDULA HIPÓFISIS

La glándula pituitaria se encuentra situada en la parte media de la fosa craneal media, en el hueso esfenoidal en la denominada silla turca y se encuentra formada por dos principales componentes; adenohipófisis hipófisis anterior y la neurohipófisis o hipófisis posterior.

La adenohipófisis se puede subdividir en pars distalis, pars intermedia y pars tuberalis. La pars distalis se encarga principalmente de la secreción hormonal y su excreción al sistema circulatorio. La pars intermedia esta localizada entre la pars distalis y la hipófisis posterior y es un vestigio en el ser humano. La pars tuberalis esta bien definida en la mayoría de los mamíferos y se encuentra rodeando al tallo infundibular. El piso de la silla se encuentra situado por encima del seno esfenoidal, lo cual hace posible el abordaje quirúrgico a esta región por la vía trasepto esfenoidal. Otras estructuras importantes en la vecindad son los senos cavernosos que se encuentran laterales a ambos lados de la glándula, el quiasma óptico se encuentra en la parte superior separado de la glándula por líquido cefaloraquídeo dentro que forma la cisterna supraquiasmática y el repliegue dural que forma el diafragma selar⁷. La arteria carótida se encuentra localizada dentro del seno cavernoso a cada lado de la glándula y es importante para el abordaje por vía trasepto esfenoidal saber la distancia que existe entre estas dos estructuras, la distancia media entre la arteria y la glándula es de 2.3 mm con rango de 1 a 7 mm. Los senos cavernosos se encuentran conectados entre si por dos senos intercavernosos, uno anterior y otro posterior a la glándula, cuando

estos dos están bien desarrollados se les puede llamar en conjunto "seno circular". El seno intercavernoso posterior drena al seno basilar que se encuentra localizado en la cara posterior de la silla y corre hacia el clivus ⁸.

La neurohipófisis es un derivado embrionario de la parte ventral del hipotálamo y no produce hormonas como la neurohipófisis. Consta de células denominados pituicitos que son células de sostén para el paso de las fibras nerviosas y terminaciones nerviosas que bajan de los dos núcleos del hipotálamo. Los núcleos del hipotálamo que descargan en la neurohipófisis son los supraópticos localizados próximos al tracto óptico, y los paraventriculares. Ambos núcleos secretan sus hormonas hacia la neurohipófisis por medio del tracto hipofisario que se encuentra dentro del tallo de la hipófisis. Las terminaciones nerviosas son protuberancias bulbosas que yacen sobre la superficie de los capilares, en los cuales secretan las dos hormonas de la neurohipófisis: 1). Hormona antidiurética (ADH) o vasopresina, 2). Oxitocina. La hormona ADH se secreta principalmente en los núcleos supraópticos, mientras que la oxitocina lo hace en los paraventriculares.

La irrigación sanguínea de la hipófisis esta dada por dos grupos de arterias que nacen de la carótida interna. La Arteria hipofisaria superior nace de la porción inferior de la arteria carótida intradural, viaja por debajo del nervio óptico e irriga al tuber cinereum, lóbulo anterior, y superficie inferior del quiasma óptico, forma un anillo alrededor de la parte superior del tallo hipofisario. La arteria hipofisaria inferior rodea al lóbulo posterior y emite ramas al infundíbulo inferior. Ambas arterias penetran el tallo hipofisario y se subdividen en sinusoides. La sangre de estos sinusoides se junta en los vasos que pasan al lóbulo anterior de la hipófisis. El lóbulo anterior recibe casi toda su irrigación a través de estos vasos, a los cuales se les denomina portales hipofisarios ⁹. El tronco meningohipofisario o tronco posterior de la arteria carótida interna en su segmento intracavernoso se compone por la arteria tentorial (art. De Bernasconi & Casinari), arteria hipofisaria inferior y arteria

meníngea dorsal. La arteria capsular de McConnel o tronco medial de la carótida intracavernosa esta presente en el 28% de la población e irriga la cápsula de glándula en sus lóbulos anterior y posterior^{10,11}.

Microscópicamente se puede definir a la hipófisis como un conjunto de nidos y cordones de células cuboides organizadas en vecindad a sinusoides venosos que poseen epitelio fenestrado a través del cual se secreta el contenido producido por cada célula. Clásicamente se han descrito cinco tipos de células con seis hormonas secretadas: somatotropos (hormona de crecimiento), lactotropos (prolactina), corticotropos (hormona adenocorticotrópica), tirotropos (hormona estimulante del tiroides), y gonadotropos (hormona leuteinizante y folículo estimulante) Además de estas hormonas, la adenohipófisis produce también gran cantidad de otras sustancias como: factores de crecimiento, citokinas, neurotransmisores entre otras¹⁰. La neurohipófisis esta compuesta por células denominados pituicitos que son células de sostén para el paso de las fibras nerviosas y terminaciones nerviosas que bajan del los dos núcleos del hipotálamo.

La neurohipófisis forma parte de los **órganos circunventriculares**, que son estructuras que presentan permeabilidad en la barrera hemato-encefálica y que son de importancia ya que presentan reforzamiento fisiológico a la administración del medio de contraste y no deben de confundirse con lesiones patológica. Los otros órganos circunventriculares son: glándula pineal, órgano subforniceal, órgano subcomisural, órgano vasculoso de la lámina Terminal, eminencia media del hipotálamo, neurohipófisis, área postrema (único órgano par)¹¹.

IMAGEN ROENTEROGRAFICA DE LA HIPÓFISIS

En el paciente adulto normal, la adenohipófisis se presenta de características isointensa con respecto a la sustancia blanca

encefálica en el T1 estándar y comprende en 70 al 80% del volumen de la glándula. Una parte de la neurohipófisis puede presentarse ligeramente hiperintensa (pituitary bright spot) en el 90% de los estudios realizados en niños pero es raro visualizarlo en los adultos. Este fenómeno es consecuencia de algunos tipos de gránulos de secreción de esta porción de la glándula. En el varón, la glándula mide 8-10mm en su diámetro craneocaudal en el plano sagital, Presenta un borde superior plano o cóncavo. En la mujer, el tamaño varía durante el ciclo menstrual y el embarazo, siendo el diámetro promedio craneocaudal de 9-11 mm. Durante la pubertad, la glándula se puede encontrar aumentada de tamaño en forma fisiológica con un borde superior convexo.

La región paraselar se visualiza de mejor manera en la fase contrastada, en la cual se refuerzan los senos cavernosos que se encuentran a cada lado de la glándula y en ellos se puede identificar la arteria carótida, nervios craneales (III, IV, VI, ramas V1 y V2). Superior a la glándula y por delante del infundíbulo se encuentra en quiasma óptico. Se puede visualizar el diafragma selar con su fenestración para el paso del infundíbulo.

Las estructuras óseas que circundan la glándula como las clinoides anteriores y posteriores, dorso de la silla y el clivus, se aprecian mejor en la tomografía computada en cortes axial y coronal.

Las secuencias de RMN para hipófisis incluyen: T1 simple y con gadolínico, T2, cortes axiales coronales y sagitales. La sensibilidad de la RMN simple para detectar un adenoma es del 90% y la contrastada con gadolínico aumenta a 95%. Hay secuencias especiales como la de contraste dinámico, en la cual se realizan los cortes mientras se administra el medio de contraste y se aprecia la manera en que la glándula va captando el contraste, esta secuencia es especialmente útil en los microadenomas. Los resultados obtenidos por esta técnica es que el tejido hipofisiario capta en medio de manera más rápida y con mayor intensidad que los microadenomas. La glándula a su vez inicia la captación por la neurohipófisis luego la pars intermedia, infundíbulo y por último la

pars distalis. Los microadenomas también presentan un flujo de vaciamiento mas lento, por lo cual en una serie tardía, se notara contraste residual en el sitio de la lesión.

Los adenomas se consideran microadenomas cuando su diámetro es menor de 10mm y usualmente son prolactinomas. Su presentación es de forma redonda, en un hemisferio de la glándula, en el lóbulo anterior, y desplazan el infundíbulo hacia el lado contrario, además de tornar convexo en borde superior de la glándula. Comparando los productores de otras hormonas encontramos que los productores de GH presentan la misma localización pero se encuentran menos circunscritos y mal delimitados, los productores de ACTH, TSH, FSH y LH se encuentran en la línea media del lóbulo anterior.

Los macroadenomas (mayores de 10 mm), se diagnostican principalmente por su afección a estructuras vecinas, más que por sus efectos endocrinológicos. Estos tumores típicamente toman la forma de un reloj de arena, acinturado por el diafragma selar. A la administración del medio de contraste se aprecian como una lesión bien delimitada, que capta de manera importante el contraste, puede tener zonas hipointensas que pueden significar regiones quísticas o de necrosis. En caso de haber sangrado dentro del tumor, esto se vería como hiperintenso en la fase simple el T1.

Los Meningiomas de la región selar ocupan el segundo lugar en frecuencia en lesiones de esta localización y debe de ser el diagnóstico diferencial en caso necesario. Este se presenta de forma isointensa en T1 y T2, y capta de manera importante y homogéneo el contraste endovenoso, usualmente se extiende mas haya de la región selar e invade senos cavernosos, seno esfenooidal o estructuras de la base del cráneo. A diferencia de los adenomas, este tumor al invadir el seno cavernoso, constriñe a la arteria carótida y el adenoma solo la envuelve sin afectar su luz. Hay desplazamiento de la glándula hacia el lado contrario de la lesión. Puede haber la presencia de la "cola dural" y la hiperostosis características de este tipo de tumores¹².

FISIOLOGÍA NORMAL DEL HIPOTÁLAMO Y LA HIPÓFISIS

El hipotálamo es el área del cerebro que se encarga del control de secreción de hormonas que a su vez controlan a la hipófisis. El hipotálamo se ve influenciado por múltiples estructuras del encéfalo, que en su mayoría son de manera inconsciente como emociones, impulsos sexuales, temperatura corporal, hambre, sed e incluso el llanto en los niños. Así cuando una persona está expuesta a dolor, esta señal es transmitida al hipotálamo, así también sucede cuando una persona se deprime o excita. Los estímulos olfatorios relacionados con olores agradables o desagradables transmiten componentes importantes de señal en forma directa a través de los núcleos amigdalinos al hipotálamo.

La hipófisis desde el punto de vista funcional se puede dividir en dos partes: hipófisis anterior o adenohipófisis y la hipófisis posterior o neurohipófisis. Entre estas dos porciones se encuentra una estructura llamada pars intermedia que en los humanos está parcialmente ausente.

La adenohipófisis produce 6 hormonas y la neurohipófisis 2 hormonas.

Adenohipófisis: 1). Hormona de crecimiento (GH), esta promueve el crecimiento, aumentando la producción de proteínas, multiplicación y diferenciación celular. 2). Hormona Adenocorticotrófica (ACTH), controla la secreción de las hormonas adrenocorticales que a su vez intervienen en el metabolismo de la glucosa, proteínas y grasas. 3). Tirotrófina (TSH), controla el índice de secreción tiroidea por la glándula tiroides, que a su vez controla las velocidades de la mayor parte de las reacciones químicas de todo el organismo. 4). Prolactina (PLT), promueve el desarrollo de la glándulas mamarias y la producción del leche. 5). Hormona folículo estimulante (HFE) y 6). Hormona luteinizante (HL), controlan el crecimiento de las gónadas y sus actividades reproductivas.

Neurohipófisis: 1). Hormona antidiurética (vasopresina), controla la velocidad de excreción del agua en la orina y de esta manera

ayuda a regular la concentración de los líquidos corporales y 2). Oxitocina, a) ayuda a entregar leche a las glándulas de la mama a los pezones durante la succión y b) al concluir la gestación ayuda durante el parto.

La secreción de la hipófisis posterior está controlada por señales nerviosas que se originan en el hipotálamo y terminan en la neurohipófisis. En contraste, la adenohipófisis, esta controlada por *hormonas denominadas hormonas o factores liberadores e inhibidores hipotalámicas*, secretadas en el hipotálamo y conducidas luego a la adenohipófisis a través de pequeños vasos sanguíneos, denominados *vasos porta hipotalamohipofisario*. Figura 2. En la hipófisis anterior estas hormonas liberadoras o inhibidoras actúan sobre las células glandulares para controlar su secreción. Las hormonas liberadoras e inhibidoras más importantes son:

- 1). Hormona liberadora de tirotrófina (TRH)
- 2). Hormona liberadora de corticotrofina (CRH)
- 3). Hormona liberadora de Hormona de crecimiento (GHRH)
- 4): Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)
- 5). Factor inhibidor de la prolactina (PIF)

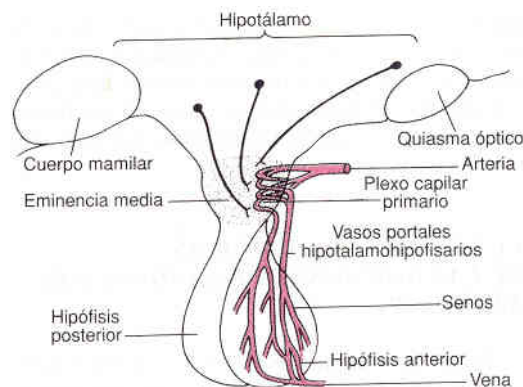


Figura 2. Sistema porta hipotalamohipofisario

Hormona de crecimiento

Esta hormona se libera durante todo el transcurso de la vida, La velocidad de secreción de esta hormona esta reglada por la GHRH. Todas las hormonas de la adenohipófisis ejercen su efecto sobre un órgano blanco, excepto la hormona de crecimiento. La hormona de crecimiento tiene dos funciones: 1). promover el crecimiento del lactante y niño, aumentándole largo de los huesos. Esto se detiene en la adolescencia debido al cierre de los cartílagos de crecimiento y efecto de hormonas esteroideas. Esta hormona también promueve el crecimiento de todos los tejidos y órganos del cuerpo. 2). Control de varias funciones metabólicas del cuerpo, como la producción de proteínas, aumenta la utilización de grasas, disminuye el uso de carbohidratos por la célula. Cuando hay falla en la secreción de esta hormona en el niño, se da el llamado *enano hipofisario*, que conserva características infantiles y a menudo no alcanza una altura mayor de 70 a 90 cm. Por el contrario, el exceso de secreción de hormona de crecimiento, causada habitualmente por un tumor productor de hormona, trasforma al niño en un *gigante*.

Hormona Tirotrófina

La Glándula tiroides secreta dos hormonas, tiroxina y diiodotiroxina, que son importantes para controlar el índice metabólico global de casi todos los tejidos del cuerpo, y controlar la rapidez con la que ocurren las reacciones químicas en todos los tejidos. El control de esta hormona inicia con la secreción hipotalámica de hormona liberadora de tirotrófina, que estimula a la hipófisis para secretar esta hormona y que es liberada al torrente sanguíneo, al llegar a la glándula tiroides esta estimula la secreción de las dos hormonas tiroideas. La disminución o aumento en la secreción de esta hormona puede ser de origen hipotalámico o hipofisario, siendo esta ultima la más frecuente. La afección en la secreción de hormonas tiroideas también puede originarse en la glándula tiroides ¹³.

La hiperfunción de la tiroides se llama hipertiroidismo y se caracteriza por sudación, cambio de peso, nerviosismo, evacuaciones

disminuidas de consistencia, intolerancia al calor, irritabilidad, fatiga y debilidad. Piel caliente, delgada, suave, húmeda, mirada fija y temblor. Puede complicarse con enfermedad de Graves y Bocio.

La disminución de la secreción se es denominada hipotiroidismo y sus síntomas principales son: Cansancio, debilidad, estreñimiento, piel seca, amarilla y fría, voz ronca, intolerancia al frío, menorragia. En el niño puede causar enanismo, retraso mental y somnolencia (Cretinismo).

Estos trastornos pueden clasificarse según su origen en: primario o de origen en tiroides, secundario o de origen en la hipófisis y terciario o de origen en el hipotálamo ¹⁴.

Adenocorticotrofina

Cada persona tiene dos glándulas suprarrenales ubicadas en el polo superior de cada riñón. La porción cortical de la glándula secreta varias hormonas esteroides diferentes, del as cuales las más importantes son el *cortisol* y la *aldosterona*. El índice de secreción de la aldosterona está controlado principalmente por factores como la concentración plasmática del ion potasio y el sodio y por la hormona angiotensina. Por el contrario, la secreción del cortisol, esta controlada casi en su totalidad por la velocidad de secreción de adenocosticotrofina por la hipófisis anterior. A su vez esta está controlada por la hormona liberadora de corticotrofina por el hipotálamo. El cortisol tiene un papel importante en el control metabólico de proteínas, carbohidratos y lípidos. En el metabolismo proteico tiene un efecto contrario al de la hormona de crecimiento, al reducir la cantidad de proteínas en la mayoría de los tejidos, al hacer esto libera aminoácidos a la circulación que pueden ser empleados en otros sitios para trabajos de reparación de tejidos dañados. Por eso, esta hormona es importante en el fenómeno de reparación en la respuesta metabólica al estrés. El Cortisol también convierte los aminoácidos en carbohidratos, lo que proporciona materia prima para producir energía. También incrementa la utilización de lípidos con fines energéticos. Por esta razón, el cortisol aumenta hasta 20

veces sus niveles normales en periodos de estrés importante o trauma.

Prolactina

En condiciones normales, el índice de secreción de prolactina es relativamente bajo. Sin embargo, durante el embarazo su secreción aumenta en forma progresiva hasta llegar a ser 10 veces el nivel normal en el momento del parto. Una función de la prolactina es promover el crecimiento de los tejidos proteicos en el feto. Tiene la capacidad para provocar desarrollo de las mamas durante el embarazo y producir secreción láctea después del nacimiento del niño. A pesar de los niveles de prolactina elevada en el embarazo, la secreción de leche no se da hasta que el niño nace, por los efectos inhibidores que produce la progesterona y los estrógenos de la placenta. El estímulo de la succión del niño sobre la mama, aumenta la secreción de leche.

A diferencia de las otras hormonas, esta controlada desde el hipotálamo por un factor inhibidor de prolactina (y no estimulador). Por lo cual el hipotálamo secreta PIF que mantiene los niveles de prolactina bajos, producción que disminuye durante el embarazo. Por el papel central que juega el hipotálamo en la secreción láctea, se puede ver una suspensión de la producción láctea debido a una angustia grave o estrés severo.

La Neurohipófisis esta compuesta por células llamadas pituicitos, los cuales NO secretan hormonas, son simples estructuras de sostén para gran número de fibras nerviosas terminales y terminaciones nerviosas provenientes de los tractos nerviosos que se originan e los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo. Estos tractos se dirigen a la neurohipófisis a través del tallo pituitario. Las terminaciones nerviosas son protuberancias bulbosas que yacen sobre la superficie de los capilares, en los cuales secretan las dos hormonas de la neurohipófisis: 1). Hormona antidiurética (ADH) o vasopresina, 2). Oxitocina.

La hormona ADH se secreta principalmente en los núcleos supraópticos, mientras que la oxitocina lo hace en los paraventriculares. Figura 3.

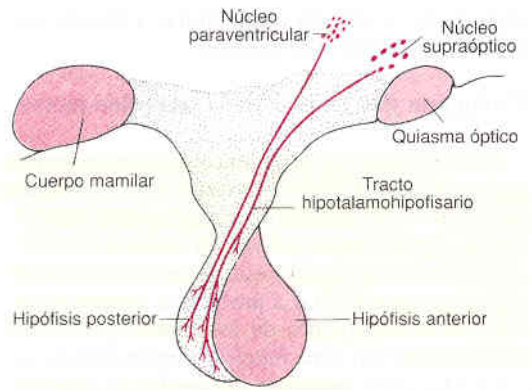


Figura 3. Control hipotalámico de la hipófisis posterior

Hormona Antidiurética

Las células nerviosas especializadas denominados osmorreceptores, ubicados en los núcleos supraópticos, son estimulados cuando las concentraciones osmóticas de los líquidos extracelulares se tornan demasiado alta, lo cual conlleva a la producción y liberación de ADH de estos núcleos hacia la neurohipófisis. La ADH a su vez actúa sobre el túbulo renal aumentando la reabsorción de agua, ésta se retiene en los líquidos corporales lo que permite que el sodio y otras sustancias disueltas se excreten en orina.

Oxitocina

Esta hormona estimula poderosamente el útero grávido, en especial hacia fines de la gestación. En el trabajo de parto, el estiramiento del cuello del cervix, estimula la secreción de oxitocina, lo que a su vez estimula el trabajo de parto, las contracciones uterinas. A esto se le llama mecanismo de retroalimentación de la oxitocina y crea un ciclo en las contracciones uterinas que va creciendo en forma progresiva, que no se detendrá (por lo común) hasta que el niño nazca.

La oxitocina también desempeña un papel importante sobre el proceso de lactación. Ella hace que la leche sea exprimida de los alvéolos de la mama a los conductos que van al pezón. Esto se debe a que los estímulos realizados en el pezón son llevados por nervios sensitivos hasta el encéfalo a través de la médula, tallo cerebral y llegan a los núcleos paraventriculares y supraópticos, lo cual produce secreción de oxitocina la cual llega a través de la sangre a la mama. En la mama produce una contracción de las células mioepiteliales que se encuentran por fuera y forman la pared de los alvéolos del a glándula mamaria.

Gonadotrofinas

En el Hombre

El hipotálamo produce hormona liberadora de gonadotropinas, que estimula a la hipófisis para secretar hormona luteinizante, esta estimula la hiperplasia de las células intersticiales de Leydig de los testículos y también la producción de testosterona por estas células. La testosterona hace una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo lo cual produce una inhibición de la producción del a hormona liberadora de gonadotrofinas. Esto limita la velocidad de producción de testosterona. Pero al haber niveles bajos de testosterona, la falta de inhibición de esta a nivel del hipotálamo, hace que se secrete testosterona y así se mantiene el nivel normal de esta.

El hipotálamo secreta hormona liberadora de gonadotropinas, que estimula a la hipófisis para secretar hormona folículo estimulante, que estimula las células de Sertoli, que proporcionan nutrición a los espermatozoides en desarrollo. Las células de Sertoli liberan *inhibina*, que realiza una retroalimentación negativa sobre la hipófisis anterior (y el hipotálamo) para inhibir la producción del FSH. Por lo cual se mantiene un ritmo constante de espermatogénesis, sin la subproducción o sobreproducción necesaria para una adecuada función reproductiva masculina.

En la Mujer

Los estrógenos en menor cantidad y la progesterona en gran cantidad inhiben la producción del FSH y LH. Estos fenómenos de retroalimentación parecen operar principalmente sobre la hipófisis anterior, pero en menor grado sobre el hipotálamo (mediobasal, especialmente en los núcleos arcuatos de esta área), para disminuir la secreción de GnRH. En menor grado se piensa que la inhibina, producida en la mujer en el cuerpo lúteo, presenta los mismos efectos que la producida por las células de Sertoli en el hombre, inhibiendo la secreción de FSH en la hipófisis anterior.

Sistema Hipotalamohipofisiario-Ovario

Fase de crecimiento folicular, Dos o tres días antes de la menstruación el cuerpo lúteo involuciona (disminución importante de estrógenos, progesterona e inhibina). Esto libera al hipotálamo y la hipófisis anterior del efecto de retroalimentación negativa detrás tres hormonas. Al inicio de la menstruación, los niveles de FSH aumentan, y dos días después los de LH, lo cual inicia el crecimiento folicular, también comienza una elevación en los niveles de estrógenos que alcanzan su pico entre los días 12.5 y 13. Entre los días 11 y 13 los niveles de FSH y LH disminuyen ligeramente para seguir un incremento súbito e intenso de estas dos hormonas, con un pico preovulatorio de LH, seguido por la ovulación. Durante el periodo del cuerpo lúteo, se secreta gran cantidad de progesterona y estrógenos (y probablemente inhibina). Estas tres hormonas tienen un efecto de retroalimentación negativa contra el hipotálamo e hipófisis anterior, lo cual causa supresión de FSH y LH. Estas alcanzan sus niveles más bajos 3 o 4 días antes de la menstruación. Cuando este ciclo se reinicia de nuevo ¹³ Figura 4.

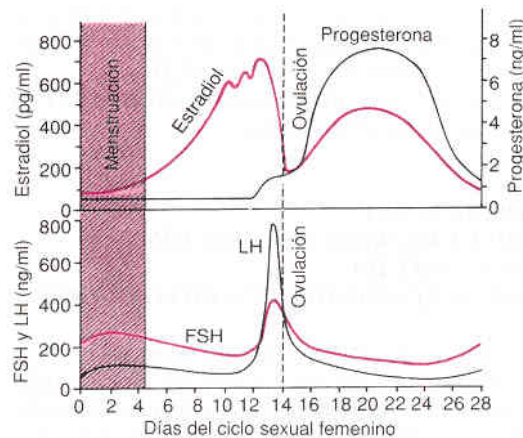


Figura 4. Concentraciones de gonadotropinas y hormonas ováricas en el ciclo menstrual femenino.

HORMONA DE CRECIMIENTO

FISIOLOGÍA NORMAL DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

En su monografía de 1912 "the pituitary gland" Harvey Cushing propuso la existencia de una hormona de crecimiento, y fue de los primeros en mencionar que esta hormona actuaba sobre el control y la promoción del crecimiento esquelético.

El crecimiento en los niños es uno de los más fascinantes, complejos y dinámicos procesos y es estrictamente controlado y regulado. La evaluación del crecimiento, estatura y peso, siguen siendo el índice más útil dentro de la salud pública para medir el desarrollo de una economía de una sociedad.

La GH es sintetizada en la hipófisis anterior en los lóbulos laterales donde es almacenada en gránulos secretorios. Es la hormona más abundante en la glándula, ocupando el 25% de su producción. GH es un polipéptido de 191 aminoácidos con dos puentes disulfuro entre los aminoácidos 53-165 y 282-189. En el ser humano hay dos genes localizados en el cromosoma 17 que codifican para la GH. Aproximadamente el 75% es secretada en forma de 22kD y el resto

en forma de 20kD y 17 kD. El gen GH-N que se expresa en la hipófisis y el gen GH-V que se expresa en la placenta¹.

En el feto, la GH es producida por la hipófisis a partir del 1er trimestre de gestación y sus niveles llegan a ser relativamente altos. Los receptores para la GH se expresan desde la 14 a 16 semanas de vida gestacional².

La secreción de la GH se presenta en manera de pulsos, influenciada por el ciclo circadiano a razón de su mayor secreción en la segunda mitad de la noche.

Dos hormonas hipotalámicas regulan la secreción de GH:

La hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), es el principal regulador de la GH en condiciones fisiológicas. La GHRH estimula la síntesis de GH mediante el incremento de la transcripción del gen GH y la liberación de GH.

Somatostatina (SST), Krulich et al postulo su existencia en 1968 usando extractos de hipotálamo que fueron capaces de inhibir la secreción de GH, finalmente fue aislada en 1973 por Brazeau y la secuencia de genes fue finalmente caracterizada en 1984. La función principal de la somatostatina es la inhibición de la liberación de GH pero no su síntesis.

La ghrelina, es una hormona que estimula de manera importante la liberación de GHRH e inhibe la acción de SST.

En la vida diaria se conoce que el stress, hipoglicemia y la ingesta alta de proteínas (niveles circulantes altos de aminoácidos) estimulan la secreción de GH, mientras que la hiperglicemia disminuye la secreción de GH.

La GH actúa de manera directa sobre sus receptores o de manera indirecta mediante la producción del factor de crecimiento semejante a insulina I (IGF-I). La IGF-I es sintetizada en el hígado y en la periferia y es un importante mediador de la actividad de la GH, esta circula unida a diferentes proteínas siendo la más importante IGFBP-3

Con la introducción de los métodos de radioinmunoanálisis, se ha podido delimitar con exactitud los niveles de GH, y se han encontrado los siguientes hallazgos: La producción de la GH declina con la edad (somatopausia), al igual la IGF-I declina con la edad. La obesidad bloquea la GH. Los sujetos adultos con hipopituitarismo con déficit severo de GH presentan un aumento en la masa adiposa y reducción en la masa corporal. Una vez que los sujetos obesos regresan a su peso normal en su mayoría recuperan niveles normales de GH. Una de enigmas de la GH es su efecto sobre el envejecimiento y la búsqueda de eterna juventud, así como el uso de esta hormona como medida para reducción de peso (1000 dls mensual). Está demostrado que los niveles de IGF-I se encuentran disminuidos en niños con deficiencia de GH, y que se encuentran aumentados en pacientes con aumento en la GH y en acromegalia. Las demandas de GH también se reducen con la edad, razón por la cual los pacientes de edad avanzada requieren de menores dosis de GH en sus tratamientos.

DESORDENES DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL NIÑO:

Estos trastornos comprenden compromisos clínicos específicos caracterizados por estatura baja, grados variables de lento crecimiento. Estos trastornos se pueden deber a alteraciones de la hormona de crecimiento, alteraciones en los receptores de la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), o alteraciones en los receptores de la hormona de crecimiento (GHR). Las anomalías en la hormona de crecimiento pueden ser en su producción, regulación, secreción, o bioactividad se definen como *deficiencia de hormona de crecimiento (GHD)*. Las alteraciones de los receptores de la hormona de crecimiento pueden ser de origen genético o adquirido, y causan resistencia o insensibilidad de los receptores a la GH, estas condiciones se denominan *síndrome de insensibilidad a la hormona de crecimiento (GHIS)*¹.

Está bien establecido que una de las funciones biológicas más importante de la GH es inducir la síntesis de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) en el hígado y otros sitios extrahepáticos, y su función principal es mediar la retroalimentación negativa de la hormona de crecimiento ².

DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO (GHD)

Las causas de deficiencia de hormona de crecimiento en el niño se pueden clasificar en:

1. Idiopáticas
2. Genéticas
3. Congénitas: asociadas a defectos estructurales (agenesia de cuerpo calloso, displasia septo-óptica, holoprosencefalia, quiste aracnoideo. Asociadas a defectos faciales de la línea media (labio o labio-paladar hendido, defectos nasales.
4. Adquiridas: trauma perinatal y posnatal, neuroinfección.
5. Tumores primarios del hipotálamo o hipófisis: craneofaringeomas, germinomas, astrocitomas.
6. Tumores secundarios del hipotálamo o hipófisis: histiocitosis, linfomas
7. Radiación a craneal
8. Déficit nutricional severo

La causa más común sigue siendo la idiopática, y se considera idiopática en la que no se encuentra causa orgánica que cause la deficiencia. La causa más reconocida es la alteración en la producción de hormona liberadora de hormona de crecimiento que en si causa disminución de la producción de hormona de crecimiento. La prevalencia de la deficiencia de hormona de crecimiento se encuentra en 1:3500 niños.

La presentación clínica, puede ser como un déficit aislado de GH o presentarse en conjunto con déficit de otras hormonas, siendo la asociación más común con la TSH. En los recién nacidos, se caracteriza por peso y talla adecuada al nacer, pero NO hay crecimiento lineal dentro de los dos primeros años de vida. La

hipoglicemias recurrentes y el micropene debe alertar al médico de este posible trastorno. Durante la infancia, la deficiencia aislada de GH, se presenta con falla en el crecimiento, profusión del hueso frontal, pobre desarrollo de puente nasal. La fontanela anterior presenta cierre tardío, retraso en la salida de dientes, y en la madures esquelética. Micropene que se hace más evidente con la aparición de obesidad truncal ⁴.

Las alteraciones genéticas de la hormona de crecimiento pueden ser por delección el en gen Gh-1 (30%), desordenes mendelianos (se ha encontrado asociado a 4 de estos trastornos), trastornos ligados al cromosoma-X.

Síndrome de hormona de crecimiento bioinactiva, se caracteriza por presentar estatura extremadamente corta, con concentraciones bajas de IGF-I y niveles normales o elevados de GH. Lo cual se debe a una molécula inactiva de GH, posiblemente se trata de una alteración en el gen GH-1⁵.

Alteraciones en los receptores de GHRH, lo cual es extremadamente raro y se han encontrado grupos familiares en India subcontinental y mas recientemente en el noreste de Brazil ⁶.

Alteraciones estructurales del SNC, en la displasia septo-óptica (síndrome de De Morsier) se encuentra una atrofia del nervio óptico en conjunto con agenesia del septum pellucidum, se encuentra asociado a hipopituitarismo⁷.

Las neuroinfecciones como la rubéola congénita, toxoplasmosis, citomegalovirus han sido asociadas a hipopituitarismo ⁸.

Tumores primarios como el cráneoofaringeoma, germinoma y astrocitomas, son causantes de hipopituitarismo por compresión del hipotálamo o de la hipófisis.

La radiación craneal, Se sabe que el eje hipotálamo-hipofisario es muy sensible a la radiación y puede ser afectado por radiación empleada lejana a el eje. Los pacientes que reciben radiación para tumores hipotalámicos mayor a 30 Gy, a 5 años tienen un 85% de presentar datos de deficiencia de hormona de crecimiento ⁹.

El diagnóstico se realiza mediante la realización del test de estimulación de hormona de crecimiento, que se puede realizar con la aplicación de glucagón o clonidina y se considera GHD cuando los niveles se encuentran por debajo de 15 mU/L.¹⁰. Se debe de realizar estudios de imagen, preferentemente RMN para evaluar si hay o no trastornos estructurales cerebrales.

El tratamiento es relativamente fácil, mediante la terapia de sustitución con hormona de crecimiento humana recombinante la cual es aplicada diariamente. El ideal del tratamiento es normalizar la altura en el niño y alcanzar una altura normal en la adultez. Los mejores resultados en altura reportados se han llevado a cabo entre las siguientes dosis de GH:

0.2mg/kg/semana (29microgr/kg/día, 0.61U/kg/semana) a
0.3mg/kg/semana (43microgr/kg/día, 0.9U/kg/semana)¹¹

SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GHIS)

La patogénesis de GHIS, describe a un grupo de desordenes genéticos caracterizados por una GH biológicamente inefectiva, con niveles normales o elevados de concentraciones de GH. La primera publicación sobre GHIS fue realizada por Laron et al en 1966¹², por lo que el síndrome de Laron se presenta por un defecto en los receptores de hormona de crecimiento.

El cuadro clínico es muy similar al presentado en la deficiencia de hormona de crecimiento secundario a mutación en el gen Gh-1, con periodos de hipoglicemia, severo retraso en el crecimiento, apariencia craneofacial típicas. En estos pacientes es más acelerada la baja en las desviaciones estándares en los primeros años, siendo de hasta 3 desviaciones estándares por año¹³.

El diagnóstico se realiza por estudios de niveles de IGF-I y GH, los cuales se encuentran con GH normales o elevados y IGF-I muy bajos.

El tratamiento se basa en la aplicación de rhIGF-I, pero los resultados no son halagadores¹⁴.

DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL ADULTO

La deficiencia en los niveles de GH en sangre se debe a una disminución de la producción por parte de los somatotrofos en la adenohipófisis. Se había descrito este trastorno pero no fue hasta 1989 cuando se comenzó a tomar más en cuenta y se comenzó a dar manejo médico a estos pacientes. Los síntomas que caracterizan a este paciente son: tolerancia disminuida al ejercicio, bajo estado de ánimo, decaimiento en el estado general, reducción en la actividad remodeladora ósea, cambios en la distribución de la grasa corporal hacia una tendencia central, hiperlipidemia, aumento en la predisposición a aterosclerosis. Es importante reconocer si la deficiencia de GH es originada por una enfermedad estructural de la hipófisis o por una irradiación craneal. A comparación de los niños, la deficiencia de GH en los adultos se encuentra frecuentemente acompañada de otras deficiencias hormonales hipofisarias (panhipopituitarismo) situación que en los niños no es frecuente, puesto que la deficiencia de GH es un déficit hormonal aislado de las otras hormonas. La prevalencia del déficit de hormona de crecimiento en el adulto es de 1:10000 habitantes, en los casos que se debe a persistencia del déficit desde la infancia es de 2 a 3:10,000 habitantes¹.

En la pasada década se ha encontrado relación entre el hipopituitarismo y mortalidad prematura. Estudios en Suecia y Gran Bretaña han demostrado un aumento de 2 a 3 veces en la mortalidad, siendo aun más en las mujeres².

Los adenomas de hipófisis y los craneofaringeomas engloban el 65% de los pacientes con GHD, seguidos de cirugía, irradiación de cráneo, idiopática, trauma³.

El diagnóstico se realiza en un estudio dinámico de tipo test de estimulación ya sea con glucagon o la prueba de tolerancia a la insulina (ITT), con respuesta $<9\text{mU/l}$ ($<3\text{ng/mL}$). También se puede medir IGF-I, pero este es más sensible para la GHD en niños⁴.

Características clínicas son: estado de ánimo depresivo, ansiedad, fatiga, aislamiento social. Aumento en la grasa corporal, disminución de la masa muscular, intolerancia a la glucosa. Aumento de colesterol LHL y apon, disminución del colesterol HDL, aterosclerosis acelerada, disminución de la función cardiaca. Disminución del líquido extracelular total, disminución en la densidad ósea, aumentando el riesgo de fracturas⁵.

El tratamiento esta basado en la aplicación de hormona de crecimiento y debe de hacerse una meticulosa selección de los candidatos. Se selecciona a los que presentan los valores diagnósticos en ITT, a los que presentan riesgos cardiovasculares y/o osteopenia. Hay varios factores que complican el tratamiento, uno de ellos es el costo de la GH (mas de 1,000 dls mensuales). Los efectos adversos más frecuentes de esta terapia son: artralgias, mialgias, edema, síndrome de túnel del carpo, estos pueden mejorar con la reducción de la dosis⁶.

ACROMEGALIA

HISTORIA

La acromegalia es una enfermedad producida por exceso de la síntesis y liberación de ***hormona de crecimiento (GH)*** y se caracteriza por un crecimiento exagerado de los huesos y partes blandas. Cuando esto ocurre antes de la fusión de las epifisis el trastorno que se presenta es el gigantismo.

Muchos gigantes legendarios, mitológicos y de la historia universal están referidos en diferentes publicaciones. En la Biblia, Goliat (>2.7 m), el rey Og (4m), y muchos otros, presentan diferentes datos del espectro clínico asociado con el exceso de GH.

En los últimos dos siglos, has sido identificadas y definidas las características clínicas, bioquímicas y etiopatogénicas de la acromegalia. En 1864, Andrea

Verga proporcionó la primera descripción de las características clínicas de la acromegalia asociado con el hallazgo por autopsia de un tumor hipofisiario. Posteriormente varios autores reportaron casos con las mismas características. En 1886 el Neurólogo francés Pierre Marie, introdujo el término acromegalia (del griego "akron" = extremidades y "megas" = grande).

En la década de los 1970's, muchas hormonas del eje hipotálamo hipófisis (GH, IGF-1, somatostatina, GHRH.) fueron caracterizadas. El avance en las determinaciones bioquímicas de varias hormonas ha permitido determinar los criterios diagnósticos y terapéuticos, así mismo su asociación de los niveles de GH con la mortalidad.

El Tratamiento quirúrgico, ha surgido en 1821 con Paul FT. Posteriormente las técnicas quirúrgicas se han preferido, llegando a ser en la actualidad un procedimiento seguro y el tratamiento de primera elección. La radioterapia como procedimiento terapéutico surgió en 1921, estudios posteriores han determinado que produce una reducción moderada y lenta de los niveles de GH con riesgo de disfunción hipotálamo-hipofisaria. Los avances en el tratamiento médico como los análogos de la somatostatina han mostrado resultados prometedores con la reducción importante de los niveles de GH y IGF-1 ¹.

EPIDEMIOLOGIA

La acromegalia es una enfermedad rara, con una prevalencia de 40 a 60 casos por millón de habitantes y una incidencia de 3.3 a 10 nuevos casos por año. La acromegalia afecta con igual frecuencia a mujeres y a hombres y ha sido descrita en muchos grupos raciales. La edad promedio del diagnóstico es entre los 40 y 50 años, aunque puede presentarse a cualquier edad, cuando se

origina antes del cierre de las epífisis en los niños, se produce crecimiento lineal aumentado y gigantismo ¹.

MORTALIDAD

La acromegalia es algo más que una enfermedad desfigurante, la enfermedad no tratada produce una disminución en la esperanza de vida, con un incremento en la mortalidad entre 2 y 4 veces. Los niveles elevados de (IGF-1) así como la duración de los síntomas previos al diagnóstico, la edad avanzada y la presencia de enfermedad cardiovascular, diabetes e hipertensión se han asociado con un incremento en la mortalidad. La reducción de los niveles de GH producen reducción en la mortalidad, los pacientes con concentraciones de GH menores de 2.5 ng/mL después del tratamiento tienen una mortalidad similar a la de la población en general. La mayor causa de mortalidad es por enfermedad cardiovascular, respiratoria o por neoplasias ^{1,7}.

PATOGÉNESIS

En más del 99% de los casos de secreción excesiva de GH es secundaria a un adenoma del somatotrofo hipofisario. Una tercera parte de los pacientes presentan hiperprolactinemia y se debe a cosecreción de prolactina (PRL), adenomas mixtos y mamosomatotrofos, o disminución de la inhibición de la dopamina por compresión del tallo hipofisario. Rara vez se debe a carcinoma o hiperplasia del somatotrofo por secreción excesiva de la hormona liberadora de GH (GHRH) de origen intracraneal (hamartoma hipotalámico), y tumores ectópicos extracraneales (carcinoides de pulmón o páncreas). La secreción ectópica de GH es mucho más raro (remanente embrionario, tumor pancreático o bronquial).

Algunos síndromes raros de presentación hereditaria se asocian con acromegalia como el síndrome de McCune-Albright (mutación activadora del gen de las proteínas Gs), neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo I (inactivación del gen de la menina), acromegalia familiar y síndrome de Carney ².

ONCOGÉNESIS

Todos los tumores de la hipófisis son adenomas monoclonales, resultan de la expresión de una sola célula adenohipofisaria. Estos tumores son generalmente autónomos, producen hipersecreción de hormonas hipofisarias y originan síndromes endocrinológicos característicos.

Es muy probable que el desarrollo de los adenomas secretores de GH resulten de la interacción de cambios genéticos (mutaciones con ganancia o con pérdida de función), y hormonales. Las hormonas hipotalámicas y los factores parácrinos como los factores de crecimiento locales así como mutaciones adicionales, probablemente juegan un rol permisivo que promueven un mayor crecimiento celular y determinan el comportamiento clínico del tumor.

Mutaciones con ganancia de función

Mutación del gen Gs. Las proteínas G estimuladoras (Gs) son proteínas reguladoras de la señal a través de la membrana celular y se encuentran acopladas en los receptores de 7 asas transmembrana como el receptor de la GHRH. Estas proteínas heterotriméricas están compuestas de 3 subunidades, alfa, beta y gamma, de las cuales la subunidad alfa esta unida a guanosin difosfato (GDP). Cuando la GHRH interactúa con su receptor, se produce un cambio conformacional y la subunidad alfa se

una a GTP y se produce la disociación de la subunidad beta y gamma, esto activa la adenilato ciclasa que convierte a ATP en cAMP, iniciándose la traducción de la señal. La Subunidad alfa, tiene capacidad intrínseca de GTP-asa, la cual hidroliza GTP a GDP, esto hace que la subunidad alfa se vuelva a unir al complejo beta/gamma, finalizando la transmisión de la señal.

Mutaciones somáticas puntuales en los exones 8 (posición 201, Arg - Cis o His) y 9 (posición 227, Gln – Arg) del gen Gs alfa, producen una activación persistente e independiente de GHRH. Esto produce una secreción constitutiva de cAMP y de GH. Esta mutación se presenta con una variabilidad étnica y geográfica, se encuentra en un 30 a 40% en caucásicos y 10% en japoneses con acromegalia. En la población mexicana se ha encontrado en un 18.7%.

No se ha encontrado una clara correlación de esta mutación con las características clínicas y bioquímicas del tumor.

Recientemente se ha aislado el cDNA de un grupo de genes conocidos como genes transformadores de tumores hipofisarios *PTTG*. Se ha observado que los productos de estos genes promueven la transmisión tumoral in vitro y están íntimamente relacionados al factor de crecimiento de fibroblastos. En tejidos normales la expresión del mRNA de *PTTG* se ha encontrado en el testículo. Se ha encontrado sobreexpresión de estos genes en todos los adenomas secretores de GH y PRL y en menor grado en adenomas no funcionantes y tumores secretores de ACTH.

Mutaciones con pérdida de función (genes supresores de tumor)

Los genes supresores de tumores, codifican proteínas que participan en la regulación del ciclo de a división celular. La pérdida de función de estos genes produce el desarrollo de neoplasias. La hipótesis del doble golpe de Knudson es aplicable a esta situación.

La MEN-1 es una alteración autonómica recesiva caracterizada por el desarrollo de tumores paratiroideos, pancreáticos y de a adenohipófisis (secretores de PRL, GH, o no funcionantes y secretores de ACTH). La pérdida de la heterocigocidad del cromosoma 11q13 que codifica a la proteína menina desencadena este síndrome.

La pérdida de la heterocigocidad (LOH) que afecta al cromosoma 11q13, se ha encontrado en el 20% de los tumores esporádicos sin encontrar mutación de la menina, esto sugiere la existencia de otros genes supresores de tumores en esta misma región cromosómica.

La LOH de otros genes como del retinoblastoma (Rb) en el cromosoma 13, proteína 53 (q53) y las kinasas dependientes de ciclinas (p16 y 27) se han asociado con una predisposición a tumores más agresivos e invasores ³

MANIFESTACIONES CLÍNIAS Y DE LABORATORIO

Las manifestaciones clínicas y las complicaciones resultan de una prolongada hipersecreción de GH y una excesiva producción de IGF-1. Los efectos somáticos y metabólicos de la acromegalia son producidos por el exceso de GH e IGF-1.

Los cambios físicos se producen en forma muy lenta, el tiempo transcurrido entre el comienzo de la enfermedad y el momento en que el paciente busca asistencia médica se calcula que es en promedio de unos 10 años,

frecuentemente la identificación de la acromegalia se confirma examinando fotografías antiguas del paciente.

Los síntomas y signos de la acromegalia pueden ser divididos en dos, los producidos por el exceso de GH y los producidos por el efecto de masa del tumor.

El crecimiento acral virtualmente se presenta en todos los pacientes, al inicio puede ser sutil y en ciertos casos es deformante. Se acompaña del crecimiento de partes blandas, hay aumento del grosor del cojinete del talón, esto produce incremento del número de calzado y en las manos incremento del número de los anillos (Figura 2). La facies se torna característica, con incremento de las facciones y prognatismo por crecimiento mandibular o macrognatia y aumento del grosor de la lengua o macroglosia (Figura 1). El crecimiento del tejido faringeo y laringeo origina el síndrome de apnea del sueño en cerca del 50% de los pacientes.

La piel se encuentra gruesa y oleosa por depósito de glucosaminoglucanos, otras alteraciones dermatológicas incluyen los acrocordones y la acantosis nigricans por efecto de la somatotropinemia y resistencia a la insulina. El crecimiento del tejido sinovial y del cartílago articular, causa la artropatía hipertrófica de las rodillas, tobillos, cadera, columna y otras. Pueden coexistir síndromes de atrapamiento neurológico como el túnel del carpo. La densitometría puede estar incrementada, pero se encuentra disminuida en caso de coexistir hipogonadismo. La cardiopatía se encuentra hasta en un 43% de los pacientes. El 35% presenta hipertensión arterial sistémica con hipertrofia de ventricular izquierda con mayor retención de sodio y agua, aumentando el volumen circulante y supresión de la renina y aldosterona. Además de la hipertrofia concéntrico del ventrículo izquierdo,

puede presentar hipertrofia septal asimétrica con disminución de la fracción de eyección ⁴.



Figura 1. La típica apariencia facial de un paciente con acromegalia. Evolución en el transcurso de 2 décadas.



Figura2. Agrandamiento acral en acromegalia. Comparación de las dos manos de un paciente con acromegalia comparadas con una persona sana.

Hay estudios controversiales en relación a que los pacientes acromegálicos tienen mayor susceptibilidad a desarrollar neoplasias malignas, particularmente de tubo digestivo, pólipos adenomatosos, cáncer de colon y de mama ⁶.

La fatiga, cefalea y la debilidad son síntomas prominentes que pueden estar en relación a la apnea del sueño, disfunción cardiovascular, neuropatía, hipogonadismo e hiperglicemia.

Entre las alteraciones metabólicas se incluyen alteraciones del metabolismo de carbohidratos, hasta en un 50% de los pacientes y diabetes en un 25%.

Pueden presentar hiperglicemia o hipercalcemia (asociada a NEM-1), hipercalciuria, hiperfosfatemia hasta en un 70% de los acromegálicos, por un posible efecto de la IGF-1 en la reabsorción tubular de fósforo.

El efecto de masa del tumor puede producir, las alteraciones campimétricas y déficit hormonales hipofisarios. Las alteraciones visuales son secundarias a la compresión quiasmática por el macroadenoma. Pueden encontrarse neuropatías craneales (II, V, VII) por invasión al seno cavernoso. El déficit hormonal mas frecuente es el hipogonadismo, puede manifestarse también diversos grados clínicos y bioquímicos de hipotiroidismo e hipocortisolismo central. Hasta el 30% presenta hiperprolactinemia, esto puede deberse a la interrupción de la vía dopaminérgica por compresión del tallo hipofisario, o bien puede tratarse de un tumor productor tanto de GH como de PRL (tumor mixto o tumor mamosomatotro) ⁷.

DIAGNÓSTICO

La GH se secreta en forma pulsátil, de manera que la determinación aleatoria de GH no es efectiva. Los niveles de IGF-1, reflejan o integran los niveles de GH en 24 Hrs, los niveles de este péptido dependen de la edad del paciente.

En condiciones normales, la hiperglucemia inhibe la síntesis y secreción de GH debido a un efecto hipotalámico del tono somatostatinérgico. La prueba de supresión de GH con glucosa se realiza administrando 75 a 100 gramos de glucosa y tomando muestras de GH antes de la carga y a los 15, 30, 60, 90, 120 minutos.

En caso de sospecha clínica, el diagnóstico debe confirmarse con la determinación de GH después de la carga de glucosa y niveles de IGF-1 ajustados a la edad del paciente. Con los ensayos ultrasensibles de GH, la supresión normal es menor de 0.23 ng/ml en mujeres y a 0.075 ng/ml en los hombres. Con los ensayos convencionales se debe considerar como acromegalia

cuando la GH no suprime a menos de 1 ng/ml en cualquiera de los puntos de la prueba.

Es importante incluir en la evaluación diagnóstica de los pacientes la determinación de la reserva de todas las hormonas hipofisarias así como determinar los defectos campimétricos.

El estudio de imagen de elección es la resonancia magnética (RM), nos permite determinar dimensiones y la extensión anatómica del tumor. La tomografía computada es menos sensible, pero nos brinda información sobre las estructuras óseas.

Un 75% de los adenomas productores de GH son macroadenomas (>10mm), el tumor puede extenderse a la región paraselar y supraselar ⁵.

TRATAMIENTO

Dado a la naturaleza crónica y a la significativa alza en la tasa de morbi-mortalidad de la acromegalia, el tratamiento es NECESARIO en todos los pacientes. Hay tres modalidades de tratamiento: cirugía, radicación y manejo medicamentoso. Cada uno de estos tratamientos tiene ventajas y desventajas, y en más varias ocasiones se necesita el uso de más de uno o en ocasiones la conjunción de las tres en las diferentes etapas de la evolución del padecimiento. El tratamiento debe de seguir las siguientes metas:

1. Remover el tejido tumoral y el efecto de masa
2. Aliviar los síntomas y signos de la acromegalia
3. Restaurar a valores normales los niveles de hormona de crecimiento y IGF-I
4. Mantener la funcionalidad de la adenohipófisis
5. Prevención de la recurrencia

6. Manejo y tratamiento de las complicaciones crónicas de la acromegalia

Entre los endocrinólogos se encuentran varias controversias con respecto al grado de reducción de HC y criterios de curación que se debe de obtener por medio de la cirugía. Los estudios recientes han demostrado que un resultado posoperatorio por debajo de 5ng/ml es satisfactorio, y que un nivel por debajo de 2ng/ml (o 5mU/L) o IGF-I normal para su edad y sexo, reduce la alta tasa de mortalidad asociada a agromegalia a parámetros normales. Otros comentan que en ves de usar el término cura, es más recomendable utilizar el término de nivel seguro (safe level). Otros consideran un nivel menor de 1ng/ml en nadir posterior al test de carga de glucosa¹⁹.

Cirugía

El abordaje traseptoefenoidal es la vía de elección inicial en la mayoría de los pacientes. Originalmente descrita por Harvey Cushing en 1910, pero debido a la falta de adecuados sistemas de visualización no se hizo un procedimiento de rutina hasta los años 70'. Con los equipos modernos y en manos experimentadas, las complicaciones y mortalidad de este tipo de cirugías esta por abajo del 0.5%²⁰.

Las vías mas utilizadas por esta técnica son la sublabial, trasmucoso y tras nasal, siendo este último el menos cruento de los tres. Los tumores usualmente son de consistencia blanda y muy aspirables, pero pueden llegar a ser duros y necesitaran de ser cuchariados y ser extraídos en fragmentos. Esta técnica se puede utilizar aun con tumores con extensión supraselar, ya que en una gran parte de los casos, esta parte del tumor va cayendo

hacia la región selar. Para los tumores de gran tamaño con importante extensión supraselar, se recomienda en abordaje por vía tras craneal (el cual esta asociado a un índice más alto de morbi-mortalidad). El éxito de la cirugía tras septo esfenoidal depende de varios factores:

- I. Tamaño del tumor
- II. Valores de HC prequirúrgicos
- III. Destreza y experiencia del neurocirujano

Posterior a la revisión de diferentes series se ha llegado a la conclusión de que se debe de llegar a un nivel hormonal de 2ng/ml el cual es alcanzado en 70% al 90% en los microadenomas y en un 30% al 50% en los macroadenomas²¹.

Dentro de las complicaciones se incluyen:

Diabetes insípida, que usualmente es transitoria o permanente solo en el 5% de los casos (osmolaridad sérica mayor a 295 mosm/l junto con una osmolaridad urinaria menor a 150mosm/l hacen el diagnóstico). El tratamiento es por medio de la aplicación de desmopresina (DDAVP, subcutánea, oral o trasnasal).

Fístula de LCR, con la subsecuente posibilidad de neuroinfección.

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), puede ocurrir una semana después de la cirugía

La complicación tardía puede ser el hipopituitarismo (parcial o completo) que ocurre hasta en un 21% según los estudios en el Hospital de St Bartholomew's Hospital, en el Reino Unido²¹.

Radiación

Profesor Kick Plowan describió la radiación como un tratamiento primario o subsecuente en los pacientes con acromegalia. Su empleo más común es posterior a la cirugía cuando esta no alcanza a bajar los niveles hormonales a los niveles deseados, en los pacientes mayores de edad en los cuales la cirugía conlleva un riesgo elevado.

Existen varias modalidades para la aplicación de la radiación, como son la radioterapia externa convencional, radiocirugía estereotáctica, braquiterapia, radioterapia estereotáctica conformal fraccionada, radioterapia con partículas pesadas (proton beam o ciclotron).

Por la cercanía de la vía óptica se recomienda una irradiación diaria menor de 2 Gy a esa región, la mayoría de los centros emplean 25 a 28 sesiones (1.8 Gy a 2 Gy por sesión) para un total de 48 Gy a 50 Gy en un lapso de 5 a 6 semanas con tres campos (dos temporales y un frontal). Numerosos centros han mostrado una reducción de hasta el 50% de los niveles hormonales en un lapso de 2 años y la IGF-I en un tiempo de 8 a 10 años²².

Una de las principales complicaciones es el hipopituitarismo parcial o completo que se presenta entre los 2 a 10 años siendo su pico a los 5 años. Aproximadamente en 80% presentan hipogonadismo, 50% deficiencia de ACTH, y 30% hipotiroidismo.

La discusión de que la irradiación de la región selar puede causar tumores secundarios, es un tema controversial y necesita mayores estudios. En una serie de 750 pacientes, se encontró un desarrollo de tumores "aparentemente secundarios a la radiación de la región" en un 1%²³.

Las alteraciones psicológicas y cognitivas, también han sido enfocadas a ser causadas por la irradiación pero en

estudios más recientes se ha encontrado que tienen mayor relación con la cirugía en especial por la vía tras craneal que con la radiación.

La Radiocirugía estereotáctica con gamma knife o LICA, a cobrado gran importancia en los últimos años como un tratamiento alternativo a la radiación convencional²⁴.

Tratamiento medicamentoso

Tres diferentes tipos de medicamentos se utilizan actualmente para el manejo de la acromegalia: agonistas dopaminérgicos, análogos de somatostatina y más recientemente los antagonistas de hormona de crecimiento.

Agonistas dopaminérgicos

Desde su descubrimiento y síntesis en 1971 hasta la introducción de los antagonistas de somatostatina a mediados de los 80', los antagonistas dopaminérgicos como la bromocriptina era el único tratamiento para la acromegalia. Sin embargo, con su baja eficacia reduce los niveles de HC en solo el 60% de los pacientes y solo el 10 al 15% alcanzan un nivel de 2ng/ml. Las dosis diarias de bromocriptina (20 a 30 mg/día) son más altas que para su uso en la hiperprolactinemia, por lo cual los efectos indeseables como náuseas, cefalea, mareo e hipotensión ortostática son más frecuentes. El tamaño tumoral también se ve muy ligeramente reducido en la acromegalia, comparado con los prolactinomas que presentan una respuesta muy notoria al uso de bromocriptina. La suspensión del tratamiento resulta en un fenómeno de rebote con hipersecreción de hormona de crecimiento²⁵.

Cabergolide, otro antagonista dopaminérgico con una vida media más larga, prefiere ser utilizado para disminuir la

posibilidad de efectos indeseables, pero también de este medicamento en muchos casos se necesita dosis altas. Los pacientes con tumores mixtos de producción de HC y prolactina, responden de mejor manera a este tipo de medicamentos²⁶.

Análogos de la somatostatina

El desarrollo del octreotide (SandostatinO, Novartis, Basel, Switzerland) un análogos de la somatostatina sintético, fue un avance mayor en el tratamiento de la acromegalia. En contraste con la corta vida media de la somatostatina (90 segundos), el octreotide tiene una vida media de 2 horas. Después de una dosis de 100 mg, hay una supresión de la hormona de crecimiento que dura por varias horas, u esto también sirve como prueba terapéutica para valorar su efecto para un tratamiento a largo plazo con octreotide en ese paciente. Es administrado de manera subcutánea tres veces al día para mantener una dosis estable del medicamento con un efecto máximo. Un 90% de los pacientes demuestran una reducción de los niveles de HC, pero solo en 50 a-60% alcanzan un nivel seguro menor a 2ng/ml y un nivel normal de IGF-I. Las dosis habituales son de 100 a 200 mg tres veces al día, pero puede ser aumentada en algunos pacientes. Las prontas mejorías bioquímicas se acompañan de significativas mejorías clínicas. El octreotide también presenta un efecto independiente y poco comprendido en la disminución de la cefalea asociada a la acromegalia (posiblemente por la disminución del tamaño tumoral). También se ha encontrado que causa ablandamiento de la consistencia del tejido tumoral, lo cual lo hace más aspirable en una eventual cirugía²⁷.

En años recientes, se ha logrado la presentación de depósito de octreotide, lo cual disminuye el número de aplicaciones y prolonga el intervalo interdosis. Octreotide LAR (Novartis), que se administra en dosis de 10mg, 20mg o 30 mg, 4 veces a la semana de manera intramuscular. Lanreotide (Somatuline Autogel, Pisen Biotech, Paris, Francia), que es administrado en una dosis de 60mg o 120mg cada 28 días de manera subcutánea. En un 90% de los pacientes, se alcanzan control adecuado después de 4 semanas con octreotide LAR y después de 6 semanas con Lanreotide. Un factor que hay que tomar mucho en cuenta en estos medicamentos es el COSTO, ya que el costo anual de octreotide LAR es de 15,000 dólares para la presentación de 20 mg y de 19,000 dólares para la de 30 mg. Para el Lanreotide su costo anual es de 13,000 dólares.

Los efectos adversos de los análogos de somatostatina son: intolerancia gástrica, diarrea, flatulencia y nauseas, los cuales van disminuyendo con el tiempo. La gastritis suele ser frecuente y la formación de litos biliares se presenta en un 50% de los pacientes en un lapso de 2 años posterior al inicio del tratamiento, esto por la inhibición de la secreción de la colecistoquinina y la subsecuente parálisis de la vesícula biliar y alteraciones en la composición de la bilis con supersaturación de colesterol²⁸.

Estos nuevos fármacos de depósito han llegado a ser actualmente la primera línea de tratamiento para la acromegalia, ya sea previo a la cirugía, lo cual ayuda a mejorar las complicaciones cardiovasculares del paciente, como posoperatorias para disminuir los niveles residuales posterior al evento quirúrgico.

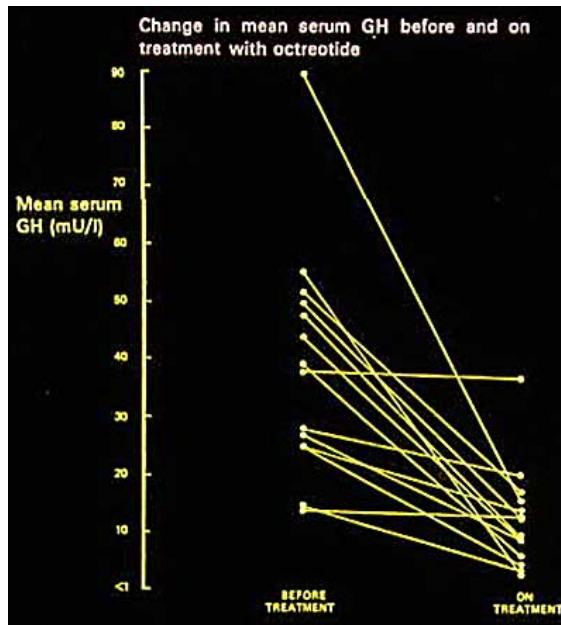


Figura. Cambios en los niveles séricos de hormona de crecimiento en 15 pacientes tratados con Octreotide²⁹.

Antagonistas de la hormona de crecimiento

Es el medicamento más recientemente empleado para el manejo de la acromegalia, lo cual se ha logrado mediante la generación de una molécula afín a los primeros receptores de la hormona de crecimiento. Esta molécula fue conjugada con polietilén glicol (PEG) para aumentar el tamaño de la molécula, prolongar su vida media, y reducir antigenicidad. Estudios de fase 3 de pegvisomant han sido completados y han mostrado buenos resultados, poniéndolo dentro de la primera línea de tratamiento para la acromegalia³⁰.

A pesar de los niveles elevados de hormona de crecimiento circulantes que causa este medicamento, los niveles de IGF-I se normalizan en un 90% de los pacientes. Pegvisomant es administrada diariamente de manera subcutánea de 1 ml en volumen. Teóricamente, a pesar de los niveles altos de hormona de crecimiento

circulantes, causados por la falta de bloqueo por retroalimentación negativa, no se ha demostrado crecimiento del tumor. Pegvisomant es generalmente bien tolerado, a pesar de algunas alteraciones en la función hepática en algunos pacientes.

Este medicamento esta por liberarse para su uso en Europa y los Estados Unidos, también NO se conoce el costo por el momento³¹.

Consejos prácticos para el manejo del paciente con acromegalia

Posterior al diagnóstico de acromegalia, la cirugía debe de ser el tratamiento a seguir. Los estudios multicéntricos han demostrado que en los microadenomas se puede obtener un nivel seguro posoperatorio en el 70 a 90% de los pacientes, bajando a 50% en los macroadenomas y solo el 20% de los adenomas gigantes. Los pacientes con niveles muy elevados de hormona de crecimiento, tienen menor posibilidad de cura bioquímica solo con cirugía. En los pacientes que a pesar de la cirugía continúan con niveles altos de HC, se debe de considerar la aplicación de radiación en alguna de las modalidades ya comentadas. La reintervención quirúrgica solo lograra niveles seguros en un 20% de los casos. Teniendo en cuenta que la radiación no nos va a dar cambios tempranos en los niveles hormonales, se debe de instalar un tratamiento médico. En promedio, a los 2 años de tratamiento se espera una disminución de un 50% en los niveles hormonales, y un 75% para los 5 años se seguimiento.

Bromocriptina normalizara los niveles de HC solo en un 10%, y cabergolide en un 30% de los pacientes.

Octreotide y las versiones de deposito como octreotide LAR y Lanreotide, con tratamiento de 4 a 6 semanas,

reducirán los niveles hormonales en un 60% de los pacientes.

Pegvisomant, se recomienda en los pacientes con resistencia a los octreotidos, cuando este se ponga a disposición del público.

En todos los pacientes con acromegalia, se debe de poner especial énfasis en el control de las complicaciones pulmonares y cardiovasculares y los factores que empeorarían estos como son el fumar, dislipidemias, y alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos³².

CURACIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA EN ACROMEGALIA

Los objetivos del tratamiento incluyen la curación bioquímica con la finalidad de disminuir la morbimortalidad, permitiendo una sobrevida normal, además de la remisión de los síntomas, regresión de los cambios somáticos y metabólicos, y ablación de la masa tumoral. Hasta la fecha el tratamiento de elección de esta enfermedad continúa siendo la resección quirúrgica del tumor, con lo que se logra la mayor parte de los objetivos planteados⁸.

Si bien la normalización de la producción autónoma y desordenada de GH es entonces un objetivo importante del tratamiento, ésta es difícil de lograr en forma completa en un gran número de pacientes, ya que lo anterior significa:

a). restaurar a los niveles normales y la forma de secreción de GH (pulsatilidad), la cual es indetectable la mayor parte del día exceptuando los picos que ocurren en forma intermitente durante el día y en forma mas frecuente durante la noche.

b). normalizar la respuesta de supresión de GH durante la curva de tolerancia a glucosa oral (CTGO), es decir a niveles promedio de 0.57 ng/ml en hombres sanos y de 0.71 ng/ml en mujeres sanas, mediante mediciones de GH con ensayos ultrasensibles ⁹.

c). obtener un nivel normal de IGF-1 de acuerdo a la edad y sexo del paciente.

Dado lo anterior, el mejor criterio de curación, será aquel que tome en consideración un nivel seguro de GH e IGF-1 de acuerdo al cual se garantice una disminución en la morbi-mortalidad de los pacientes.

Los criterios bioquímicos para definir curación en acromegalia han ido evolucionando con el tiempo, y probablemente continúen haciéndolo, siendo cada vez más estrictos los niveles que determina la normalidad de GH durante el estado posoperatorio. Esto es debido en parte al mejoramiento en los ensayos para medir esta hormona, los cuales son cada vez más sensibles, permitiendo un menor límite de detección de ésta ⁹. Todavía hasta hace pocos años en 1998, en que en la mayoría de los centros se contaba sólo con radioinmunoanálisis (RIA) para la medición de GH se aceptaba como normal un nadir de <2 ng/ml GH durante CTGO ¹⁰. Recientemente este criterio ha cambiado a <1 ng/ml para definir curación mediante la utilización de ensayos ultrasensibles tales como el inmunoradiométrico (IRMA) y el quimioluminiscente para medir GH ¹⁰⁻¹².

El resultado de algunos estudios epidemiológicos ha contribuido también a la evolución en los criterios de curación en acromegalia. Mientras que en los años 70's y 80's un nivel de GH de 5 ng/ml era considerado como de curación ¹³, a mitades de los 90's los estudios de Bates, Rajasoorya y Swearingen mostraron que los índices de

mortalidad en acromegalia se igualaban con los de la población general solo cuando la GH basal era menor de 2.5 ng/ml ^{8,13,14}.

Los criterios utilizados durante varios años por diferentes autores para definir curación en acromegalia han sido diversos, e incluyen la presentación de una o varias de las siguientes mediciones:

1. GH basal menor de 2.5 ng/ml
2. GH medida a la zar menor de 2.5 ng/ml ¹⁵
3. GH media (promedio de varias mediciones de GH en el día) menor de 2.5 ng/ml ⁹
4. Supresión de GH (GH nadir) durante una CTGO a menos de 2 ng/ml (medida por RIA) o menor de 1 ng/ml (medida por IRMA) ¹⁰
5. Niveles normales para edad y sexo de IGF-1 ¹²

Debido a la falta de uniformidad por los diferentes centros neuroendocrinológicos para utilizar e interpretar los criterios anteriores durante la evaluación posoperatoria, en 1999 se reunió un grupo de expertos con la finalidad de hacer un consenso, en el cual se determino como criterio de curación un nivel de IGF-1 normal para la edad y sexo del paciente, además de un nadir de GH menor de 1 ng/ml durante la CTGO, sugiriendo realizar estas mediciones 6 a 12 semanas después de la cirugía ¹¹.

Diferentes grupos han evaluado la tasa de curación como resultado del tratamiento quirúrgico en cada una de sus series. Sin embargo debido a la diversidad de criterios que han sido utilizados en cada una, así como al diferente tiempo posoperatorio en que fueron evaluados los pacientes (desde algunos días hasta años después de la cirugía), existe una diferencia muy amplia en los resultados (tabla 1).

Tabla 1. EVALUACIÓN POSOPERATORIA EN ACROMEGALIA

Revisión de la literatura

Autor	No. Pac	Criterios Curación	No. Eval	%Cura	%Activos
Abosch ¹⁵ 1998	25 4	GHb < 5	1	76	24
Swearingen 1998 ¹³	16 2	GHn < 2 IGF-1 nl	1	57	43
Freda ¹² 1998	60	IGF-1 nl	1	63.3	36 18% GHn < 1
Biermasz ¹⁷ 2000	59	GH < 2.5 + GHn < 1.25 (RIA) ó < 0.38 (IRMA) + IGF-1 nl	2	37	63
Kaltsas ¹⁶ 2001	67	GHm < 2.5 ó IGF-1 nl	2	34 42	66 58
Kreutzer ¹⁸ 2001	57	GH < 5 ó GHn < 1 (IRMA) ó IGF-1 nl	3	66.7 61.1 70.2	33.3 38.9 29.8

GHb=GH basal, GHn=GH nadir, GHm= GH media (promedio de varias tomas en el día). nl=normal. Resultados en ng/ml.

Más recientemente, algunos han encontrado ciertas discordancias en el estudio bioquímico posoperatorio en un mismo paciente, al tomar en consideración la medición de GH e IGF-1 para definir curación. El trabajo de Freda de 59 pacientes con acromegalia, reportó el resultado de una última evaluación posoperatoria realizada a cada paciente, utilizando como criterio de curación un nivel normal de IGF-1 de acuerdo al cual, el 36% de los

pacientes se mantenían activos, sin embargo la mitad de ellos tuvieron un nadir de GH menor de 1 ng/ml (es decir normal) ¹². A la fecha no se sabe cuál es la frecuencia con que se presentan dichas discordancias.

En estudios realizados en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, en el que se incluyeron dos evaluaciones bioquímicas (temprana y tardía), durante el estado posoperatorio en 50 pacientes con acromegalia, mostró cierto número de pacientes en los que se presentaron discordancias entre el nadir de GH e IGF-1, debido en la mayor parte de los casos, a un nivel elevado de IGF-1. El número de pacientes que presentaron resultados discordantes fueron menor en la última evaluación (18%), en comparación con la inicial (12%), lo que sugiere la posibilidad de cambio de una categoría discordante a otra concordante (curado o activo) con el paso del tiempo, así como la necesidad de hacer evaluaciones periódicas y repetidas en este grupo de pacientes (tabla 2).

Tabla 2. EVALUACIÓN POSOPERATORIA EN ACROMEGALIA
Experiencia en el Hospital de Especialidades del
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

N. Pac	Criterio curación	Evaluación Meses PosQx	Curados	Activos	Discordantes
50	GHn < 1 + IGF-1 nl	Temprana 1-4 meses	36%	38%	26%
		Tardía 6-24 meses	4%	36%	18%

Aún cuando los objetivos del tratamiento de la acromegalia están bien establecidos desde hace mucho tiempo, el patrón hormonal que debe tener un paciente

considerado como "curado" ha sido durante mucho tiempo y aún a la fecha motivo de controversia. La evolución en los métodos de medición de hormonas y el seguimiento a largo plazo con evaluaciones repetidas de los pacientes durante el estado posoperatorio, nos permitirán acercarnos al conocimiento de cuál es el nivel de hormona(s) que debemos alcanzar para rebasar aquel que ponga al paciente en un riesgo de morbi-mortalidad elevado, sin embargo falta aún por conocer el nivel justo de recuperación que se requiere en la dinámica de GH para restablecer el eje somatotrópico a condiciones suficientemente normales.

SINDROME DE CUSHING

Este trastorno es resultado de la exposición crónica a niveles altos de glucocorticoides. Siendo una enfermedad considerada como rara, y que en muchos casos se puede diagnosticar por exclusión en casos de obesidad o fatiga si causa aparente. Este síndrome es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres y si pico se presenta entre la tercera y cuarta década de vida.

El caso severo y sin tratamiento, este síndrome puede aumentar la mortalidad a 5 años en un 50%¹.

Patofisiología

El cortisol es secretado por la zona fascicular y reticular de las glándulas suprarrenales bajo el estímulo de la hormona Adenocorticotrófica (ACTH) de la hipófisis. La ACTH es secretada como respuesta al estímulo de la hormona liberadora de corticotrofinas (CRH) del hipotálamo. El cortisol ejerce un efecto de retroalimentación negativa para la ACTH en la hipófisis y la CRH en el hipotálamo. El cortisol es bajo la influencia

del ciclo circadiano, teniendo un pico a las 7:00 a 8:00 hrs y un punto mas bajo a las 0:00 hrs, comenzando a subir nuevamente a las 2:00 hrs. En el momento que se pierde este ciclo circadiano, junto con la retroalimentación negativa, esto conlleva a un nivel aumentado constante y crónico de cortisol circulante y esto da lugar al estado clínico denominado síndrome de Cushing².

Etiología

La etiología de este síndrome se puede dividir en dos:

- 1). Dependiente de ACTH: enfermedad de Cushing (adenoma de hipófisis productor de ACTH) en el 90% de los casos, síndrome de ACTH ectópica (Carcinoma de células claras de pulmón), síndrome de CRH ectópica, administración exógena de ACTH o glucocorticoides.
- 2). NO dependiente de ACTH: adenoma adrenal, carcinoma adrenal, hiperplasia adrenal³.

Manifestaciones clínicas

Pueden variar en severidad y clásicamente se describen: obesidad de tronco con joroba de búfalo, cara en luna llena, extremidades delgadas. Hirsutismo, debilidad muscular, formación de moretones fácilmente.

Osteoporosis, hipertensión arterial, retraso en la cicatrización de heridas. Hiperglicemia, glucosuria, leucocitosis, linfoopenia, hipocalcemia, hipercalciuria (cálculos renales) y especialmente en los casos de producción de ACTH ectópica. Pérdida de la libido y menstruación. En los niños se asocia a aumento de peso y retraso en el crecimiento.

La rápida aparición de debilidad e hiperpigmentación con poco o ligero aumento de peso y ausencia de apariencia cushinoide, se debe de pensar de primera instancia en

una secreción ectópica de ACTH mas frecuentemente visto en carcinoma de células claras de pulmón. Hirsutismo severo y virilización sugiere la presencia de carcinoma adrenal⁴.

Diagnóstico

Los datos de laboratorio muestran la tolerancia a la glucosa disminuida como resultado de resistencia a la insulina. La poliuria esta presente por el aumento en la eliminación de agua libre lo cual puede empeorar con la presencia de diabetes.

Entre las pruebas para el diagnóstico esta la prueba de supresión por dexametasona, que se realiza en dos fases:

Fase 1. Se administración de 0.5 mg de dexametasona cada 6 hrs (dosis baja) por dos días.

Fase 2. Se administración de 2 mg de dexametasona cada 6 hrs (dosis alta) por dos días.

Resultados: el paciente con secreción ectópica de ACTH, presenta niveles elevados de cortisol en las muestras, ya sea en la fase 1 o en la fase 2 (el 50% de los pacientes).

En un sujeto sano, la administración de un glucocorticoide bloquea el eje hipófisis-suprarenal, bajando los niveles de cortisol (<50nmol/l), Esta prueba tiene una sensibilidad del 97 a 100%. Figura 1.

Hay una versión corta de la prueba (medición de 9 hrs) en la cual se administra 1 mg de dexametasona a las 11pm y se realiza una medición de cortisol a las 8am, un nivel <50nmol/l, se considera positivo. La sensibilidad de esta prueba es más baja pero más fácil de realizar⁵.

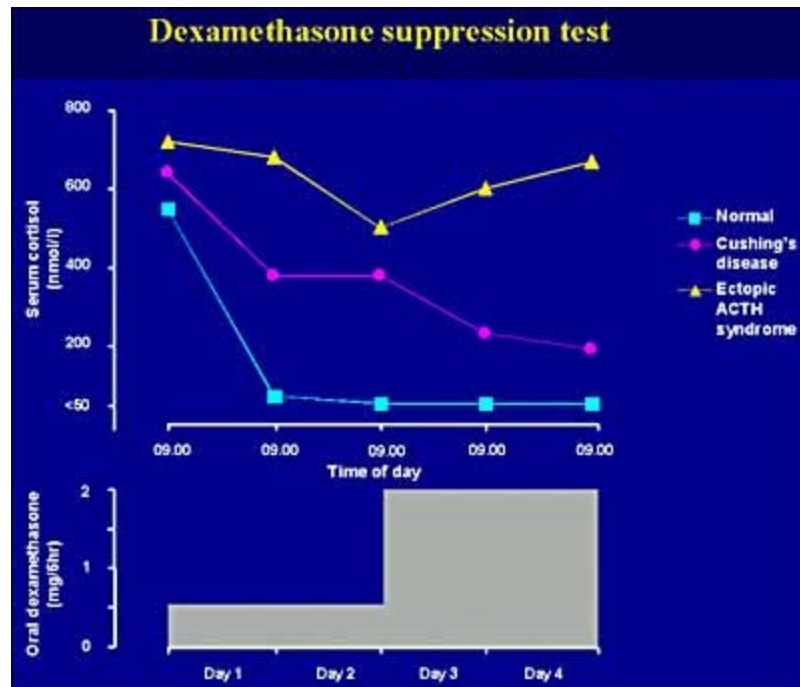


Figura 1. Esta grafica nos muestra la curva que presenta una persona normal, una enfermedad de Cushing y síndrome ectópico de ACTH. Prueba a dosis baja (día 1 y 2), dosis alta (día 3 y 4).

La medición de cortisol o sus metabolitos (17-hidroxycorticoesteroide) en orina y creatinina durante 24 hrs, siendo la excreción de cortisol libre por encima de 100 microgr/dL o más de 95 mg de creatinina datos que apoyan el diagnóstico.

La prueba para determinar la pérdida del ciclo circadiano se realiza mediante la de toma de muestra de cortisol a las 8 am y 11 pm, se considera positiva para síndrome de Cushing cuando la muestra de las 11 pm se encuentra 50% por encima de la de las 8 am, lo cual indica carencia de variación diurna que es característico de este trastorno.

Prueba de metirapona, que sirve para determinar si el origen del trastorno es hipofisario o suprarrenal.

Prueba de de corticotropina, que consiste en la administración de hormona liberadora de cortocotropina (100mcg CRH IV), lo cual aumentara la producción de ACTH y cortisol en los pacientes con adenoma de hipófisis, lo cual NO sucede en los pacientes con producción ectópica de ACTH⁶.

Para determinar la causa del hipercortisolismo se toma el nivel basal plasmático de ACTH, un nivel por debajo de lo normal (20 pg/mL) indica un probable tumor suprarrenal, mientras que un nivel elevado de ACTH indica una producción ectótica o un adenoma de hipófisis productor de ACTH.

La medición de ACTH en el seno petroso inferior sirve para determinar si la hipófisis es el sitio de producción de ACTH o es algún otro sitio ectópico. Esto se realiza mediante la cateterización de AMBOS senos petrosos inferiores y la medición plasmática de ACTH (también se puede medir CRH). Se realiza una medición de los niveles plasmáticos y se saca un gradiente. Si el gradiente es mayor en el centra que el periférico por mas de 2 veces, se considera positivo. Esta prueba tiene un sensibilidad de 100%⁷.

Tratamiento

El tratamiento del síndrome de Cushing de origen hipofisario consiste en la resección del tumor, actualmente esto se recomienda por la vía traseptoefenoidal. En caso de presentarse una disminución importante en la función de los corticotropos puede haber hipocortisolismo secundario (síndrome de

Nelson) a la cirugía, por lo cual se debe de dar manejo sustitutivo con hidrocortisona, mientras estos reactivan su función, esto puede llevar desde 6 a 36 meses. En caso de falla a este tratamiento, se debe de considerar la adrenalectomía bilateral o manejo con radiación. En los candidatos no aptos para cirugía o en el posoperatorio, se puede recetar ketoconazol de 200 mg cada 6 hrs, con pruebas periódicas de función hepática (hepatotóxico). En los casos con diagnóstico establecido a la glándula suprarrenal, el tratamiento es la extirpación de esta mediante técnica abierta o a partir de 1992, mediante laparoscopia. Recordando el tratamiento posoperatorio mencionado para los operados de tumor hipofisario⁸.

El pronóstico en los pacientes postoperados de tumorectomía por vía traseptoefenoidal presentan una curación en un 65 al 70% (en microadenomas llega a ser hasta de 90%) con una posibilidad de recurrencia a los 10 años de 20 a 25%.

Los pacientes tratados solo con radioterapia presentan una remisión del 20% siendo que los pacientes operados de tumor hipofisario y posterior radioterapia coadyuvante presentan una remisión de hasta el 83%. En los pacientes radiados se puede presentar deficiencia de las otras hormonas hipofisarias, siendo la hormona de crecimiento la más afectada en un 68% de los casos, seguida de hipogonadismo en 40% e hipotiroidismo en 16% de los pacientes⁹.

El tratamiento médico presenta a los **adrenolíticos**, que inhiben la biosíntesis de esteroides en la corteza adrenal. Estos son: metirapone, ketoconazol, aminoglutetimida, mitotane, etomidato.

Metirapone: bloque a la enzima 11beta-hidroxilasa, bloqueando la producción del cortisol. Utilizado en el síndrome de origen adrenal o de origen ectópico. La dosis varia de 500-6000 gr/día. Los efectos adversos son: hirsutismo, acne y mareo¹⁰.

Ketoconazol: es un derivado del imidazol originalmente utilizado como antifúngico. Se comenzó a ver en los pacientes tratados con este medicamento la presencia de ginecomastia, lo que llevo a investigaciones y la conclusión de que inhibía la producción de los esteroides sexuales. Hay inhibición de la actividad de la 11beta-hidroxilasa, 17-hidroxilasa y 18-hidroxilasa entre otras enzimas. Se ha reportado el efecto directo sobre la producción ectópica de ACTH, los carcinomas adrenales y los tumores hipofisarios invasores productores de ACTH. La dosis de inicio es de 200 mg dos veces al día y puede aumentarse hasta 1200 gm/día en 4 tomas. Los efectos clínicos se dan de manera importante, llegando a haber una disminución considerable en los medicamentos antihipertensivos y para el manejo de la diabetes. Los efectos adversos más frecuentes y severo es la HEPATOTOXICIDAD, también se puede presentar, eritema cutáneo, ginecomastia y reducción de la libido, aumento de colesterol LDL¹¹.

Aminoglutetimida: inhibe la producción de cortisol, estrógenos y aldosterona. Inhibe a la 11beta-hidroxilasa, 18-hidroxilasa y aromatasa que afecta la producción de estrógenos. Utilizada en los carcinomas adrenales, con poca eficacia en los tumores a nivel hipofisario. Poco usada por su alta frecuencia en sus efectos adversos (85), que son rash cutáneo, fiebre, mareos, letargo. Estos efectos se pueden disminuir al disminuir la dosis mediante su uso conjunto con metirapone.

Mitotane: Isómero del insecticida DDT. Reduce la producción del cortisol y aldosterona mediante la inhibición de la 11beta-hidroxilasa. Se ha visto buen resultado en el uso de este medicamento aunado a la radioterapia, con una remisión de los adenomas de hipófisis hasta en un 80%. Su efecto adverso más importante es la hipercolesterolemia a expensas de LDL.

Etomidato: es un imidazol como el ketoconazol, pero con mayor potencia inhibidora sobre la 11beta-hidroxilasa y 17-hidroxilasa. Su uso es en el síndrome de secreción ectópica de ACTH, con una respuesta muy buena, pero con el inconveniente importante de que es un medicamento de uso intravenoso¹².

Otros medicamentos empleados en el manejo del síndrome de Cushing son los antagonistas de serotonina. El efecto de estos medicamentos no está bien comprendido pero se cree que actúan a nivel del hipotálamo, inhibiendo la producción de CRH y a su vez la secreción de ACTH y esto disminuye la producción de cortisol. Estos medicamentos son: Ciproheptadina, ritanserina.

Agentes agonista de la dopamina: La bromocriptina se a empleado con el fin de disminuir los niveles de ACTH a nivel de la hipófisis, la cabergolida también se a empleado con este fin, pero se ha reportado que los resultados son pobres.

Agonistas GABA: Valproato de sodio, se ha empleado como un reductor en la secreción de ACTH, pero no se ha comprobado sus resultados a largo plazo.

Los estudios a futuro muestran que las vías colinérgicas tienen un importante papel en la enfermedad de Cushing y por lo tanto hay investigaciones sobre el uso de los agentes anti-muscarínicos y su efecto sobre la reducción de ACTH y consecuente nivel de cortisol. El ácido retinoico, se ha encontrado que inhibe la secreción de ACTH in-vitro.

Las complicaciones de no tratar el síndrome de Cushing pueden ser graves e incluso producir la muerte. Los pacientes pueden sufrir complicaciones por la hipertensión o diabetes. Incremento en la susceptibilidad a infecciones. Fracturas por osteoporosis, frecuentemente a nivel de las vértebras o la necrosis aséptica de la cabeza de fémur. Puede presentarse nefrolitiasis¹³.

PROLACTINA

Historia

Prolactina es la hormona adenohipofisaria que estimula la secreción láctea, según definición de Riddle y col.(1933). Fue descubierta en 1928 en la hipófisis de vaca, y es considerada, filogenéticamente, la hormona más antigua del reino animal. Ha sido detectada en insectos, anfibios, peces y mamíferos. Su actividad luteotrófica se estableció hasta 1945, también se le conocía como hormona lactotrófica.

En un principio fue difícil su aislamiento pues su estructura es semejante (en un 16%) a la hormona de crecimiento (GH) y ambas se localizan en la hipófisis, solamente que la GH en mayor concentración. Su existencia como una entidad química, distinta de la hormona del crecimiento, se estableció a través de una

serie de estudios realizados entre 1965 y 1971, conociendo también como se lleva a cabo el su secreción, donde interactúan diversos factores fisiológicos con componentes neurohormonales hipotalámicos positivos y negativos¹.

Estructura química

La prolactina es una hormona polipeptídica de cadena única, con un peso molecular aproximado 22,500 daltons, siendo la hormona adenohipofisaria que interviene en la lactación, por medio de eventos fisiológicos y bioquímicos.

Su cadena polipeptídica consta de unos 198-200 residuos aminoácidos cuya secuencia completa no ha sido conocida. De los primeros 50 aminoácidos más del 80% son idénticos u homólogos a la prolactina bovina.

Esta es la secuencia de los primeros 23 residuos aminoácidos correspondientes al extremo N-terminal

NH₂-leu-pro-ile-cys-pro-gly-ala-ala-arg-cys-gln-val-thr-leu-arg-asp-leu-phe-asp-arg-ala-val

En un sujeto normal del 80 al 90% consiste en una forma pequeña pero funcional llamada I-PRL (little Prolactin) constituida por 199 monómeros de aminoácidos también llamada nativa.

Coexiste una forma hormonal de mayor peso molecular (40,000-50,000 daltons) llamada prolactina grande (big-PRL) la cual se presupone es una forma de depósito, que pocas veces es detectada en el suero y su actividad biológica es casi nula. Sin embargo se le detecta en los padecimientos de hiperprolactinemia sin manifestaciones

clínicas patológicas, tal vez segregada directamente por la hipófisis o representa una forma de agregados poliméricos.

También se ha reportado una forma dimérica de la big-PRL que quizás tenga unida una inmunoglobulina IgG, se le ha llamado macroprolactina (big big-Prolactin) con un peso molecular superior a los 100,000 daltons y sin actividad biológica.

Acciones fisiológicas

La función principal de la prolactina en la mujer es estimular y mantener la lactancia puerperal, acción directa sobre las células acidofílicas conocidas como lactotrofas de la glándula mamaria. Para que aumente el sistema ductal se requiere de estrógenos, hormona del crecimiento, corticoides, lactógeno placentario y prolactina. Para el desarrollo del sistema lóbulo alveolar se requiere de estrógenos, progesterona y prolactina, por lo que se deben considerar los niveles de estas hormonas en estados patológicos como mastopatía fibroquística, mastodinia (dolor mamario), carcinoma mamario, etc.

Se le relaciona con la regulación del ciclo reproductivo, el mantenimiento del embarazo y el crecimiento fetal, mediante un efecto sobre el metabolismo materno actuando sobre diferentes órganos efectores para facilitar sus funciones por sinergia con otras hormonas o bien por inhibición de otras hormonas.

Podemos decir que desempeña funciones de "tramitadora de permiso", modificando la sensibilidad de ciertos órganos efectores para que puedan actuar sobre ellos otras hormonas.

De las más de 85 funciones que se han relacionado con la prolactina, podemos mencionar efectos sobre estructuras ectodérmicas y sinergia con hormonas esteroides.

En los varones el comportamiento de la prolactina puede afectar la función adrenal, el equilibrio electrolítico, ginecomastia, algunas veces galactorrea, decremento del libido e impotencia y otras funciones como la de la próstata, vesículas seminales y testículos.

Durante la gestación los niveles de prolactina en el líquido amniótico llegan hasta 1000 ng/mL., mayor concentración que en cualquier otro fluido orgánico, esto sucede entre la 15^a y 20^a semana de gestación y desciende poco a poco hasta el final del embarazo a 450 ng/mL. Se presupone que es producida por la hipófisis fetal y la materna, con una posible función de osmorregulación del feto, para la supervivencia en el medio acuático intrauterino, ayudando contribuyendo así a la maduración pulmonar con aumento en el contenido de fosfolípidos y cambios en la relación lecitina-esfingomielina.

En otras especies animales se le asocia con una función osmorreguladora, evitando las pérdidas urinarias de agua y electrolitos, aún no comprobada en humanos, pero con posible relación con el síndrome de tensión premenstrual.

En el ser humano las otras funciones atribuidas se presentan en sinergismo con las hormonas esteroideas gonadales, como es la permanencia de la estructura del cuerpo lúteo y su producción de progesterona, con acción en los procesos reproductivos, esto por investigaciones

que revelaron la presencia de receptores específicos de prolactina en el ovario de los mamíferos, cediéndole parte de la función progestogénica; que entre otras funciones estimula la formación de receptores de membrana para la hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) para el crecimiento del folículo y la síntesis de estradiol. En los folículos antrales pequeños se demostró una concentración de prolactina casi de 6 veces mayor que en circulación, cuando el folículo alcanza los 6 a 8 mm de diámetro los niveles descienden, aproximándose a los niveles sanguíneos basales cerca de la ovulación.

Se han reportado funciones secundarias o de menor potencia, relacionándola con la androgénesis que se lleva a cabo en la zona reticular de la corteza suprarrenal, pues se han encontrado receptores específicos para prolactina, la unión con dichos receptores estimula la secreción de dehidroepiandrosterona y su sulfato.

En específico en la glándula mamaria la prolactina estimula las células secretoras alveolares induciendo la síntesis y secreción de leche, pero también se requiere de insulina e hidrocortisona para que las hormonas corticoesteroides trabajen sinérgicamente estimulando el sistema lactosa-sintetasa. Las cinasas proteicas dependientes del AMP cíclico inducen la síntesis de caseína por producción de RNA mensajero específico².

Variaciones diarias y circadianas

Los niveles séricos de prolactina tiene variaciones diarias y circadianas, su secreción es pulsátil, como lo describió Sassin y col. midiendo los niveles sanguíneos cada 20 minutos y con aumentos de hasta 50%.

Tiene un ritmo circadiano con aumentos o picos secretorios durante la etapa de sueño, iniciando entre los 10 minutos y poco más de 1 hora de iniciado el sueño y alcanzando los valores mas altos principalmente en las etapas mas profundas. Dichos valores no descienden sino hasta dos horas después de haber despertado y poco a poco disminuyen hacia el final de la tarde, sin una tendencia a repetirse en el mismo sujeto en días posteriores, una vez en circulación la vida de la prolactina media se estima en 14 minutos.

Al parecer las variaciones por horario y durante el sueño se deben a que el estímulo dopaminérgico del hipotálamo se va modificando, la fluctuación circadiana no se ve afectada por la administración de anticonceptivos³.

Secreción, mecanismos de regulación e inhibición

Diversos factores farmacológicos y fisiológicos interaccionan con elementos neurohormonales hipotalámicos, llevando a cabo una regulación de la actividad de la prolactina.

El sistema nervioso central es el que regula la secreción de prolactina mediante un mecanismo de inhibición, vía conexiones hipotálamo-hipófisis. El hipotálamo ejerce una función importante inhibitoria para establecer el nivel normal de secreción de prolactina, a través de un factor no identificado llamado factor PIF (Prolactin Inhibitor Factor) su efecto tónico inhibitorio es predominante, y cuando se presenta una desconexión hipotálamo-adenohipofisiaria por sección del tallo hipotalámico o por lesiones destructivas hipotalámicas lleva consigo una hipersecreción de prolactina.

Al obtener extractos hipotalámicos de cerdo purificados, se observó que las sustancias contenidas que actuaban como factores inhibidores de la liberación de prolactina eran algunos alcaloides como la ergolina y compuestos similares, iones metálicos divalentes como el cobre, níquel o zinc.

La L-Dopa es el precursor de la formación en grandes cantidades de dopamina, a esta última se le atribuye ser el verdadero factor PIF fisiológico, ya que presenta un control importante inhibiendo la liberación de la prolactina, por la presencia de un tracto tuberoinfundibular-intrahipotalámico dopaminérgico, que lleva dopamina a las regiones pericapilares de la zona externa de la eminencia media. Si se aplica una dosis de 4 ug/kg/minuto durante 3 a 4 horas produce una clara disminución de forma rápida y sostenida, regresando a sus valores anteriores una vez que se suspende el medicamento.

Al igual que la dopamina, la apomorfina y bromoergocriptina, otras drogas agonistas que utilizan las vías dopaminérgicas, tienen control inhibitorio sobre la hormona prolactina, sin embargo no son las únicas causas provenientes del hipotálamo.

Por otro lado las catecolaminas y los alcaloides muestran su efecto inhibitorio tanto in vitro como in vivo, actuando directamente sobre la hipófisis por las vías catecolaminérgicas aumentando el contenido hipotalámico de PIF.

En otros reportes sobre el factor liberador de prolactina (PRF) que es producido por el hipotálamo, en ellos se

presupone que puede ser la Hormona liberadora de tirotrópina (TRH), ya que en situaciones con hipersecreción de tripéptido TRH (hipotiroidismo primario) se manifiesta en forma conjunta una secreción aumentada de prolactina, por otro lado cuando se aplican dosis farmacológicas, actuando la TRH sobre las células lactotropas, pero también se cuenta con experimentos donde a pesar de ser inactivada la función de la hormona liberadora de tirotrópina utilizando la aplicación de calor controlado, y administrando los extractos hipotalámicos, se tiene la misma capacidad de lograr estimular la liberación de prolactina y hasta en un mayor nivel, además de no tener evidencia documentada de un aumento en los niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH) o alteración de la función tiroidea en mujeres que están amamantando y que cursan con hiperprolactinemia

De igual forma se hace mención de varias sustancias que han presentado la función de PRF como el Polipéptido Intestinal Vasoactivo (VIP), presente en el hipotálamo y en la sangre del tallo hiposifario, el ácido gamma-hidroxi-butírico (metabolito del GABA, ácido gamma aminobutírico), la prostaglandina E2, la serotonina, los estrógenos y algunos extractos de la glándula pineal.

Algunas sustancias que bloquean a los receptores dopaminérgicos aumentan la secreción de prolactina, como sucede cuando bajan las catecolaminas por efecto de medicamentos como pueden ser las fenotiazinas, reserpina, metil-Dopa, el triptofano, clorpromacina, y el sulpiride que es un anti-psicótico utilizado en esquizofrenia.

Existe la probabilidad de una retroalimentación negativa (feedback) en lo que podríamos llamar un circuito cerrado hipófiso-hipotalámico, a través de la misma hormona, llegando al hipotálamo por conexiones vasculares o por flujo axonal retrógrado, es probable que su acción repercute con un aumento de la secreción del PIF hacia los vasos portales inhibiendo así su propia secreción.

Algunos casos por efectos de medicamentos como neurolépticos, diversos esteroides, pentobarbital sódico (durante la anestesia) producen una disminución del contenido hipotalámico del factor inhibidor de prolactina (PIF) por vía serotoninérgica, estimulando la secreción de la hormona.

Durante los tratamientos con estrógenos como el 17 b - etinilestradiol, se denota una elevación notable de los niveles en el suero, sin que se presente galactorrea ni agrandamiento importante de las mamas.

Limites de referencia

En sangre, la prolactina se puede encontrar desde la 16^a semana de vida fetal, aumentando sus niveles por secreción activa, ya que al nacimiento muestra cantidades mayores a los registrados en la madre.

El rango de niveles basales en promedio en 102 mujeres adultas aparentemente sanas es de 1.39 a 24.2 ng/mL (se expresa en nanogramos/mililitro) con un media de 7.97; para hombres se reporta en un estudio con 87 hombres aparentemente sanos, una media de 5.6 y límites de 1.61 a 18.77 ng/mL.

Los límites de referencia varían de acuerdo a la población estudiada presentando variaciones individuales muy marcadas, incluso por grupos de edad y sexo donde la media reportada va desde 8 ng en varones prepúberes, hasta 10 ng en varones púberes y 13 ng en varones adultos. De forma semejante en el sexo femenino se ha observado un incremento desde los 7 ng en la etapa prepúber y los 13 ng en la pubertad. En las mujeres fértiles los niveles denotan una ligera elevación durante la ovulación y la fase luteínica, con respecto a la fase folicular, correspondiendo con los niveles de estrógenos endógenos liberados por el ovario, los cuales reducen el factor Inhibidor de la Prolactina (PIF) en el hipotálamo aumentando el número de células lactotrofas como se ha demostrado en ratas, por estimulación, este efecto depende de la dosis y duración de la aplicación, pero suele manifestarse por 24 horas.

En mujeres posmenopáusicas y hombres de edad avanzada, los niveles descienden, no está claro si por deficiencia hipofisiaria o por insuficiencia gonadal, demostrando cierto papel en la función gonadal y del envejecimiento.

La presencia de diferentes estímulos inespecíficos, como pueden ser el coito, el ejercicio, situaciones de estrés como una cirugía, curso de hipoglucemia insulínica, etc. provocan variaciones en la secreción de prolactina, pudiendo ser algunas de naturaleza adaptativa como la ocurrida en hipoglucemia.

Considerando lo anterior se sugiere que la recolección de muestras para determinar el nivel de prolactina se realice

en dos tomas basales después de las 9 de la mañana para evitar efectos tardíos nocturnos e hipoglucemias⁴.

Efectos de hiperprolactinemia

Una secreción descontrolada de prolactina o hiperprolactinemia, puede provocar anovulación y amenorrea secundaria de aparición espontánea, como en el síndrome de Forbes-Albright, causada por tumor o también el síndrome de Chiari-Frommel que cursa con galactorrea persistente después del embarazo debido a un trastorno funcional.

Haciendo una revisión histórica de este padecimiento, Greenblatt menciona a la galactorrea como síntoma principal, y ha sido reportada desde antiguas leyendas mitológicas, la Biblia en el libro de Jacob, menciona un caso de galactorrea patológica, Chiari en 1855 describió un cuadro de lactancia persistente y amenorrea del posparto y así muchos otros reportes han sido publicados.

En el síndrome de galactorrea-amenorrea, cuadro conocido también como de Argonz y Del Castillo, es de utilidad diagnóstica, conocer los niveles basales de prolactina, cuando se sospecha de tumores productores de prolactina (causa número 1 de tumores pituitarios) que llegan a producir hasta más de 100 ng/mL., llamados adenomas que es una neoplasia endocrina múltiple tipo 1, productores de prolactina (el 30% de ellos, Melmed 1986), prolactinomas, micro adenoma de la hipófisis (tamaño menor a 10 mm), macro adenoma (tamaño mayor a 10 mm), etc., de por sí la presencia de galactorrea puede ser un signo de un proceso maligno subyacente. En reportes de otros autores como son Sakiyama y Quan (Obstet.Gynecol.Surv.38:689,1983)

este padecimiento sería del 40 al 50% de todas las formas de lactación no puerperal.

El síndrome de galactorrea-amenorrea es un padecimiento que se presenta en mujeres jóvenes en sus años reproductivos, puede estar asociado al embarazo o no, la amenorrea se sospecha por un mecanismo de la prolactina periféricamente en el ovario, por competencia de los receptores ováricos dirigidos a las gonadotrofinas, siendo refractario a la estimulación exógena, por lo que en algunas mujeres que dan lactación, la prolactina promueve la falta de reacción ovárica, mas este hecho no confiere a la lactación una seguridad de anticoncepción. Los períodos menstruales y la fertilidad vuelven al extirpar el tumor mediante hipofisectomía transesfenoidal. Cuando se presenta recurrencia es recomendable aplicar bromocriptina incluso también para aquellas en la que la cirugía no sea viable o que la causa no sea un tumor.

De los pacientes con acromegalia activa el 20 al 40% de ellos cursan con hiperprolactinemia.

Cuando la hiperprolactinemia es idiopática se pueden presentar niveles hasta de 950 ng/mL.

Otra de las condiciones que puede provocar la hiperprolactinemia es la supresión de la liberación pulsátil de la hormona luteinizante (LH) interfiriendo con el mecanismo de retroalimentación positiva de estrógenos en la liberación de LH modificando la secreción cíclica hipotalámica de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LRH), habiendo mencionado esto se puede comprender mejor el papel de la prolactina en padecimientos como la anovulación, amenorrea,

oligomenorrea, fase lútea corta, síndrome de ovarios poliquísticos, esterilidad, etc.

Es importante mencionar que no siempre que exista galactorrea la prolactina estará en niveles elevados, por lo que debe realizarse una investigación más cuidadosa.

Algunos pacientes con hiperprolactinemia idiopática (16%) presentan auto anticuerpos anti-prolactina, de ellos en el 4% se indujo la hiperprolactinemia por drogas, el 3% presentaron prolactinoma y otro 3% asociado a otras causas. Estos pacientes usualmente no tienen sintomatología como amenorrea o galactorrea.

Debe quedar bien claro que galactorrea e hiperprolactinemia no son sinónimos, es probable que el inicio haya sido un aumento transitorio de la hormona dando por resultado el síntoma que se mantiene aún desaparecido el estímulo que le dio origen.

Por otro lado una deficiente secreción puede originarse por un infarto hipofisiario como en el síndrome de Sheehan (insuficiencia de la hipófisis anterior), que se advierte en el período posparto, como signo precoz y valioso de hipopituitarismo que puede ser parcial o total, o bien una deficiencia de secreción de prolactina aislada sin manifestaciones clínicas.

Niveles de prolactina durante el embarazo

Durante la gestación las concentraciones de prolactina aumentan gradualmente a partir de la implantación y siguen en ascenso casi lineal hasta el parto. Preparando a la glándula mamaria para la lactancia. Las células lactotrofas se ven aumentadas en número y tamaño

considerablemente, tal vez inducidas por el aumento de estrógenos hasta 10 veces más que en la etapa pregestacional. El mayor estímulo para su producción refleja es la succión y estimulación del pezón, efectuada por las vías neurales desde la mama hasta los centros cerebrales.

Durante la gestación normal en el primer, segundo y tercer trimestre los niveles están alrededor de 75, 116 y 216 ng/mL. respectivamente según reportan Tyson y col. El nivel máximo lo alcanza en la semana 25 y empieza a disminuir hacia la 38ª semana. El ritmo circadiano y su secreción por pulsos se mantiene durante todo el embarazo.

Los niveles de prolactina durante el embarazo se pueden resumir de la siguiente manera:

Trimestre	Niveles en plasma (ng/ml)	
	Media	Límites
1er	75	22.5-150.7
2do	116.1	52.3-211.5
3er	216.3	98.7-558.4

Día 0-4 después del parto, comenzada la lactancia.

381.3	191.8-621.5
-------	-------------

Sangre del cordón

445	No aplica
-----	-----------

Los niveles reportados pueden variar de acuerdo a los autores y la población estudiada, el reporte de los niveles en cordón umbilical no se determinaron en el estudio referido.

En observaciones en animales se ha detectado secreción láctea en los alvéolos mamarios durante el embarazo, cuando la prolactina aún no ha alcanzado sus máximos niveles, asumiendo el efecto lactogénico a hormonas placentarias. Ahora en contraparte cuando una mujer en el tercer trimestre de embarazo tiene la prolactina elevada mas no está secretando realmente leche, lo que sucede es que hay un bloqueo de la lactación por acción inhibitoria periférica de los esteroides sexuales, actuando sobre el epitelio mamario mas que inhibiendo la secreción de prolactina, como pueden ser los andrógenos, que compiten por los receptores de prolactina del epitelio alveolar. En el trabajo de parto, sus niveles descienden un poco para volver a elevarse inmediatamente después del nacimiento. La lactación se inicia de 1 a 5 días después del parto una vez que los esteroides sexuales han vuelto a sus valores pregestacionales.

La lactación continuará durante el puerperio a pesar de que la prolactina vuelve a niveles basales considerados normales durante las 3 a 6 semanas del posparto, la succión provocará aumento en la secreción de prolactina que puede ser de 6 a 20 veces el valor basal entre la segunda y sexta semana, aproximadamente como a la doceava semana no se percibe elevación durante la succión del pezón, aunque la lactación continua, la galactopoyesis se mantiene por el efecto succión-vaciamiento de la glándula mamaria.

La secreción continua de la prolactina pos-parto depende por completo del estímulo de succión en los pezones, la enervación de éstos conduce el estímulo a la médula espinal y al tallo cerebral hasta llegar al hipotálamo,

donde se inhibe la liberación en la eminencia media del Factor Inhibidor de la Prolactina (PIF)⁵.

Pruebas de estimulación de prolactina

No se ha establecido cual prueba es mas efectiva para el diagnóstico diferencial de las hiperprolactinemias, se ha utilizado a la clorpromacina intramuscular como estimulador, a dosis de 0.7 mg/kg de peso, seguidos de determinación de prolactina en sangre a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos, observando una elevación de 30 a 60 minutos después, y se observa su pico más alto entre los 60 y 90 minutos, esta técnica es utilizada en pacientes con síndrome de galactorrea-amenorrea. Una respuesta normal será un incremento del doble al cuádruplo en los valores basales. En pacientes con tumor no responderán al estímulo ya que su prolactina está elevada, por otra parte pacientes con lesión del lóbulo anterior de la hipófisis no presentan respuesta. Como efectos secundarios de esta prueba pueden presentarse vértigo, somnolencia e hipotensión. El fundamento de esta prueba es la actividad de la clorpromacina a nivel hipotalámico inactivando el PIF.

Otro ensayo utilizado es la administración de la Hormona liberadora de tiotropina (TRH) sintética intravenosa 500 ug. Que está basada en la actividad de la TRH estimulando a nivel hipofisiario. Utilizada para evaluar pacientes con exceso de prolactina o deficiencia de la misma. Se obtienen muestras a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos, observando cifras máximas a los 15-30 minutos por lo general mayores dos a cuatro veces que la basal.

En pacientes con tumor secretor de prolactina no habrá respuesta pero el valor basal estará elevado, y si existe daño en la hipófisis anterior no habrá respuesta y el valor inicial estará bajo. La respuesta será máxima si se realiza la estimulación a las 6 de la mañana y será menor si se realiza alrededor de las 18 hrs. No se reportan efectos secundarios a esta prueba.

Incluso el procedimiento de hipoglucemia inducida por insulina también se ha utilizado para estimular la secreción de prolactina, sus resultados son variables.

También se cuenta con pruebas dinámicas de reserva hipofisiaria, en uno de ellos se administra L-Dopa, pero tiene muchos efectos colaterales y tiende a desaparecer. Otro más administra 20 mg. aplicado por vía oral de Factor Liberador de Tirotropina (TRF por sus siglas en ingles) provocando un aumento de 2 a 3 veces sobre los niveles basales a la hora, pero tiene un rango de desviación muy grande con respuestas muy fluctuantes y de menor magnitud.

Por último la prueba de sulpirida 50 mg. intramuscular cuya respuesta en una mujer normal es superior a 600% de elevación a los 30 minutos dándonos un buen margen para valorar una respuesta anormal.

Pruebas de supresión de prolactina

Se han aplicado pruebas de supresión utilizando bromocriptina vía oral, con mínimos efectos vasculares y uterotónicos, su vida media es de 4 a 8 horas, su función terapéutica se explica por su propiedad agonista dopaminérgica, con resultados de 3 a 4 horas posteriores y con duración de 20 a 30 horas.

Una sobrecarga de agua 20ml/kg ingerida en 30 minutos conlleva a hipoosmolalidad, y con ello una supresión de la secreción de PRL.

La supresión con L-Dopa actúa estimulando al PIF en producido por el hipotálamo, se administran 500 mg. vía oral, y se determina la prolactina a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos, provoca un descenso por lo menos del 50% con respecto al valor basal, aunque algunos tumores hipofisarios son autónomos y no responden, llevando a una supresión parcial del exceso de prolactina, por lo que esta prueba no es muy confiable.

Ensayos biológicos

Se tiene referencia de múltiples ensayos biológicos utilizados para medir la prolactina y su comportamiento en plasma, desde hace varias décadas, sin embargo ninguno de ellos tiene importancia actualmente en la clínica diagnóstica. Los mencionamos como parte de la historia recorrida, algunos están basados en la presencia de un receptor específico para prolactina en la membrana plasmática de células hepáticas y de la glándula mamaria de la coneja, en el cual se utilizaba el isótopo ^{125}I , otro estimulaba con prolactina emitida en la orina, a el buche de paloma, y en su gran mayoría se aplica el modelo biológico clásico en un mamífero: la rata.

Ensayos químicos para la producción de prolactina

Podemos mencionar también a los métodos químicos que miden la inducción in vitro de la N-acetil-lactosamina (enzima que interviene en la síntesis de la lactosa) y así también el método que incorpora ^{32}P en la síntesis de caseína o bien la detección histológica de la producción

de leche que utilizaba glándulas mamarias de ratonas nulíparas, métodos aptos para muestras con niveles altos de prolactina, pero imprácticos para un gran número de muestras.

El uso de un antisuero antiprolactina utilizado por Herbert y Hayashida (1970) por medio de anticuerpos fluorescentes dio pie al desarrollo de radioinmunoensayos heterólogos, con antisuero de antiprolactina ovina y antisuero antilactógeno placentario humano modificado. Ahora existen radioinmunoensayos simples, rápidos, sensibles (40 pg. de prolactina) y económicos con una precisión de $\pm 15\%$

Para la medición de prolactina se cuenta actualmente con diferentes metodologías algunas semiautomatizadas y otras completamente automatizadas, entre las más utilizadas podemos mencionar el Radioinmunoensayo, Enzimoinmunoensayos, Electroquimioluminiscencia, etc., con una sensibilidad de hasta 0.6 ng/mL. (sensibilidad = concentración mínima detectable que puede distinguirse de cero). En cuanto a la especificidad se ha mostrado una reactividad cruzada con la presencia de 1000 ng/mL. de hormona de crecimiento (GH) menor a 1.71 % y con el lactógeno placentario en concentración de 100,000 ng/mL. menor a 7×10^{-3}

También debemos mencionar que no se ha detectado reacción cruzada con LH, FSH, HCG, ni TSH.

Significado clínico de los niveles de prolactina

Se puede vincular la elevación de la prolactina a:

- a) Galactorrea con posible amenorrea
- b) Enfermedad del hipotálamo o hipófisis

- c) Tumores hipofisarios secretores de prolactina
- d) Acromegalia
- e) Producción ectópica de tumores malignos
- f) Hipotiroidismo primario
- g) Insuficiencia renal
- h) Anorexia nerviosa
- i) Hipoglucemia inducida por insulina

Si hay un descenso del nivel normal basal se presume Síndrome de Sheehan.

Medicamentos que causan hipersecreción de prolactina

Estos medicamentos ingeridos aumentan la secreción de prolactina mediante una inhibición dopaminérgica.

a) Tranquilizantes: Disminuyen el nivel de catecolaminas hipotalámicas o bien bloquean los receptores dopaminérgicos pituitarios.

Fenotiazinas: (Clorpromazina, trimeprazina, tioridazina, etc.),

Diazepóxidos: Haloperidol, Metoclopramida

Antidepresivos tricíclicos

La morfina, heroína

Sulpirida

Domperidona

Meprobamatos

Isoniazidas

Anfetamina

b) Antidepresivos: la reserpina y la metildopa actúan disminuyendo el contenido hipotalámico de la hormona dopamina además de llevar a cabo estimulación serotoninérgica.

c) Anticonceptivos hormonales: Efecto lactótrofo pituitario, la galactorrea puede aparecer durante o una vez suspendido el medicamento⁶.

Medicamentos que disminuyen la secreción de prolactina

- a) Agonistas dopaminérgicos: apomorfina, bromoergocriptina, LSD, l-dopa, quinagolida, serocriptina
- b) Inhibidores del sistema de la Monoaminoxidasa: pargilina
- c) Hormonas: glucocorticoides
- d) Otros. nicotina

Técnica de aislamiento de prolactina

Por último quisiéramos mencionar que la prolactina humana se puede aislar químicamente como sustancia independiente, haciendo la extracción de hipófisis humanas conservadas en acetona, antiguamente la prolactina obtenida era utilizada como tratamiento, pero debido a problemas de micro-heterogeneidad, pequeñas diferencias de tamaño y carga con la hormona de crecimiento (hGH) y la actividad homóloga de ambas no dieron buenos resultados. A continuación mencionamos en síntesis una técnica para el aislamiento de prolactina con una adaptación del método Hwang y Col. y de Hummel y col.(1972).

Técnica de aislamiento: Utilizando 100 grs. aproximadamente de polvo de hipófisis humana (1000 glándulas frescas aproximadamente) conservadas en acetona se obtienen 5 mg. de prolactina pura equivalente

a 29 UI/mg. (Fuchs, Koppler. Endocrinología de la Gestación. 1982)⁷.

Prolactinoma

Es el tumor hipofisario más frecuente, cerca de 50 % del total, es benigno y en 90% de los casos es pequeño (microadenoma: menor de 10 mm); además excepcionalmente aumentan de tamaño.

1 El cuadro clínico típico se compone de trastorno menstrual (generalmente amenorrea), esterilidad y galactorrea; muy raramente se acompaña de síntomas neurológicos. Los macroprolactinomas son mayores de 10 mm y es la variedad más frecuente en el hombre; por ello se extienden fuera de la silla turca y ocasionan síntomas neurológicos, así como compromiso de la visión. La magnitud de la hiperprolactinemia guarda cierta relación con el tamaño del prolactinoma.

En los análisis de prolactina en sangre, pocas mediciones hormonales tienen el significado clínico que se observa con la prolactina. La técnica está bien estandarizada y presenta bastante confiabilidad; la muestra de sangre se puede obtener a cualquier hora del día y debido a las variaciones fisiológicas (efecto del ejercicio, alimentos, irritación de la pared costal) cuando se obtiene una cifra de prolactina por arriba de lo normal, es necesario repetir el análisis. Niveles de prolactina superiores a 100 ng/mL son prácticamente diagnósticos de prolactinoma, siempre y cuando no existan embarazo y/o hipotiroidismo.

El examen de campos visuales solo se realiza en los casos de grandes tumores con extensión por arriba de la silla turca y sospecha de compresión del quiasma óptico. En ocasiones excepcionales se puede encontrar en forma fortuita o incidental un nivel elevado de prolactina, en

personas asintomáticas, y esto puede ser debido a la presencia de moléculas grandes de prolactina que son formas biológicas inactivas ("macroprolactinas") y que generalmente no se producen en un prolactinoma⁸.

Tratamiento

Los dopaminérgicos han revolucionado el tratamiento del prolactinoma y virtualmente han dejado fuera a la cirugía; así independientemente del tamaño del adenoma la primera opción terapéutica es la farmacológica. Con los dopaminérgicos se consigue en poco tiempo restaurar el funcionamiento ovárico y corregir la esterilidad, incluso antes de que se normalice la concentración de prolactina; asimismo se consigue reducir el tamaño del adenoma.

Los dopaminérgicos actúan sobre los receptores localizados en las células mamotrópicas de la hipófisis anterior y suprimen la síntesis y secreción de prolactina con la consecuente normalización del eje hipotálamo-gonadotropico-ovárico. La acción dopaminérgica puede ocasionar efectos colaterales indeseables como náusea, hipotensión arterial, constipación nasal, mareo y estreñimiento, los cuales no necesariamente corresponden con la dosis utilizada, pero sí se relacionan con el tipo de dopaminérgico. Está ampliamente documentada la superioridad de la farmacoterapia para el tratamiento de los prolactinomas; además la cirugía es raramente curativa, incluso en el caso de microadenoma.

Los fármacos derivados de la ergocriptina son los mejor conocidos porque se cuenta con una amplia experiencia, entre ellos el Mesilato de bromocriptina en forma de tabletas (2.5 y 5.0 mg) que se administran una o dos veces al día.

La Lisurida tiene un efecto semejante y se presenta en tabletas de 0.2 mg. Otros agentes como la Cabergolina y Quinagolida, tienen un efecto selectivo sobre los receptores dopaminérgicos del tipo 2 y por ello se produce una mayor acción inhibitoria sobre la secreción de prolactina y producen menos efectos indeseables. La efectividad en cuanto a la restauración del funcionamiento gonadal y la reducción de la masa tumoral parece ser semejante entre los dos grupos de dopaminérgicos, de tal manera que la selección terapéutica se hace con base en la tolerancia, la adherencia a largo plazo y el costo del medicamento.

La Cabergolina, que es un derivado de las ergolinas y posee un efecto prolongado, se presenta en tabletas de 0.5 mg que se pueden administrar una o dos veces por semana.

La Quinagolida que no es derivada del ergot se presenta en tabletas de 25, 50 y 75 mg para administrarse una vez al día.

Es importante tomar en cuenta el objetivo del tratamiento para decidir la forma de la administración de dopaminérgicos y un esquema práctico es el siguiente:

a) corrección de la esterilidad. En tiempo relativamente corto se induce la ovulación y se favorece la consecución de embarazo, incluso antes de que se normalice la concentración de prolactina. Una vez que se comprueba el embarazo, se suspende el dopaminérgico y no hay necesidad de hacer determinaciones seriadas de prolactina ni estudios de imagenología y/o campimetría visual durante el resto de la gestación. De manera excepcional se presenta crecimiento del adenoma, pero cuando esto ocurre se reanudan los dopaminérgicos y esto mantiene controlado al tumor; además se ha

demostrado que estos medicamentos están desprovistos de daño al feto. La lactancia no afecta al prolactinoma y no se reanuda el uso de dopaminérgicos hasta que se vuelva a valorar el caso.

b) reducción de la masa tumoral. El tratamiento se debe mantener por más de un año y la suspensión del dopaminérgico depende del efecto obtenido sobre la hiperprolactinemia y el grado de reducción del adenoma medido con la resonancia magnética. Una revisión clínica anual y la estimación de los niveles de prolactina son suficientes para el periodo de observación y generalmente no hay necesidad de repetir la resonancia magnética. Si no existe deseo de embarazo se puede utilizar cualquier método anticonceptivo, preferentemente hormonal por vía oral, porque este no afecta al prolactinoma. En un poco más de la mitad de los casos los dopaminérgicos consiguen ya sea la reducción en el tamaño del prolactinoma como su desvanecimiento; en el resto de los casos el adenoma se mantiene sin cambios.

c) trastorno menstrual. Para inducir ciclos menstruales regulares se usa un compuesto estrógeno-progestina que tiene un costo menor que los dopaminérgicos; además si no hay interés en embarazo se prescribe un anticonceptivo hormonal oral. La sola presencia de hiperprolactinemia sin galactorrea y menstruaciones regulares no requiere tratamiento, solo una valoración anual a menos que durante esta aparezcan síntomas. Ante la presencia de hiperprolactinemia asintomática se debe descartar la posibilidad de iatrogenia, hipotiroidismo y la presencia excepcional de las formas macromoleculares de prolactina.

Prolactinoma en el hombre Se presenta generalmente después de los 50 años y en la mayor parte de los casos es un macroprolactinoma acompañado con síntomas neurológicos que son habitualmente la causa fundamental de la consulta. También pueden referirse impotencia sexual y oligospermia. Los dopaminérgicos son efectivos para reducir el tamaño del adenoma y así se puede evitar la cirugía⁹.

Conclusión

A partir de los años 70 se consiguió un adelanto impresionante en el conocimiento del prolactinoma y por consiguiente en su manejo, todo ello gracias a:

- 1) el desarrollo de la técnica para estimar la concentración de prolactina
- 2) la aparición de fármacos con actividad dopaminérgica
- 3) la introducción de imagenología intracraneal de gran resolución
- 4) el avance de las técnicas de microcirugía hipofisaria y su valoración de los resultados.

Con todo lo anterior se ha logrado un manejo óptimo y consensual del prolactinoma así como la manera de enfocar la hiperprolactinemia.

ADENOMAS PRODUCTORES DE TIROTROPINA

El adenoma hipofisario secretor de tirotropina (TSH-oma) es un tumor extremadamente raro causante de hipertiroidismo, también denominado como hipertiroidismo central.

El primer caso fue descrito en 1960 por medio de estudios séricos y histopatológico. En 1970, Hamilton et al. reportó su primer caso por RIA. El diagnóstico debe de hacerse a tiempo para evitar sesgos del diagnóstico y se

llegue hasta los extremos de realizar ablaciones o radiaciones de la glándula tiroides¹.

Epidemiología

Hasta Julio de 2004, se encontraban publicados 336 casos de TSH-omas. Su prevalencia es de 1 caso en un millón de habitantes, y representa del 0.5 al 1% de los adenomas de hipófisis, siendo más diagnosticados en las últimas tres décadas por los avances en los estudio de laboratorio y radiológicos. La edad de presentación puede ir desde los 11 hasta los 84 años, siendo mayormente diagnosticados en la 6ta década de vida. Presentan una frecuencia igualmente en varones y en femeninos (cosa diferente a las demás enfermedades tiroideas que presentan una predilección por el sexo femenino)².

Patofisiología

Existe la presencia de adenomas productores de tirotropina solamente o en algunos casos se ha encontrado asociada la secreción de otras hormonas de la adenohipófisis como hormona de crecimiento (15,9%), prolactina (11.4%) o con gonadotropinas (1.3%).

Estos adenomas pueden encontrarse en etapas de microadenomas en un 15% de los casos y mas frecuentemente como macroadenomas, por el retraso en el diagnóstico por lo difícil del mismo, y en ocasiones ya asociado a ablaciones de la tiroides.

Histopatología

La consistencia de este tumor es muy dura, y se ha llegado a nombrar como piedra hipofisaria ("pituitary stone"), esto se debe a la producción interna del tumor de factor de crecimiento fibroblástico básico (Basic fibroblastic growth factor "bFGF"), que causa importante

fibrosis en el tumor y da esta consistencia pétrea. Bajo el microscopio de luz se aprecia un tumor cromóforo, con células dispuestas en cordones, frecuentemente polimorfismos y células con núcleos grandes. Puede presentarse mitosis o anomalías morfológicas que pueden ser confundidas con un adenoma maligno o con metástasis de una lesión a distancia. Solo se tiene reporte de un caso de adenocarcinoma productor de TSH³.

Manifestaciones clínicas

Pacientes con TSH-omas, se presentan con signos y síntomas de hipertiroidismo y frecuentemente asociados a efecto de masa de una lesión hipofisaria como alteraciones de la visión, y/o afección de otra función de la adenohipófisis (como ejemplo: conjuntando hipertiroidismo con acromegalia). Por la larga evolución del padecimiento, algunos pacientes pueden presentar datos de enfermedad de graves, y en un 30% antecedentes de ablación o radiación a la glándula tiroidea. La presencia de bocio es UNA REGLA. En un tercio de los pacientes se puede presentar alteraciones gonadales, ya sea por un tumor productor de LH/FSH+TSH o por la combinación de TSH+PLT, ya sea esta última secretada por el tumor inicialmente o como efecto compresivo⁴.

Diagnostico

Hallazgos bioquímicos

Altas concentraciones de hormona tiroidea libre circulante en la presencia de TSH elevada, es característico de hipertiroidismo secundario a un adenoma secretor de TSH. Razón por lo cual es indispensable la realización de la medición de niveles de FT3 y FT4.

El estudio dinámico de supresión de T3 ha sido empleado como un estudio útil para el diagnóstico de TSH-omas. Existe también la posibilidad de realizar la prueba mediante la aplicación de octreotide y valorar su respuesta, ya que estos tumores en gran parte tienen receptores para somatostatina.

Hallazgos de imagen

La resonancia magnética es el estudio de elección para estos pacientes, se encuentra un 15% de microadenomas y el resto en fase de macroadenomas. Con frecuencia hay invasión extraselar, principalmente al seno esfenoidal y senos cavernosos⁵. Se han reportado casos de TSH-omas ectópicos como masas nasofaríngeas que asociados al cuadro de hipertiroidismo, al ser operados y en el estudio histopatológico se diagnostica este tumor⁶.

Tratamiento

La resección quirúrgica del tumor es la terapia más recomendada para el TSH-oma, con la intención reducir los niveles de TSH y reestablecer la función hipofisiaria normal. La resección de estos tumores es particularmente difícil por la consistencia dura y su frecuente invasión extraselar. La técnica a emplear puede ser la vía trasepto-esfenoidal o tras craneal, dependiendo del tamaño e invasión del tumor⁷.

En los casos que se encuentre contraindicada la cirugía, se debe de emplear tratamiento de radioterapia o medicamentoso a base de análogos de la somatostatina. En el caso de la radioterapia, se recomienda una dosis de 45 Gy a fracciones de no más de 2 Gy por sesión diaria o el empleo de radiocirugía (gamma knife o LINAC) o radioterapia estereotáctica conformacional fraccionada.

El tratamiento médico consiste en:

1. agonistas dopaminérgicos: bromocriptina, que se ha empleado con resultados pobres, pero un poco mejores en los tumores que se encuentran asociados TSH y PLT.
2. Análogos de la somatostatina: octreotide o lanreotide, que disminuyen de manera significativa los niveles de TSH. Estos medicamentos se pueden utilizar de manera segura durante el embarazo⁸. Se ha encontrado una mejoría en las afecciones visuales hasta en un 50% de los pacientes. Recordar los efectos adversos entre los que se encuentran la colelitiasis y la intolerancia a los carbohidratos⁷.

Criterios de cura y seguimiento

Las metas a lograr en el manejo de los TSH-omas son:

1. Reducción de los niveles séricos de FT3 y FT4
2. Remisión de los datos clínicos de hipertiroidismo
3. Remisión de los datos neurológicos (afección de los campos visuales, cefalea)
4. Disminución del tumor por imagen.
5. Evitar la recurrencia⁹.

III b RADIOCIRUGIA

RADIOBIOLOGÍA

La radiobiología es la ciencia que estudia los fenómenos que se producen en los seres vivos, tras la absorción de energía procedente de las radiaciones ionizantes. La radiobiología es estudiada por físicos, químicos, biólogos y médicos porque su cuerpo de conocimientos abarca estas ciencias.

Las dos grandes razones que han impulsado la investigación de los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes son:

1. Radioprotección: Poder utilizar esas radiaciones de forma segura en todas las aplicaciones médicas o industriales que las requieran.

2. Radioterapia: Utilizarlas de forma efectiva en el tratamiento del cáncer, lesionando lo menos posible el tejido humano normal.

Tipos de radiación

Radiación Electromagnética: Es energía trasferida de un lugar a otro por medio de una onda electromagnética. Esta comprende a un gran numero de ondas y rayos con diferentes nombre. En orden de baja a alta frecuencia se nombran: ondas de poder, ondas de radio, micro ondas, radiación infrarroja (luz visible), radiación ultravioleta (luz ultravioleta), rayos X, rayos gama. Esta secuencia es llamada Espectro electromagnético.

Radiación Térmica: Es la representación de espectro electromagnético emitido por un objeto debido a su temperatura. Si un objeto se encuentra más caliente que su entorno, este presentara una pérdida interna de energía. Lo que nosotros percibimos como caliente, se encuentra en el espectro dentro del rango de infrarrojo o luz visual. Por esta razón no se debe de usar el término onda de calor como onda infraroja, siendo que estos son dos conceptos diferentes.

Radiación Gravitacional: Es energía trasferida de un lugar a otro por medio de ondas gravitatorias. La existencia de ondas de gravedad fue descrita por la teoría de la relatividad de Einstein.

Radiación Cósmica: (o rayos cósmicos) consiste de alta energía, núcleos y electrones ionizados cuyo origen esta

fuera de la tierra. Su origen puede ser el sol, nuestra galaxia u otra galaxia.

Radiación Nuclear: Son las partículas de energía y las ondas de energía electromagnéticas liberadas durante la decadencia radioactiva de un isótopo inestable. Esta es la mas comúnmente conocida por la gente como "radiación". Es generalmente considerada como peligrosa, tiene su razón de ser. La radiación nuclear se presenta en diferentes formas:

Partículas Alfa: Núcleos de helio emitidos por un gran núcleo padre

Partículas Beta: Electrones de energía emitidos por neutrones.

Rayos Gama: Onda electromagnética con mayor energía hasta ahora descubierta.

Rayos X: Ondas electromagnética no tan energética como los rayos gama.

Neutrones: Neutrones libre que no son parte de un núcleo.

Iones: Esto incluye rayos cósmicos y núcleos peligrosos de la reacción en fisión.

Hay algunas variantes que no deben de considerarse de peligro como son:

Neutrinos: Son partículas con débiles interacción, casi sin masa, y tiene su origen en las reacciones nucleares, pero ellos no poseen ninguna amenaza al ser humano o a ningún ser viviente en la tierra. Trillones de ellos pasan por nuestros cuerpos cada segundo sin ningún efecto en lo absoluto.

Micro ondas: es una forma de radiación que ayuda a nuestra vida diaria y no presenta ninguna posibilidad de daño a nuestro organismo, siempre y cuando su empleo sea de manera adecuada y controlada.

Características de los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes

Aleatoriedad: La interacción de la radiación con las células es una función de probabilidad y tiene lugar al azar. Un fotón o partícula puede alcanzar a una célula o a otra, dañarla o no dañarla y si al daña puede ser en el núcleo o en el citoplasma.

Rápido depósito de energía: La depósito de energía a la célula ocurre en un tiempo muy corto, en fracciones de millonésimas de segundo.

No selectividad: La radiación no muestra predilección por ninguna parte o biomolécula, es decir, la interacción no es selectiva.

Inespecificidad lesiva: Las lesiones de las radiaciones ionizantes es siempre inespecífica o lo que es lo mismo esa lesión puede ser producida por otras causas físicas.

Latencia: Las alteraciones biológicas en una célula que resultan por la radiación no son inmediatas, tardan tiempo en hacerse visibles a esto se le llama "tiempo de latencia" y puede ser desde unos pocos minutos o muchos años, dependiendo de la dosis y tiempo de exposición.

Los efectos de las radiaciones ionizantes sobre los seres vivos se pueden clasificar desde distintos puntos de vista:

Según el tiempo de aparición

Preoces: Aparecen en minutos u horas después de haberse expuesto a la radiación, por ejemplo eritema cutáneo, náuseas. Hasta los 60 a 90 días

Tardíos: Aparecen meses u años después de la exposición, por ejemplo cáncer radioinducido, radiodermatitis crónica, mutaciones genéticas.

Desde el punto de vista biológico

Efectos somáticos: Sólo se manifiestan en el individuo que ha sido sometido a la exposición de radiaciones ionizantes por ejemplo el eritema.

Efecto hereditario: No se manifiestan en el individuo que ha sido expuesto a la radiación, sino en su descendencia, ya que lesionan las células germinales del individuo expuesto, por ejemplo las mutaciones genéticas.

Según la dependencia de la dosis

Efecto estocástico: Son efectos absolutamente aleatorios, probabilísticos; pudiendo aparecer tras la exposición a pequeñas dosis de radiación ionizante. No necesitan una dosis umbral determinada para producirse; si bien al aumentar la dosis aumenta la probabilidad de aparición de estos efectos, que suelen ser de tipo tardío. Se cree que el único efecto estocástico es el cáncer radioinducido y las mutaciones genéticas.

Efecto no estocásticas: Se necesita una dosis umbral para producirlos, por debajo de la cual, la probabilidad de aparición de los mismos es muy baja. Suelen ser efectos precoces, por ejemplo el eritema cutáneo.

Etapas de la acción biológica de la radiación

Los efectos de las radiaciones ionizantes sobre la materia viva son el resultado final de las interacciones físicas (ionización) y (excitación) de los fotones o partículas con los átomos que la componen.

Los efectos de la radiación sobre los seres vivos pasa por sucesivas etapas que son:

Etapa física

Es una respuesta inmediata que ocurre entre billonésimas y millonésimas de segundo. En esta etapa se produce la interacción de los electrones corticales con los fotones o partículas que constituyen el haz de radiación. Los electrones secundarios originados en la interacción, excitan e ionizan a otros átomos provocando una cascada de ionizaciones. Se estima que un Gray de dosis absorbida produce 100000 ionizaciones en un volumen de 10 micras cúbicas.

La acción directa de la radiación es consecuencia de ionizaciones que se producen en los átomos que forman la molécula del ADN, fenómeno dominante en radiaciones con alta transferencia lineal de energía (LET) como las partículas alfa, beta y neutrones, que inciden directamente sobre los átomos de las moléculas.

La acción indirecta de la radiación es la interacción del haz de radiación con otros átomos y moléculas de la célula como el agua, produciéndose radicales libres que al difundir hasta la molécula de ADN, la dañan de manera indirecta.

Etapa química

Es el proceso de la interacción de los radicales libres resultantes de la radiolisis del agua, que originan una serie de reacciones químicas con moléculas de solutos presentes en el medio irradiado y que producirán la inducción de un cierto grado de lesión biológica. Cuando las radiaciones interaccionan con la materia viva se producen fenómenos fisicoquímicos, pues la ionización y excitación suponen un incremento de energía para las moléculas, lo que compromete su estabilidad; dependiendo de la importancia de la molécula afectada, la lesión biológica será mas o menos importante.

Radiolisis del agua: Los efectos biológicos se deben en gran parte a la acción de las radiaciones sobre el agua, esto se debe principalmente; por un lado a la elevada presencia de las moléculas de agua en los seres vivos y por otro a la acción que ejerce como medio en que se disuelven otras moléculas y en el que tienen lugar importantes reacciones químicas. Aunque la acción de las radiaciones sobre el agua o radiolisis del agua es una suma de procesos complejos, puede simplificarse resumiéndose en dos casos: La formación de radicales libres y la descomposición molecular del agua.

La ionización producida por la radiación en la molécula de agua, da lugar a la aparición de un ion radical H_2O^+ y un electrón libre. El ion radical H_2O^+ es muy inestable y rápidamente se descompone en un H^+ y en un OH^\cdot . El electrón libre, también llamado electrón acuoso, puede reaccionar con otras moléculas orgánicas o con una segunda molécula de agua produciendo radicales H^\cdot y OH^\cdot .

Efecto oxígeno: El oxígeno es un potente radiosensibilizante, es decir, aumenta el efecto de la irradiación. Cuando el TLE (LET en inglés) es bajo, es necesario en ausencia de oxígeno (anoxia) multiplicar la dosis por un factor de 2,5 a 3 para obtener el mismo efecto que en presencia de oxígeno. Se llama OER (del inglés Oxygen Enhancement Ratio) o razón de aumento de oxígeno, al número de dosis necesaria para obtener el mismo efecto según condiciones de anoxia o de oxigenación normal. El oxígeno al combinarse con los radicales libres produce un aumento de la vida media de éstos y a la fijación del daño radioinducido.

Moléculas donadores de H: Las moléculas donadores de H, como las que contienen grupo sulfhidrilo (-SH), pueden neutralizar los radicales libres, teniendo un papel

protector, ya que se ha demostrado que el aumento o disminución en los niveles intracelulares de grupos -SH, origina cambios paralelos en la supervivencia celular.

Etapa biológica

La etapa biológica se inicia con la activación de reacciones enzimáticas para reparar el daño producido por las radiaciones. Algunas de estas lesiones serán reparadas y no influyen en la viabilidad celular y otras no serán reparadas con lo que se producirá la muerte celular en interfase, mitosis o incluso después de varias divisiones celulares tras la exposición a la radiación. Las consecuencias biológicas de la irradiación celular se manifiestan mucho tiempo después como:

1. La respuesta de los tumores a la radioterapia.
2. Los efectos secundarios agudos y tardíos asociados a la radioterapia.
3. Desarrollo de neoplasias radioinducidas a largo plazo por mutaciones en células somáticas.
4. Desarrollo de malformaciones genéticas en la descendencia por mutaciones en células germinales.

Lesiones radioinducidas

Las interacciones de las radiaciones ionizantes pueden traducirse en alteraciones en la bioquímica celular, cadenas de hidratos de carbono, cambios estructurales en las proteínas, modificaciones en la actividad enzimática, que a su vez repercuten en alteraciones de la membrana celular, las mitocondrias y los demás orgánulos de la célula. Pero en donde más estudios se han realizado, es en las acciones de la radiación sobre los elementos del núcleo celular, sobre el ADN.

Tipo de lesiones radioinducidas:

Lesión letal: Es irreversible e irreparable, que conduce necesariamente a la muerte de la célula.

Lesión subletal: En circunstancias normales puede ser reparada en las horas siguientes a la irradiación, salvo que la inducción de nuevas lesiones subletales por sucesivas fracciones de la dosis determine letalidad.

Lesión potencialmente letal: Es una lesión particular que está influida por las condiciones ambientales del tejido irradiado durante y después de la irradiación.

El número de lesiones inducidas por radiación es mucho mayor que el que ocasionalmente provoca la muerte de las células. La dosis letal media (D₀) es la dosis de radiación que origina aproximadamente una lesión letal por célula y que destruirá al 63% de éstas, siendo aún viables el 37% restante. El valor de dosis letal media en células epiteliales humanas bien oxigenadas es de aproximadamente 3 Gy.

Lesiones radioinducidas en la molécula de ADN

El daño producido en el ADN por las radiaciones ionizantes es crítico para la muerte celular radioinducida. Existen múltiples pruebas que demuestran esta hipótesis como son:

1. La dosis requerida para producir muerte celular es mucho mayor para el citoplasma que para el núcleo celular, donde se encuentra el ADN.
2. El ¹²⁵I y el ³H incorporado al ADN produce muerte celular.
3. Las aberraciones cromosómicas radioinducidas son letales para las células.
4. Las bases nitrogenadas alteradas producen radiosensibilización, como el 5-Fluoracilo.

5. Las células con más cromosomas (aneuploides (tumoraes)>diploides>haploides), es decir con más cantidad de ADN son más radioresistentes.

La lesión del ADN es de vital importancia en radioterapia para combatir las células tumorales.

La radiación produce distinto tipo de lesiones en el ADN entre las que destacan:

Rotura simple de cadena: Se produce en el enlace fosfodiéster, entre el fosfato y la desoxirribosa, o más frecuentemente entre la base nitrogenada y la pentosa. Es la lesión más abundante tras la radiación, produciéndose entre 500 y 1000 roturas simples de cadena (rsc) por Gray (Gy). Ocurre de tres a cuatro veces más frecuente en las células humanas bien oxigenadas que en las hipóxicas, y se pueden originar en una sola hebra o en las dos del ADN. Tras la rotura del enlace fosfodiéster las dos cadenas de ADN se separan con penetración de moléculas de agua en esa zona, rompiéndose los puentes de hidrógeno entre las bases. A la rotura simple de cadena también se le llama lesión subletal, porque no existe relación alguna con la muerte celular.

Rotura doble de cadena: Es una lesión compleja que se produce como consecuencia de la rotura de las dos hebras del ADN en sitios muy próximos tras la interacción única o por combinación de dos roturas simples de cadenas complementarias, cuando una segunda partícula o fotón choca en la misma región del ADN antes de que la primera rotura simple haya tenido tiempo de ser reparada. La rotura doble es homóloga cuando ocurre al mismo nivel de pares de bases y heteróloga en caso contrario, siendo éstas más frecuentes. Cada Gy de radiación ocasiona unas 40 roturas dobles de cadena por

célula, aunque puede esperarse una gran variabilidad. A la rdc se le llama también lesión letal, porque existe una estrecha relación con la muerte celular.

Lesión en las bases nitrogenadas: Consiste en la pérdida de una o más bases, la modificación química de alguna de ellas y la ligadura entre dos bases contiguas, formando dímeros. La mayor parte de estos tipos de lesión, de frecuencia elevada, entre 800 y 1000 por Gy, afectan a la timina. La radiosensibilidad, en orden decreciente de las bases, vendría dada por la secuencia Timina>Citosina>Adenina>Guanina. Son por otra parte lesiones susceptibles de reparación, proceso que cuando no transcurre correctamente puede provocar el desarrollo de una mutación puntual.

Entrecruzamiento del ADN y las proteínas: Es una lesión frecuente en la radiación que se produce unas 150 veces en la célula por Gray. Se localiza sobre todo en regiones activas del ADN desde el punto de vista de la replicación y/o transcripción.

Daño múltiple localizado: Se origina con la formación de racimos de ionizaciones de cierto tamaño en la proximidad de la molécula del ADN. Combina una o más roturas dobles de cadena, con un número variable de roturas simples de cadena, lesiones de bases y azúcar, difíciles de reparar y que conduce a la muerte celular radioinducida¹.

Radiosensibilidad

La radiosensibilidad es la magnitud de respuesta de las estructuras biológicas, provocada por las radiaciones ionizantes. Un elemento biológico es más sensible cuanto mayor es su respuesta a una dosis determinada de radiación. El elemento biológico es más radiosensible cuando necesita menos dosis de radiación para alcanzar

un efecto determinado. El concepto opuesto a radiosensibilidad, es radioresistencia. No existe célula ni tejido normal o patológico radioresistente de forma absoluta; pues si se aumenta ilimitadamente la dosis, siempre se puede alcanzar su destrucción. Administrando dosis mínimas en órganos o tejidos, se observarían diferentes grados de alteraciones morfológicas y/o funcionales, según las líneas celulares de que se trate.

Escala de radiosensibilidad

Las células presentan diferente grado de sensibilidad a la radiación, según la estirpe o línea celular. Tomando como punto de referencia, la muerte celular, pueden clasificarse en cinco grupos de mayor a menor sensibilidad:

1. Muy radiosensibles: leucocitos, eritroblastos, espermatogonias.

2. Relativamente radiosensibles: mielocitos, células de las criptas intestinales, células basales de la epidermis.

3. Sensibilidad intermedia: células endoteliales, células de las glándulas gástricas, osteoblastos, condroblastos, espermatozoides, etc.

4. Relativamente radioresistentes: granulocitos, osteocitos, espermatozoides, eritrocitos.

5. Muy radioresistentes: fibrocitos, condrocitos, células musculares y nerviosas.

Leyes de radiosensibilidad

La radiosensibilidad celular está regida por una serie de determinantes que han sido estudiados y aplicados a todas las células del organismo, enunciándose unas leyes biológicas, que conceden mucha importancia a la actividad mitótica, siendo las más importantes:

Ley de Bergonie y Trinbondeau: Esta basada en la observación de irradiaciones sobre células testiculares, y

en función de la actividad mitótica y diferenciación celular, se establecen los siguientes puntos:

1. Una célula es tanto más radiosensible, cuanto mayor es su actividad reproductiva.
2. Una célula es tanto mas radiosensible, cuanto más largo sea su porvenir de división, es decir, cuantas más divisiones deba cumplir en el futuro.
3. Una célula es tanto más radiosensible, cuanto menos diferenciadas estén desarrolladas sus funciones.

Ley de Ancel y Vitemberg: La sensibilidad de toda célula que ha de experimentar lesiones por radiación es la misma, pero el tiempo que tardan en aparecer las lesiones inducidas, varía según los distintos tipos de células. Los factores que influyen en el tiempo que tardan en aparecer las lesiones radioinducidas son:

1. El estrés biológico que actúa sobre la célula. La actividad reproductiva representa un estrés biológico considerable.
2. Las condiciones en que se encuentra la célula en el periodo de pre y post radiación.
3. Ciclo celular: la situación de la célula en el momento en que se produce la irradiación, es un factor biológico que influye notablemente en la radiosensibilidad, así las células durante la fase de mitosis son más radiosensibles que durante la fase de síntesis.
4. Radiosensibilidad hística: aunque la radiosensibilidad de un tejido es similar a la de las células que lo forman, no es una expresión directa de la misma, a lo que contribuyen varios factores. Un tejido u órgano está formado por dos componentes: el parénquima (compartimiento que contiene las células características del tejido en cuestión) y el formado por tejido conjuntivo y vasos (mesénquima). Los dos tienen distinta radiosensibilidad. La complejidad del funcionamiento de

un tejido, implica que en todo momento, coexisten en él, células en actividad mitótica, en reproducción y con buena o mala oxigenación.

Procesos que determinan la radiosensibilidad:

Tras irradiación ocurren distintos procesos que pueden afectar a la viabilidad celular, a su funcionalidad o a la aparición de mutaciones que son: inducción del daño, procesamiento y manifestación del daño.

La radiosensibilidad es la forma en la que se manifiesta la acción biológica producida por la radiación sobre una determinada población celular o tejido. Datos experimentales demuestran que:

1. El daño inicial sobre una célula por unidad de dosis es variable y dependiente intrínsecamente de dicha célula.
2. Células de distintos tipos muestran diferente capacidad y eficacia en el proceso de reparación de las lesiones radioinducidas.
3. Distintas células pueden tolerar niveles desiguales de daño residual.

Inducción o Daño inicial:

El daño inicial es el que se produce en la molécula de ADN inmediatamente después de la irradiación y debe ser medido antes de que los sistemas de reparación celulares puedan actuar. Para poder cuantificar experimentalmente este daño, las células se irradian a 4 grados centígrados, temperatura a la que los mecanismos de reparación del ADN están inhibidos. El daño inicial se expresa como el número de lesiones producidas por unidad de dosis. Los modificadores del daño inicial son:

- El efecto oxígeno.
- La presencia de moléculas donadores de H.
- Fase del ciclo celular.

Procesamiento, Reparación del ADN:

La reparación del ADN es el mecanismo celular que restablece la secuencia del ADN a su estado original previo a la inducción de lesiones provocadas por la radiación. Las células humanas poseen una importante capacidad para reparar el daño producido en su ADN, que varían en velocidad, capacidad y fidelidad y por ello se explica las diferencias de radiosensibilidad en las distintas poblaciones celulares.

Existen diferentes mecanismos en células humanas para la reparación de las lesiones radioinducidas en el ADN como son:

Reparación de bases dañadas: Se realiza a través de la escisión de bases y escisión de nucleótidos.

1. Escisión de bases: Una vez que se reconoce la base nitrogenada dañada, una glicosidasa específica, elimina la base dañada, una endonucleasa reconoce el hueco producido y con ayuda de una fosfodiesterasa corta el enlace fosfodiéster. Posteriormente la ADNpolimerasa añade el nucleótido que falta y la ADNligasa sella la rotura de la hélice.

2. Escisión de nucleótidos: Se pone en marcha cuando la lesión radioinducida rigina dímeros de pirimidina (T-T, C-T y C-C). Cuando se reconoce el dímero, una glicosidasa corta la hebra de ADN dañada a ambos lados de la lesión, a continuación una helicasa elimina un fragmento con aproximadamente 12 nucleótidos entre los que se encuentran los que están dañados. Posteriormente, estos nucleótidos son nuevamente sintetizados por una polimerasa que utiliza la hebra complementaria intacta de molde. Finalmente una ligasa sella la unión.

Reparación de roturas simples de cadena: Utiliza el mecanismo de escisión de bases. La reparación de roturas

simples de cadena es un proceso rápido, ya que el 50% de las mismas se reparan en aproximadamente 15 minutos. Uno de los genes implicados en este tipo de reparación es el que codifica la enzima nuclear PARP-1 que reconoce las roturas simples de cadena.

Reparación de roturas dobles de cadena: En este caso no existe una cadena intacta de ADN para ser utilizada de molde en el proceso de reparación. Las cadenas con rotura doble son reagrupadas entre 4 y 6 horas por la gran complejidad del proceso que casi siempre conduce a errores o mutaciones que conducen a la muerte celular, aunque existen células que soportan el daño, como las tumorales.

Enfermedades humanas por trastornos en la reparación de ADN:

1. Xeroderma pigmentosum.
2. Ataxia-telangiectasia.
3. Anemia de Fanconi.
4. Cáncer de mama hereditario por BRCA1/BRCA2.
5. Síndrome de Nijmegen.

Alteraciones en los mecanismos de reparación de ADN como marcador:

1. Marcador de riesgo de enfermedad neoplásica: La proteína-quinasa dependiente de ADN (DNA-PK) es un marcador de cáncer de pulmón.
2. Marcador de respuesta al tratamiento: La proteína ATM se activa inmediatamente tras exposición de las células a la radiación ionizante. Si se inhibe selectivamente en las células tumorales, las hace más sensibles a la radiación que las células normales. La inhibición de la PARP-1 también potencia la muerte celular por radiación.

Radiobiología y radioterapia

Aunque la radiación lesiona y puede destruir tanto a las células cancerosas como a las normales, estas últimas pueden repararse y recuperar su funcionamiento adecuado².

Los principales mecanismos radiobiológicos de respuesta de los tumores a la irradiación se describen habitualmente como las **5 R de la Radioterapia** que son:

RADIOSENSIBILIDAD INTRÍNSECA: Es la sensibilidad innata o propia de las células a la irradiación.

REOXIGENACIÓN: Tras cada sesión de radiación existen células hipóxicas que al final del tratamiento estarán oxigenadas y serán radiosensibles.

REDISTRIBUCIÓN: Tras una fracción de radiación, se sitúan más células en fase G2 y M del ciclo celular, siendo más radiosensibles ante las siguientes fracciones.

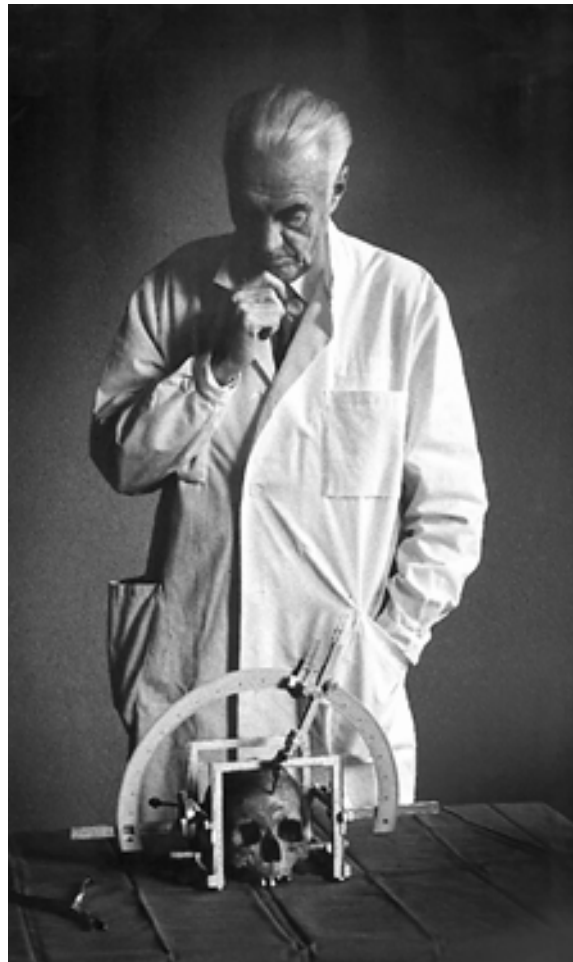
REPARACIÓN DEL DAÑO SUBLETAL (RDLS): Es mayor en tejidos sanos, por lo que se protege al tejido normal con un régimen de fraccionamiento que permita esta reparación entre dos sesiones de radiación, que debe ser entre seis y ocho horas.

REPOBLACIÓN ACELERADA: Es el aumento del número de divisiones celulares como mecanismo de compensación, siendo más importante en los tejidos y tumores de duplicación rápida o con tiempo de duplicación pequeños³.

RADIOCIRUGÍA

HISTORIA

La Radiocirugía fue primeramente descrita en términos físicos y sus posibles aplicaciones clínicas en 1951. Lars Leksell (Figura 1) colocó una unidad de rayos-x móvil sobre un arco y este a su vez montado sobre un marco estereotáctico, mientras se colocaba un blanco en el centro geométrico del marco. Este dispositivo se empleó para irradiar el ganglio de Passer en un paciente con neuralgia del trigémino. Posterior a esto los siguientes casos tratados por Leksell y Larson fueron pacientes con movimientos anormales y dolor intratable, en los cuales se realizaron lesiones a nivel de núcleos del tálamo.



En 1959, Kjell-berg inició un programa de radiocirugía con la bomba de protones (cyclotron de 186-Mev) de Bragg peak en la universidad de Harvard, utilizando los adenomas de hipófisis como blanco. En 1967, Leksell y colegas, desarrolló el primer aparato estereotáctico para irradiación intracraneal, la unidad gamma I. Esta unidad estaba compuesta de 170 pastillas de cobalto-60, con una precisión mecánica elevada y una reproductibilidad física. Los primeros pacientes tratados fueron para manejo del dolor mediante "gammatalamotomía".

En 1975 se introdujo la unidad gamma II, con colimadores más grandes (8 y 14 mm), permitía la irradiación de lesiones más grandes. Para 1971 se comenzó a utilizar en adenomas de hipófisis, lesiones pineales, craneofaringeomas y se logró la primera obliteración de malformación arteriovenosa. En 1979, Leksell acudió a un meeting en París donde mostró su amplia experiencia, por lo cual no dejó duda de la importancia de la Radiocirugía y su papel a futuro.

El primer reporte del uso de acelerador lineal (LINAC) fue en 1983 por Betti y Derechinski, quienes describieron el sistema mediante unos ases fijos y lo que se movilizaba era la cabeza del paciente. Fue hasta 1984 y 1985, cuando se describió ya la técnica de paciente fijo y arco en movimiento. Para 1994 existían más de 250 centros de LINAC alrededor del mundo.

Los avances en los aparatos de radiodiagnóstico y los sistemas de cómputo han revolucionado también a la radiocirugía, ya que esta depende directamente de la planeación en estudios de imagen.

Los sistemas de planeación tridimensionales (3-D) y la fusión de imágenes, también reformo la visualización y la planeación de los tratamientos radioquirúrgicos.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE RADIOCIRUGÍA

La terapia mediante el uso de radiación (radiación ionizante), busca el destruir células, y es importante destacar que los diferentes tipos de tejidos biológicos presentan diferentes grados de radiosensibilidad, la cual diferencia a las células tumorales de las células de tejidos sanos. Esto lleva a los radioterapeutas a establecer diferentes técnicas de tratamiento.

Una de las maneras bien establecidas para tratar tumores malignos es por medio de la fracción de la dosis. Cuando una pequeña dosis de radiación es dada por un periodo largo, en vez de darla en una sola dosis alta, ciertos fenómenos biológicos se dan entre cada fracción.

Los tejidos a nivel cerebral presentan dos tipos de respuesta a la Radiocirugía ya sea SRS o SCRT.

Los tejidos de respuesta temprana, son los tejidos que presentan una alta tasa de crecimiento, razón por la cual al dañar su ciclo celular presentan una muerte celular más acelerada, entre estos tejidos se encuentran las neoplasias malignas como los glioblastomas y las metástasis. Así como ejemplo en la clínica, se ve una respuesta rápida al tratamiento en los casos de metástasis.

Los tejidos de respuesta lenta, se debe a su ciclo celular más lento y se representan en este caso los adenomas de hipófisis, neurinomas del acústico, meningiomas, malformaciones arteriovenosas (MAV), y el tejido cerebral normal. Razón por la cual se recomienda la SRS para lesiones benignas o tejidos de respuesta lenta, y la fraccionada para los tumores malignos.

Usando la formula de isoefecto, se puede realizar una comparación cuantitativa del efecto biológico entre la SRS y la SCRT como se

menciona en la **figura 2**, en la cual se aprecia las diferencias entre aplicar una dosis fraccionada de 2 Gy, 1.5Gy o 1 Gy, comparada con una dosis única alta de radiocirugía. La curva presenta un aumento mas prominente en el efecto biológico mientras más alta es la dosis de la SRS, incrementándose 1 Gy a partir de los 15 Gy, llegando a ser hasta 5.5 veces en la cercanía a los 20 Gy de SRS. PO r lo cual una dosis pequena necesita un número más alto de sesiones para alcanzar un efecto biológico similar. En pocas palabras esta gráfica nos ilustra cuantas sesiones fraccionada equivaldrían a una dosis única de radiación Tabla 1.

Num. fracciones	Dosis	Equivalente Dosis única
1	24	24.0
2	12	17.4
3	8	14.5
4	6	12.9
12	2	8.8

Tabla 1. Menciona el número de fracciones y la dosis de cada una y su equivalente en SRS o dosis única.

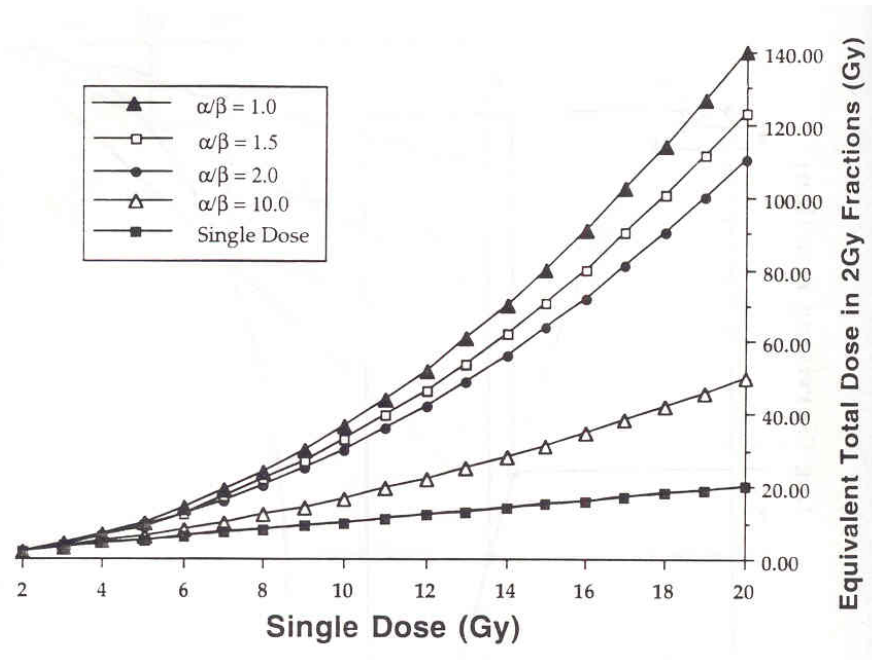


Figura 2. Dosis equivalentes usando el modelo cuadrático del LINAC, en la cual se muestra la dosis total requerida en fracciones para lograr el efecto biológico equivalente por SRS³.

CONFORMACIÓN

La efectividad de la terapia mediante radiación hoy en día en la práctica clínica esta limitada por la habilidad del radioncólogo de trata tejido tumoral y evitar el tejido sano. Teóricamente, si uno pudiera administrar la radiación exclusivamente al tumor, no importando su forma, y este recibir una dosis adecuada, esto seria la conformación ideal y esto es el principio de la conformación. También es denomina como la técnica mediante la cual se va dando forma al volumen radiado para que este sea lo más similar al volumen del blanco.

En Gamma Knife, esto se logra mediante el uso de diferentes diámetros de colimador, mayor número de disparos y cambiando el peso de estos, se puede emplear el uso de obturadores.

En el LINAC a diferencia del gamma knife, en los casos de Radiocirugía estereotáctica (SRS), se logra mediante el aumento del número de arcos (equivalente a disparos en el gamma knife), inicio y fin de estos, modificación en el peso de cada uno. Cambios de posición de la mesa y el gantry. Se pueden modificar el diámetro de los colimadores y hacer uno o más isocentros. En el caso de SCRT esto se logra mediante la alineación de las hojas del colimador multihojas a la forma de la lesión visto desde un punto en particular, en este caso se puede aumentar el número de campos pero habitualmente se trabaja con cuatro campos. En este caso se trabaja con campos y no con arcos, por que al cambiar de posición del gantry (para formar un arco) cambia la forma de la lesión y se pierde la conformación. Hay hoy en día colimadores que son automáticos y que pueden ir variando la posición de las hojas del colimador en el viaje del gantry en el transcurso de un arco.

Índice conformacional (IC): esto significa en pocas palabras, “que tan ajustado queda el traje de radiación a la lesión”, esto esta dado restando el volumen radiado menos el volumen tumoral, y esto da como resultado el tejido circundante al tumor (no tumoral) que va a ser radiado. Mientras mas bajo sea el índice mejor, mas conformacional será el tratamiento. (se recomienda a bajo de 1). Ejemplo: Volumen radiado de 4.1cm³ y volumen del blanco de 3.5cm³, lo cual da un índice conformacional del 0.6 cm³.

Un isocentro único provee de una distribución de la dosis mas homogénea, pero múltiples isocentros con colimadores mas pequeños, logra una distribución mas apretada de la dosis (logrando un IC mas bajo)

TOLERANCIA DE ESTRUCTURAS CRÍTICA CEREBRALES Y NERVIOS

El término crítico se debe a que estas estructuras son extremadamente importantes o tiene una baja tolerancia a la radiación. El nervio óptico y el quiasma, son estructuras especialmente sensibles a la radiación. La mayoría de los autores recomiendan no más de 8 a 9 gy en una sola dosis. Los nervios motores son menos sensibles que los sensitivos. Una dosis mayor a 6 gy al área postrema puede causar nauseas y vómito a las 6 hrs de la radiocirugía (lo cual se puede prevenir con la administración de antieméticos y esteroides previo al tratamiento).

Dosis máximas en una sola dosis para estructuras Nerviosas:	
Nervio craneal II (ótico)	8 Gy
Nervio craneal III, IV, VI	20 Gy
Nervio craneal V, VII, VIII	18 Gy
Tallo cerebral y vía visual	12 Gy
Área motora	15 Gy
Área sensitiva	18 Gy
Área de Warnicke y Broca	15 Gy

PRECISIÓN DE LA DOSIS

Hay múltiples factores que influyen sobre la precisión pero pueden englobarse en 4 grupos generales: físicos, de cálculo, mecánicos, biológicos.

Factores físicos: se refiere a la precisión con la cual uno puede hacer una medición.

Factores de cálculo: se refiere a la precisión de los cálculos algorítmicos, como el cambio de GY a unidades monitor en cada aparato de radiación.

Factores mecánicos: (precisión) se refiere a la habilidad de localizar un punto determinado en una imagen particular y transferirlo a un isocentro del blanco. Interviene la obtención de imágenes, caracterización, transmisión y procesamiento de estas.

Biológicos: son lo que intervienen en el medio ambiente que pueden modificar la conducta del tratamiento⁴.

GAMMA KNIFE

El Gamma Knife Leksell fue creado por el Profesor Kars Leksell del Instituto Karolinska en Estocolmo en los años 60tas. Actualmente se conocen más de 100 centros para el año 2000, con más de 100,000 pacientes tratados. Las enfermedades tratadas por este sistema son variadas entre las que se encuentran las malformaciones arteriovenosas, tumores benignos (meningiomas, adenomas de hipófisis, schwannomas), metástasis y tumores malignos, la radioneurocirugía funcional para manejo del dolor, parkinson y la neuralgia del trigémino, psicoradioneurocirugía para diversos trastornos⁵.

Principios básicos del Gamma Knife:

Este es uno de los tratamientos radioquirúrgicos de UNA SOLA DOSIS de radiación lo cual se denomina Radiocirugía (stereotactic radiosurgery o SRS) a diferencia de la radioterapia conformacional

estereotáctica fraccionada (stereotactic conformational radiotherapy o SCRT) que esta puede ser fraccionada en varias sesiones de radioterapia. Al ser una dosis alta y única de radiación, esta necesita ser muy exacta y precisa sobre el blanco y tratar en lo mayor posible de no lesionar tejidos vecinos, razón por la cual la radiación se da de una manera muy conformal (radiación a la medida del tumor). Para evitar que una región de tejido reciba una dosis elevada de radiación se aplica esta desde 201 puntos diferentes colocados en una media esfera que al confluir sobre un punto en particular, este blanco recibe 201 dosis por diferentes direcciones y cada una de ella no causa daño por el tejido que transcurre.

La unidad Gamma consta de una consola de planeación, una consola de trabajo y la unidad de tratamiento (con un peso aproximado de 17 toneladas métricas), la cual se encuentra en una sala protegida por un blindaje de 4 pulgadas de concreto. Su fuente de energía se obtiene de 201 pastillas de cobalto (^{60}Co) de 8x27mm, colocadas en una semiesfera de acero resguardadas tras una puerta de acero de 4 pulgadas de espesor. Al momento de ser instaladas estas pastillas, cuentan con una energía de 30 curies (Ci) para un total de 6000 Ci, con un equivalente a 4Gy/min. Los cascos que portan los colimadores son de 20 cm de espesor y a la confluencia de su isocentro presenta una divergencia $< 0.3\text{mm}$. Los diámetros de los colimadores varían de 4,8,14,18mm. Cualquiera de los colimadores puede ser bloqueado por medio del retiro de este y colocación de un obturador en su lugar, es un cilindro sólido que no permite el paso de radiación por ese haz de radiación. Esto sirve para eliminar los haces que pasen por alguna estructura de riesgo que se haya marcado en el plan de tratamiento. Las generaciones de gamma knife actualmente en el mercado son la B y la C, dependiendo del ajuste manual (generación B) (Figura 3) o automático (generación C) de las coordenadas del blanco⁵.



Figura 3. Gamma Knife generación B.

Una reseña de un tratamiento de Gamma Knife sería de la siguiente manera:

El tratamiento con Gamma Knife es inicia con la aplicación de anestesia local, colocación de un bastidor metálico (Leksell stereotactic frame) en el cráneo del paciente fijado por medio de pinchos ajustado. Se realiza la craneometría con esfera, medición de los postes y tornillos para valorar la posibilidad de colisión de algunas de estas estructuras con el equipo durante el tratamiento. Para que los estudios de imagen sirvan para la localización de la lesión, se necesita colocar unos marcadores que se les conocen como cajas, una para TC otra para RMN o otra diferente para panangiografía o medicina nuclear. Es importante que el paciente se encuentre inmobilizado contra la mesa del equipo roenteroográfico para evitar cualquier movimiento del paciente y el gantry del equipo a 0 grados de inclinación, para evitar alterar los parámetros estereotáticos que repercutirían en errores en la planeación del tratamiento. Se realizan estudios de imagen diversos dependiendo de la patología que se vaya a tratar en ese momento (RMN y TC para

tumores y funcional, y para problemas vasculares como MAV's se agrega la panangiografía con sustracción digital) actualmente ya se cuenta con la posibilidad de agregar estudios de tupo medicina nuclear como el PET o SPEC para la planeación. Cada una de las lesiones tiene un protocolo bien establecido sobre que estudios se realizaran y los parámetros de cada uno de estos estudios. Los estudios son trasferidos vía red a un sistema de cómputo (Gamma Plan) donde se realizara la planeación del tratamiento en 3-D.

La planeación es realizada mediante la colocación sucesiva de disparos para ir dándole una dosis de radiación a todo el blanco con la mayor conformación posible, variando tamaños de colimador, y peso de cada uno de los disparos hasta llegar al índice conformacional (IC) mas bajo con la dosis suficiente para hacer el efecto biológico deseado en el tejido blanco. Una vez terminada la planeación por el Neurocirujano, se realiza la revisión del plan por parte del personal de física médica que dará el visto bueno por su parte, para finalmente el oncólogo radioterapeuta dar el veredicto sobre la dosis a utilizar en la lesión y los últimos ajustes al plan de tratamiento.

Previa verificación de protocolo de seguridad nuclear, el paciente es pasado a la maquina donde se administrara el tratamiento. Se coloca el colimador que se vaya a usar en ese disparo, el cual se cambia conforme el plan de tratamiento así lo vaya mencionando. En este punto dependiendo de la generación del equipo, se puede tener ajuste manual (generación B) o automático (generación C) de las coordenadas del blanco. En la generación C, se coloca al paciente en la maquina sujetado del bastidor, y el sistema automatizado ira ajustando las coordenadas del bastidor antes de cada disparo, hasta terminar el tratamiento. En el caso de la generación B, las coordenadas son ajustadas manualmente antes de cada disparo y posteriormente se coloca al paciente en la maquina y se sujeta a ella

por medio del bastidor. El paciente entra y sale de la maquina entre cada disparo, y las coordenadas son cambiadas entre cada disparo.

Una vez terminado el tratamiento, el paciente es pasado a la sala de recuperación y se retira el bastidor. El tiempo promedio de duración del procedimiento es de 2 hrs en tratamientos sencillos y de hasta más de 6 hrs en complejos. El paciente es dado de alta en las siguientes 24 hrs si no hay presencia de molestias o complicaciones⁵.

LINAC

Los aceleradores lineales son sistemas que permiten producir radiación por un sistema electromagnético en el que se aceleran electrones, que tras el adecuado proceso de frenado pueden emitir dos tipos de radiación: fotones y electrones. En radiocirugía se usan fotones, generalmente con una energía de 6 MeV (pero puede variar de 4 MeV hasta 16 MeV). La energía del haz de radiación producida por un procedimiento electromagnético es constante, sin que sufra reducciones con el paso del tiempo. En el acelerador no hay almacenado ningún tipo de producto radiactivo. La radiación en el acelerador lineal es producida en un haz que, tras la adecuada colimación, toma el diámetro deseado de acuerdo a la forma de la lesión⁶.

Producción del fotón: El sistema LINAC consta de: Fuente de poder, Magnetrón, pistola de electrones, tubo de aceleración, magneto de desviación, blanco, colimador primario y secundario.

Para producir un fotón en un LINAC, los electrones son liberados de la pistola de electrones e inyectados en el tubo acelerador. En este tubo los electrones son pasados de una cámara a otra por medio de cargas negativas y positivas secuencialmente, hasta acelerar estos de manera importante hasta alcanzar la velocidad de la luz. Estas cargas secuenciales y precisas que se presentan en el tubo de aceleración son dadas por el Magnetrón. Una vez acelerado el

electrones, este es liberado del tubo hacia el magneto direccional localizado dentro de la cabeza del LINAC. Los electrones son desacelerados parcialmente por el blanco de metal, y hay creación de fotones vía el "efecto bremsstrahlung", que es el mismo proceso que sucede en un aparato convencional de rayos-x. Ya formado el haz de fotones, este es colimado por el colimador primario (tungsteno) localizado en la cabeza del LINAC. La forma final del haz es dada por el colimador secundario. Figura 4

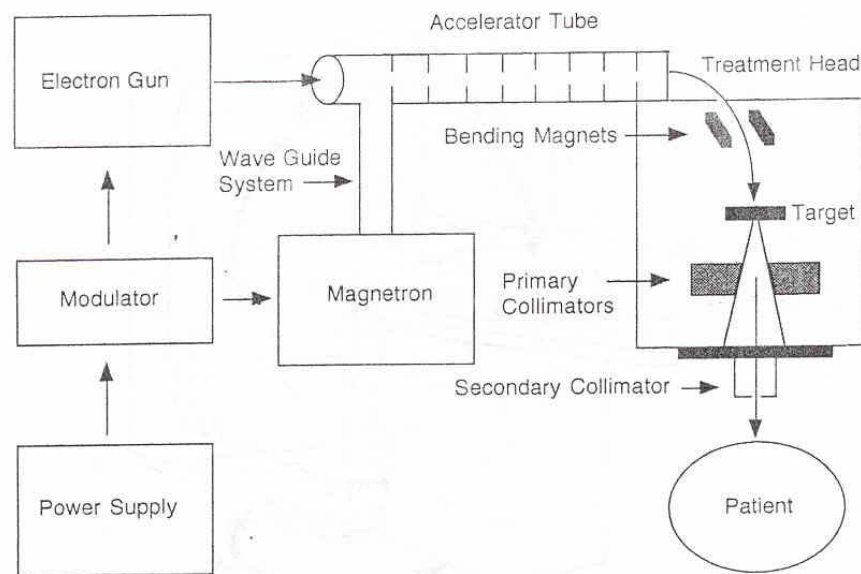


Figura 4. Diagrama de la formación del foton en un LINAC

El isocentro del LINAC es dado por el punto en el espacio CONSTANTE que al girar el gantri y la mesa, este no cambia, este es usualmente localizado a 100 cm de blanco metálico dentro de la cabeza del LINAC. El isocentro usualmente mide <math><2\text{mm}</math>, en transcurso del viaje del gantri en sus

Típicamente se utilizan 6 Mev para el tratamiento de radiocirugía, esta dosis se deposita al 100% a 1.5 cm y va decayendo conforme profundiza en el tejido, siendo para los 15cm solo un 40^a 50% de a dosis máxima inicial⁶.

El sistema LINAC emplea colimadores que van desde 5 a 40mm de diámetro incrementando de 2 en 2mm, este rango de colimadores hace posible el tratar, una gran variedad de dimensiones de lesiones cerebrales, con una dosis homogénea de radiación, a todo lo largo y ancho de la lesión con uno o múltiples isocentros. El giro del "gantry" del acelerador, por el que sale el haz de radiación, permite dirigir ésta desde infinitas puertas de entrada, irradiando la lesión en un trayecto de 100 a 140° divididos en 6 a 9 arcos, cuando se utilizan múltiples arcos de giro no coplanares, para realizar el tratamiento. A lo largo de estos, giros, según que el sistema de colimación terciario, esté fijo sólo a la cabeza del acelerador, o bien a la cabeza y al isocentro, se consiguen diferentes exactitudes en el isocentro. En los sistemas que disponen de colimación fija al isocentro el error máximo es de 0.2 mm. En Universidad de Florida se diseñaron los primeros algoritmos de tratamiento para la radiocirugía estereotáctica con sistema LINAC, para la conformación de la dosis en la lesión. Para ser utilizados en radiocirugía, los aceleradores lineales precisan de una serie de accesorios, fundamentalmente en lo referente a colimación y al sistema de fijación de la cabeza del paciente en el isocentro. Existen hoy en día múltiples sistemas de fijación y de planificación computarizada para su utilización en aceleradores lineales. Estos sistemas tienen en cuenta la multiplicidad de factores que se pueden utilizar para irradiar volúmenes irregulares: la planificación se puede hacer no sólo por sumación de esferas de tratamiento, sino también con infinitas combinaciones de los arcos de giro, longitud del arco, dosis de cada arco, combinación de colimadores, etc. La planificación para el acelerador lineal es así muy versátil y fácil de adaptar a cualquier volumen. Últimamente se están desarrollando colimadores de forma

variable conocidos como colimadores multihojas que permiten lo que se llama conformación del tratamiento o radioterapia estereotáctica conformacional. Con estos colimadores se puede crear cualquier forma de haz, para adaptarse al perfil de la lesión desde cada una de las puertas de entrada. Esta variación del perfil del haz a lo largo de múltiples puertas de entrada permite hacer la radioterapia estereotáctica conformada dinámica, en la que en cada punto de giro del "gantry" se administra la radiación con una forma ajustada y con una energía que puede ir variando. De esta forma, se consigue dar la dosis necesaria al blanco estereotáctico y la menor dosis posible a las estructuras vecinas. Con el acelerador lineal se pueden utilizar guías estereotácticas reposicionables (mascara o fijación por medio de mordida "GTC o Gill-Thomas.Cosman") que permiten, con una sola planificación, administrar la dosis necesaria en múltiples sesiones. Este procedimiento, cuando se usa en fraccionamiento corto (2-4 sesiones), puede llamarse radioterapia estereotáctica fraccionada o hiperfraccionada cuando se llega a más de 25 sesiones, aunque aún no hay mucha experiencia en las dosis y número de fracciones más apropiadas. Cuando se usa en fracciones múltiples como en los tratamientos de radioterapia convencional fraccionada, permiten aprovechar la efectividad y sobre todo la tolerancia de la radiación administrada en fracciones, con la colimación cilíndrica o conformada. La elección del tratamiento más efectivo para una lesión cerebral requiere la realización de una valoración equilibrada de los riesgos y beneficios de una terapia frente a los de las otras alternativas de tratamiento⁷.

Los aceleradores lineales pueden ser de dos tipos:

LINAC dedicado: el cual fue construido con la finalidad de ser utilizado para Radiocirugía y radioterapia estereotáctica conformacional. En este rublo contamos con el NOVALIS de la casa BrainLab (Figura 4), SYNERGY de la casa Electa.

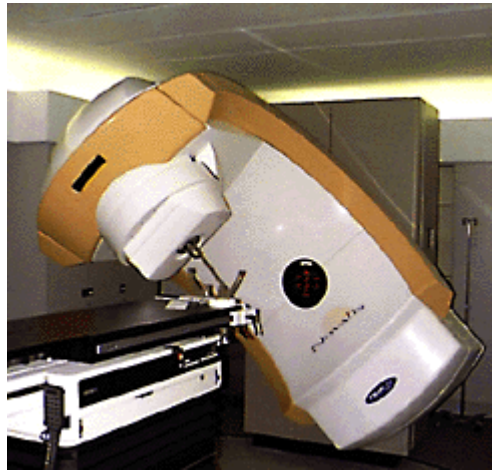


Figura 5. Novalis, BrainLab



Figura 5. LINAC Philips modificado por Leibinger

LINAC modificado: en estos casos se trata de un acelerador lineal que se utiliza para administrar radioterapia externa convencional, y que se le hace un ajuste a su cabeza para colocar los colimadores ya sean circulares o colimador multihojas (manual o automatizado).
Figura 6.

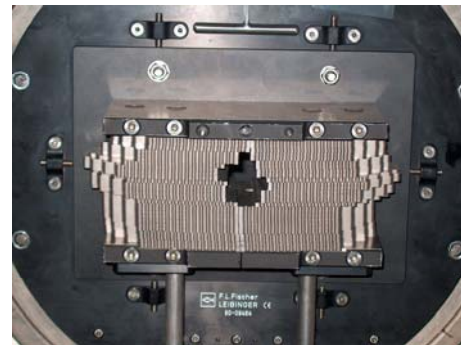


Figura 6. a). Colimadores circulares (2,17,23 mm)
b). colimador multihojas Leibinger

En estos casos se puede tener un LINAC de cualquier marca y las principales casa que hacen esta adaptación son Leibenger (Alemania) figura 5, Varian (Alemania), Radionics (EU) y otras.

Cabe comentar al **X-Knife fabricado por Radionics (EU)**, que es una adaptación para modificar un LINAC y poder realizar con el Radiocirugía o SCRT, en resumidas palabras es un LINAC modificado⁸.

CYBER KNIFE:

Una segunda opción en el tratamiento por medio de radiación con fotones es el Caber Knife que es un acelerador lineal ligero pero sin gantry, sino un brazo robótico que hace las funciones de este con una mayor movilidad y desempeño⁹.

Este sistema a diferencia del LINAC convencional, puede hacer tratamientos isocentricos y no-isocentricos con su sistema de 4-D y vigilancia continua por medio de un sistema de reconstrucción radiológica digital (digitally recostructed radiographs o DRRs). En los tratamientos craneales no se necesita la colocación de bastidor o fijación rígida del paciente, solo se fija al paciente a la mesa por medio de una malla que da una fijación suave y sin mayor molestia para el paciente. Puede realizar tratamientos de cualquier parte del cuerpo, siendo mayormente utilizado a nivel de cráneo, cuello, tórax, y lesiones intrabdominales.

Cuenta con un sistema de detección y modificación de tratamiento con respecto a los movimientos respiratorios, que ajusta el haz de radiación de tal manera que a pesar de los movimientos respiratorios, el haz de radiación no se mueve de su blanco.

Podíamos decir que este sistema es la versión más versátil, eficaz y dinámica del acelerador lineal, pero su costo lo hace ser un tratamiento de acceso limitado⁹. Figura 6

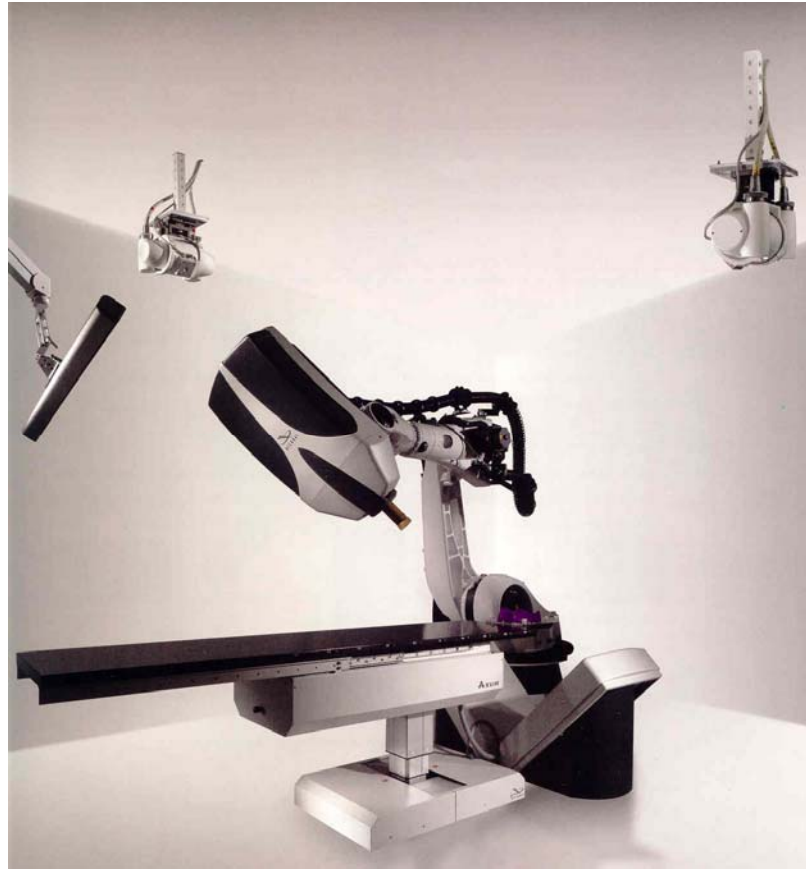


Figura 6. Cyber Knife 2da generación.

TOMOTERAPIA:

Este es un sistema en el cual se combina la tomografía computada con un LINAC, con el fin de en un solo tiempo hacer un scan de la zona a tratar y aplicar la radioterapia estereotáctica.

El sistema Hi-Art, cuenta con la capacidad de aplicar radioterapia de intensidad modulada (intensity-modulated radiotherapy "IMRT") con un colimador multihojas. Uno de los avances más importantes para la IMRT es la posibilidad de conformar la dosis por medio del colimador multihojas, que permite adaptar la dosis a la forma y localización de la lesión para evitar la irradiación a estructuras vecinas sanas.

El sistema Hi-Art también comprende una subunidad de tomografía en el mismo aparato, lo cual permite realizar estudios para conformar la planeación y también realizar actualizaciones de la planeación en cualquier momento al poder realizar conjuntamente con la aplicación del tratamiento barridos tomográficos.

El sistema cuenta con un LINAC de 6Mev de energía, exclusivamente solo para fotones a una frecuencia de pulsos de 300 por segundo. Colimador multihojas de 64 hojas de 6.25 mm de ancho cada una, con un campo máximo de trabajo de 40x130 mm¹⁰. Figura 7



PROTON BEAM:

El Proton beam o también llamado Cyclotron o Synchrotron. Fue utilizado en pacientes en 1954, por Lawrence en la universidad de Berkeley con pacientes con tumoraciones hipofisarias con buenos resultados, Kjellberg en 1961 comenzó a utilizar el cyclotron en Harvard para el tratamiento de malformaciones arteriovenosas.

Protones y otras partículas pesadas como iones de helio y carbón han sido estudiadas por diferentes centros para ser utilizadas en el tratamiento de radiocirugía de lesiones intracraneales.

Estas partículas pesadas producen una pequeña y bien circunscrita lesión con poca o nula lesión del tejido vecino producto de fenómeno de "Bragg peak", primeramente descrito por el físico William Bragg. Las partículas pesadas tienen una especial característica comparándolas con los fotones producidos por el cobalto o los rayos-x (Gamma Knife o LINAC), esta NO van perdiendo su dosis máxima al paso por el tejido, al llegar al límite del blanco presentan una curva de decaimiento muy abrupto (Figura 8) . Este tratamiento amerita el uso de múltiples haces en diferentes direcciones, para cubrir el total del blanco a tratar. El principal uso de este sistema es en la MAV y en los schwannomas vestibulares con excelentes resultados en los años que tiene de funcionamiento este equipo¹¹.

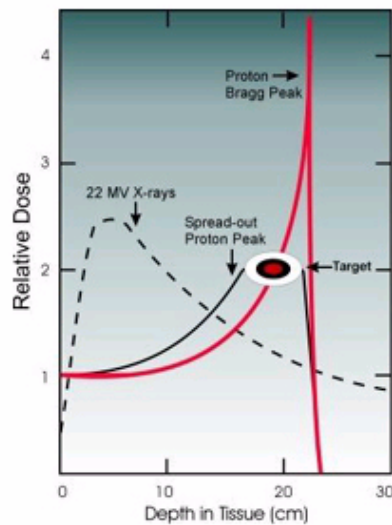


Figura 8. Se aprecia la precipitada caída de la dosis de radiación una vez pasado el blanco a tratar.

Cabe mencionar que este tipo de equipos son muy escasos en el mundo debido a su costo sumamente alto, al gran tamaño que tienen estos sistemas y a la construcción lugar para el mismo que es igualmente grande y costoso¹¹. Figura 9.

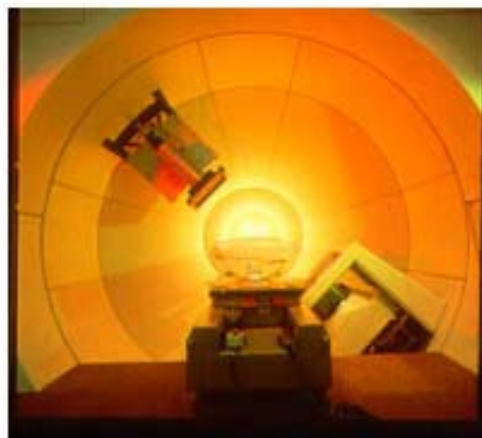


Figura 9. Proton Beam en General Hospital Hardvart, Boston.

III.c ADENOMAS DE HIPOFISIS Y RADIOCIRUGIA

El adenoma hipofisario, independientemente del tipo celular de origen, responde a la radioterapia, ya sea como tratamiento primario para enfermedad intraselar o invasora, o en el posquirúrgico y puede llevar a una remisión de la enfermedad a largo plazo.

Sin embargo, la necesidad del uso de rutina de la radioterapia para esta enfermedad está aún controvertido, particularmente en la era actual, cuando la resonancia magnética detecta persistencia o progresión de la enfermedad mucho más fácilmente que en los años previos. Varias series actuales han sugerido que los buenos resultados son persistentemente mantenidos luego de la cirugía como único tratamiento para los macroadenomas. En una serie predominantemente de "cirugía-sola", se encontró recurrencias de 8% a 10 años para la acromegalia, 12% para la enfermedad de Cushing, 17% para tumores no funcionantes y 24% para los prolactinomas¹².

En 1999, en Oxford, un centro con conocida experiencia en el manejo de adenomas hipofisarios comunicó que una cohorte de 65 pacientes con adenomas hipofisarios no funcionantes que habían sufrido cirugía radical, sin radioterapia posquirúrgica, por un cirujano experto, fue seguido por una media de 6,4 años. Se demostró una tasa de recurrencia de 18% a cinco años pero 44% a 10 años. Así, de la literatura moderna, uno puede concluir que de la cirugía sola para el adenoma hipofisario hay un riesgo de recurrencia de hasta 20% a cinco años y hasta 44% a 10 años. Claramente, la información de los cirujanos y de la resonancia magnética posquirúrgica son importantes para seleccionar los pacientes que deben incluirse en una conducta expectante, pero de los datos de secreción hormonal surge que la impresión del cirujano de haber realizado una cirugía con resección completa es imperfecta. Actualmente hay una probabilidad real de definir prospectivamente como adenomas hipofisarios "agresivos" a través de los resultados de las imágenes (por ejemplo, erosión de las paredes de la silla

turca, invasión del seno cavernoso, etc.) y los resultados de los métodos inmunohistoquímicos para determinar la potencial proliferación o la presencia de oncogenes. Los resultados de estos tests podrían ayudar a para influir para indicar o abstenerse de la radiación posquirúrgica. Cuando se desiste del uso de la radiación, debe a utilizarse un cuidadoso programa de seguimiento basado en resonancia magnética¹³.

Con respecto al potencial de la radiación posquirúrgica de reducir los riesgos de recurrencia, un estudio resume bien la situación. **Se encontró una tasa de sobrevida libre de progresión del 94% a cinco años y del 88% a 10 años** (las tasa de control son ligeramente peores para los tumores secretantes (posiblemente porque el producto marcador secretor hace el diagnóstico de recaída mucho más fácil) con el uso rutinario de radioterapia. Utilizando el producto hormonal secretorio de los adenomas funcionantes como marcadores de la respuesta a la radioterapia, otros datos muestran inequívocamente la eficacia de tales tratamientos radiantes con rayos X convencionalmente fraccionados.

Los riesgos para el paciente de tales terapéuticas parecen ser pequeños. El riesgo de daño al nervio o quiasma ópticos no deberían ser mayores que el 1% y está predispuesto por la compresión en la presentación. Habría una tardía incidencia de hipopituitarismo (relacionado a la presentación y compromiso posquirúrgico del eje fisiológico normal) y una pequeña y incidencia de segundos tumores de posiblemente 1%. Es difícil de juzgar si la reciente capacidad para conformar el volumen más estrechamente alrededor de la lesión representada por la resonancia magnética reducirá cualquiera de estas potenciales complicaciones. Tales radioterapias modernas convencionalmente fraccionadas constituyen el método de comparación con los cuales otros métodos radiantes deberían ser juzgados¹⁴.

La radiocirugía estereotáxica es un tratamiento recientemente introducido para los adenomas hipofisarios. La tecnología

estereotáxica permite una definición precisa del target y por lo tanto permite la concentración del haz de tratamiento más específicamente sobre el target mapeado (por ejemplo, un target pequeño dentro de la fosa hipofisaria). Hay varios métodos para administrar este tratamiento. El primero es un haz de partículas cargadas que permite la llegada precisa de la dosis sobre una longitud de trayecto definida. A medida que las partículas se enlentecen pierden su energía más rápidamente, depositándose la energía máximamente al final del trayecto particular (pico Bragg). Mediante la manipulación ingeniosa de este pico la radiación ionizante puede ser focalmente depositada con alta precisión.

Los otros dos métodos emplean fotones de megavoltaje. Esta es la misma modalidad de tratamiento por radiación ionizante que generan los aceleradores lineales convencionales- el punto está en que no hay diferencia en la interacción radiobiológica/eficacia biológica relativa de estos métodos radioquirúrgicos confrontados con el tratamiento radiante convencional. La diferencia reside en la exactitud del targeting (enfoque del blanco) (sin margen de seguridad alrededor de la lesión) y la aguda caída de la dosis en el límite del volumen del tratamiento radioquirúrgico, el cual resulta en una mejor conservación de las estructuras normales adyacentes. Consecuentemente, una única gran dosis de esta radiación fotónica puede ser depositada en forma segura; comparada dosis por dosis ésta es más citotóxica que la radiación fraccionada¹⁵.

El primero método es la **unidad gamma** sueca (Gamma Knife, Electa Instruments, Linköping , Suecia). El segundo método es el **acelerador lineal** (el software de planeamiento adquiere el nombre de X-knife) (Radionics, Massachusetts).

Varios estudios dosimétricos comparativos han concluido que hay poca diferencia dosimétrica entre la unidad gamma y los métodos linac para los planes de tratamiento con único isocentro. Sin embargo, las recientes publicaciones han destacado en algunos aspectos que están muy relacionadas con los volúmenes irregulares

de tratamiento y la proximidad de estructuras adyacentes cruciales, radiosensibles que comúnmente representan la situación clínica comúnmente encontrada. Se ha notado que el índice de conformidad (el "amoldamiento" de las isodosis de altas dosis al volumen apuntado) fue considerablemente mejor en la unidad gamma que en la unidad-X, pero con un costo de mayor gradiente interno de la dosis). Se ha tomado estas observaciones posteriormente con referencia específica a los adenomas hipofisarios. Se encontró que, mientras el quiasma óptico puede recibir 20% de la radiación marginal al adenoma sobre el plan de radiocirugía LINAC, sólo sería del 10% en el plan de unidad gamma. Es ventajoso que la unidad gamma nos permita entregar el doble de dosis a los márgenes del tumor para una misma dosis al quiasma; el hecho de que haya un mayor gradiente interno de dosis desde el centro del tumor es también ventajoso y en ambos casos es preferible la unidad gamma. La diferencia es máxima en el retratamiento de casos previamente irradiados. En la experiencia de los autores, la enfermedad recurrente en el seno cavernoso (fuera del alcance de la resección radical del cirujano) es la que constituye la causa mas frecuente de derivación para radiocirugía a nuestra unidad en la actualidad.

Se ha reportado otra serie de 27 pacientes hipofisarios tratados con gamma knife. En 3 de 7 acromegálicos, los niveles séricos de GH volvieron a normal y una respuesta pobre fue observada en un cuarto paciente. Por lo menos otros dos grupos han publicado datos similares a algunos trabajos más recientes, que demuestran mejores resultados de curación en primera vez con radiocirugía. En una publicación reciente, se comparó una serie normalizada de 50 acromegálicos, con un nivel medio de GH pretratamiento de 28 mU/l y seguimiento de hasta 7 y 5 años habiendo sido tratados con radioterapia convencional, con 16 pacientes acromegálicos. Esos concluyeron que la normalización de la GH ocurre más rápido con el gamma knife¹⁶.

La cirugía como tratamiento inicial en los pacientes con adenomas secretores y no secretores, es un manejo eficaz para disminuir los

niveles hormonales y el efecto de masa sobre las estructuras vecinas, principalmente de la visión. Sin embargo, a pesar de las mejoras en las técnicas quirúrgicas, una proporción de pacientes persisten con tumor residual o presentan recidiva del mismo que pueden progresar a elevación de los niveles hormonales o a efecto compresivo.

La radioterapia convencional externa fraccionada, es frecuentemente administrada a pacientes con recidiva o recurrencia tumoral, con un control a largo plazo de tumores secretores o no secretores. La radioterapia usualmente es administrada a toda la fosa pituitaria con un margen de 1 a 2 cm, con técnica de tres campos, los cuales se proyectan dos opuestos en dirección lateral y uno oblicuo en anterior. La distribución de los ases de radiación causan daños principalmente a los lóbulos temporales y frontales.

La Radiocirugía estereotáctica (SRS) usando fuentes de cobalto (gamma knife) o fuente de Rayos X con el acelerador lineal (LINAC) modificado o dedicado. La radiocirugía ha sido considerada como una herramienta alternativa tanto para la cirugía como para la radioterapia convencional en el tratamiento de tumores benignos delimitados como son los adenomas de hipófisis. Por el daño que causa una dosis elevada de radiación (realizada como disparo único), la radiocirugía se encuentra delimitada para lesiones pequeñas de 0.5 a 1 cm, las cuales se encuentren con una distancia mínima de 1 mm de la vía óptica.

La mayoría de los tumores considerados para radioterapia son relativamente grandes, no esféricos y cercanos o en contacto con la vía visual, por lo tanto no candidatos para radiocirugía. La manera óptima de administrar irradiación local a un tumor no esférico con radiación estereotáctica del acelerador lineal, es por medio de realizar campos conformacionales para cada haz de radiación, lo cual haría una conformación a la forma del tumor. El principio de la conformación (o traje a la medida del tumor) combinado con la alta

precisión de la localización estereotáctica del foco a radiar es descrita como radioterapia estereotáctica conformacional (SCRT). Un promedio de 4 a 6 campos no coplanares, forma una técnica para el tratamiento de tumores de la región selar y paraselar con óptima exclusión del tejido cerebral sano. La SCRT con una adecuada técnica de inmovilización permitir la posibilidad de fraccionar el tratamiento, lo cual esta asociado a disminución de la morbilidad del tejido cerebral sano, comparado con la radiocirugía de dosis única.

Nosotros reportamos la técnica de la radioterapia estereotáctica conformacional fraccionada, su optimización, aplicaciones clínicas y resultados preliminares en pacientes con adenomas de hipófisis

IV. MATERIAL Y MÉTODO

POBLACIÓN

Entre 18 de Febrero 2000 y el 5 de Diciembre de 2005, se estudiaron todos los pacientes del CMN 20 de Noviembre ISSSTE con el diagnóstico de adenomas hipofisarios residuales o recidivantes resultando 16 pacientes, que cumplieron criterios para tratamiento con radiocirugía estereotáctica o radioterapia estereotáctica conformacional fraccionada, previamente seleccionados por el comité, y que contaran con seguimiento clínico y radiológico por medio de la consulta externa. Se descartaron a dos pacientes que fueron sesionados ante el comité pero que por razones personales fueron tratados en otras instituciones (un caso en INNN y otro en Medica Sur). De los restantes 14 pacientes, 9 fueron mujeres (64.2%) y 5 hombres (36.8%), con un promedio de edad de 41.5 años y un rango de los 20 a los 64 años.

SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

precisión de la localización estereotáctica del foco a radiar es descrita como radioterapia estereotáctica conformacional (SCRT). Un promedio de 4 a 6 campos no coplanares, forma una técnica para el tratamiento de tumores de la región selar y paraselar con óptima exclusión del tejido cerebral sano. La SCRT con una adecuada técnica de inmovilización permitir la posibilidad de fraccionar el tratamiento, lo cual esta asociado a disminución de la morbilidad del tejido cerebral sano, comparado con la radiocirugía de dosis única.

Nosotros reportamos la técnica de la radioterapia estereotáctica conformacional fraccionada, su optimización, aplicaciones clínicas y resultados preliminares en pacientes con adenomas de hipófisis

IV. MATERIAL Y MÉTODO

POBLACIÓN

Entre 18 de Febrero 2000 y el 5 de Diciembre de 2005, se estudiaron todos los pacientes del CMN 20 de Noviembre ISSSTE con el diagnóstico de adenomas hipofisarios residuales o recidivantes resultando 16 pacientes, que cumplieron criterios para tratamiento con radiocirugía estereotáctica o radioterapia estereotáctica conformacional fraccionada, previamente seleccionados por el comité, y que contaran con seguimiento clínico y radiológico por medio de la consulta externa. Se descartaron a dos pacientes que fueron sesionados ante el comité pero que por razones personales fueron tratados en otras instituciones (un caso en INNN y otro en Medica Sur). De los restantes 14 pacientes, 9 fueron mujeres (64.2%) y 5 hombres (36.8%), con un promedio de edad de 41.5 años y un rango de los 20 a los 64 años.

SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se valoro si los tumores eran secretores o no, y en los secretores se clasificaron por tipo de hormona secretada. En los estudios radiológicos se valoro si había extensión extraselar de estos tumores y se clasificaron según su extensión. Se interrogo a los pacientes sobre sus síntomas principales y el tiempo de evolución, tomando especial atención a los defectos campimétricos que se confirmaron por medio de campimetría electrónica. Se preguntó el número de cirugías a las cuales habían sido sometido los pacientes antes de la aplicación de este tratamiento, y también si ya habían recibido algún otro tipo de radiación. Se reportaron los niveles hormonales a partir de los 3 meses, y posteriormente cada 3 a 5 meses de acuerdo a su evolución por los médicos del servicio de endocrinología. Los estudios radiológicos se realizaron después de los 6 meses, al año y posteriormente cuando por clínica o tiempo de evolución se creyó pertinente por el médico neurocirujano. La mejoría o no en los síntomas se siguió por medio del interrogatorio en la consulta externa. La campimetría electrónica se realizo cada 6 meses a un año.

EQUIPO PARA RADIOCIRUGÍA

Para la prestación del servicio de radiocirugía se dispuso de un equipo multidisciplinario adecuadamente formado y de una unidad hospitalaria con los recursos y equipamiento necesarios para asegurar la calidad asistencial, que básicamente son:

- 1) Equipo de localización (sistema estereotáctico ZD de Leibinger Fisher): bastidor o anillo, postes con tornillos y localizadores estereotácticos.

- 2) Mascara realizada a la medida del paciente con vendas de fibra de vidrio 3M y bisagras, anillo con bisagra Leibinger Fisher con postes posteriores.

- 3) Sistemas de diagnóstico. Localización y determinación del volumen del blanco estereotáctico. (TAC General Electric 3D, angiografía y RM Phillips Gyroscan de 1.5 teslas).
- 4) Sistemas de tratamiento de imágenes y planificación dosimétrica (programa stereotactic treatment planning de Leibinger Fischer, caja de verificación de blancos estereotácticos, sistema de red o cinta magnética para transferir imágenes Ethernet),
- 5) Sistemas de obtención y medición dosimétrica de haces finos de fotones y de comprobación de exactitud.
- 6) Fabricador de plantillas para colimador multihojas, Colimador Leibinger Fisher.
- 7) Colimador multihojas manual Leibinger Fisher.
- 8) Equipo de irradiación (LINAC marca Phillips modelo SL7514 con energía de electrones de 10MeV (10,000,000 de electrón volts).

Describiremos las dos opciones de tratamiento tanto la SRS como la SCRT:

Inmovilización:

Radiocirugía esterotáctica o SRS

Se colocaron puntos de anestesia local a nivel de la frente (2 puntos) y en la región del occipital (2 puntos), armado ya el anillo de tipo Leibinger ZD con postes y tornillos, se procedió a fijarlo al cráneo a una presión promedio de de 16 lbs/pb. Con el anillo ya colocado, se agregaran los marcadores (paletas de localización) y se pasó al paciente al servicio de radiología para la realización de estudios de imagen.

Radioterapia esterotáctica conformacional fraccionada o SCRT

Los pacientes eran inmovilizados por medio de la realización de una máscara a la medida del paciente con vendas de fibra de vidrio, que

a su vez iba ajustada a un par de paletas posteriores de madera que lo fijaban al anillo con bisagra anterior. Esta mascara era seccionada ala mitad en sentido coronal y se colocaba una bisagra de plástico a cada lado de esta, para poderse poner y quitar del paciente en cada sesión y fijada por medio de un pibote que entra en las bisagras de la mascara.

Adquisición de imágenes:

A todos los pacientes se les realizó tomografía axial computada contrastada con cortes de 1x1mm en la región selar y paraselar, y de 2x3mm en los cortes más dorsales hasta la bóveda craneana. Posteriormente se realizó RMN contrastada con gadolinio con cortes de 1mm desde la región selar y paraselar hasta la convexidad.

El volumen global tumoral (gross tumor volume o GTV), se define como todo tumor visible y toda área que presumiblemente este invadida por el tumor. El volumen del blanco planeado (planning target volume o PTV), se definía como el GTV en la reconstrucción tridimensional.

Plantación:

En coordinación con el radio-oncólogo y el fisico médico se determinaron los arcos o campos de entrada de la radiación, las zonas de riesgo y la dosis de tratamiento mediante los histogramas de distribución de isodosis y el plan optimizado. En los pacientes para Radiocirugía estereotáctica se calculo una dosis entre 15 y 20 Gy, para los pacientes de Radioterapia estereotáctica conformacional fraccionada se calculó un promedio 48 a 50 Gy para la irradiación del isocentro.

Se pasa el "check list" de seguridad y verificación.

Verificación de ases de laser, adecuada funcionalidad del acelerador, gantry y mesa.

La aplicación del tratamiento:

Fijación:

SRS: se colocó a paciente en mesa del acelerador, se fijó el anillo a la base que se encuentra a la cabeza de la mesa.

SCRT: se colocó en el anillo de bisagra anterior, se mantiene esta abierta, se coloca la cabeza del paciente en la máscara, se cierró la bisagra del anillo, y se colocó el pivote en las bisagras de la máscara. Se fijó este anillo a la base de la mesa.

Puesta a cero y localización de isocentro:

SRS y SCRT: se colocó la jaula de localización y se fijó al anillo, se bajaron todas las coordenadas a la base del anillo y se puso "puesta a CERO" en todas. Se centraron los laser al centro del anillo o CERO del anillo (perforación en la parte lateral del anillo), por medio de movimientos y giro de la mesa.

Ya puesto a CERO el anillo y a CERO la jaula, se movilaron las coordenadas X, Y,Z a las establecidas del isocentro, para posteriormente mover la mesa a esas nuevas coordenadas y alinear nuevamente los laser, en este punto ya tenemos localizado el isocentro de la lesión. En los casos de SCRT se marcó con plumón este punto y por donde pasan los ases laser.

Verificación de isocentro:

Se colocó placa radiográfica y paletas de localización para realizar disparo en anteroposterior (AP) y luego lateral (LAT), con colimador de 3 mm y disparo de 4 unidades monitor (UM) y otro sin portacolimador y diafragma abierto para abarcar todo el cráneo y disparo de 4 UM. Se revelaron estas placas y se verifico con el paquete de cómputo Stereoplan. Se localizaron los cuatro puntos de cada paleta de localización y posteriormente el punto del isocentro, el sistema nos dio nuevas coordenadas de X,Y,Z las cuales se restaron de las establecidas en el plan de trabajo y a esta diferencia se le saca raíz cuadrada, el resultado es la tasa de variación que existe entre el plan de tratamiento y el isocentro real con el paciente fijo a la mesa en el momento del tratamiento, el ideal es que este resultado final sea menor de 1mm.

Aplicación del tratamiento:

SRS: se colocó el colimador del número deseado (tratando de empezar con los colimadores mas grandes para en caso de tener que suspender el tratamiento por alguna razón, ya se hayan aplicado la mayor dosis posible de radiación a la lesión) y se colocó mesa y gantry conforme marcó el protocolo de trabajo. Se verificó que el gantry se encontraba en el grado donde debe de iniciar el arco de radiación. Se dió el arco en uno a cuatro recorridos dependiendo de la cantidad de UM que tenga el arco. Al termino del arco se cambió posición de mesa y gantry, así sucesivamente durante todos los arcos a realizarse.

SCRT: se colocó colimador multihojas, se puso la plantilla respectiva al primer campo, se cerraron las hojas, se retiró la plantilla y se verificó que no hubiera fugas. Se colocó mesa y gantry en posición indicada por el protocolo de trabajo. Se aplicó la dosis indicada en UM. Al termino del campo se regresó la mesa y gantry a cero, se colocó nueva plantilla, se ajustaron las hojas del colimador nuevamente, verificación de fugas, y se puso mesa y gantry conforme a protocolo de trabajo. Así trascurrieron todos campos de radiación.

Termino del tratamiento y retiro del paciente:

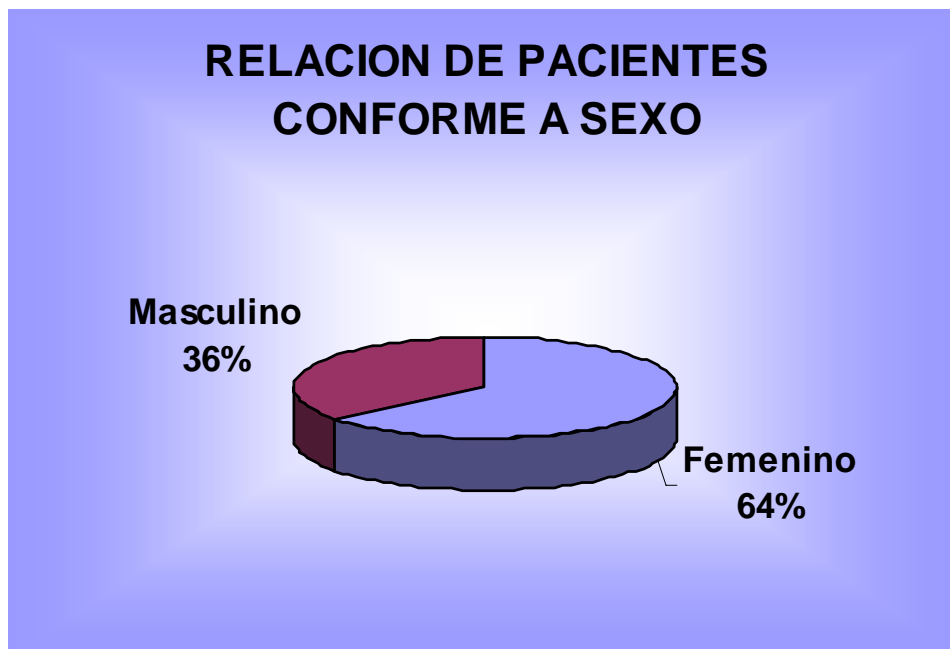
SRS: al terminar la sesión, se aflojó el anillo del paciente de la mesa, y se pasó el paciente a piso donde se le retiro el anillo. Se aplicó antibiótico en pomada en el sitio de los pinchos y se cubrió con un pequeño parchecito. El paciente normalmente se daba de alta al siguiente día su no se presentaban complicaciones.

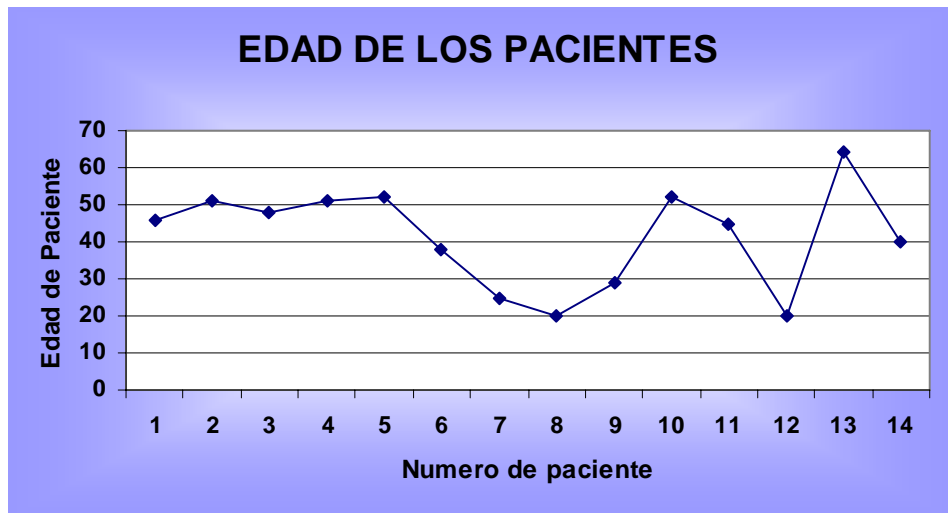
SCRT: se aflojo el anillo de la mesa, y se retiro el pibote de la mascara del paciente, se abrió bisagra del anillo y se abrió la mascara para dejar salir la cabeza del paciente. Así el paciente se presento sin molestias a cada sesión de sus 25 a 28 sesiones. Este tratamiento se realizo de manera ambulatoria, estando el paciente en el albergue o en su casa, presentándose al tratamiento que duraba entre 15 y 20 minutos y posteriormente se retiraba de nuevo a su domicilio.

V. RESULTADOS

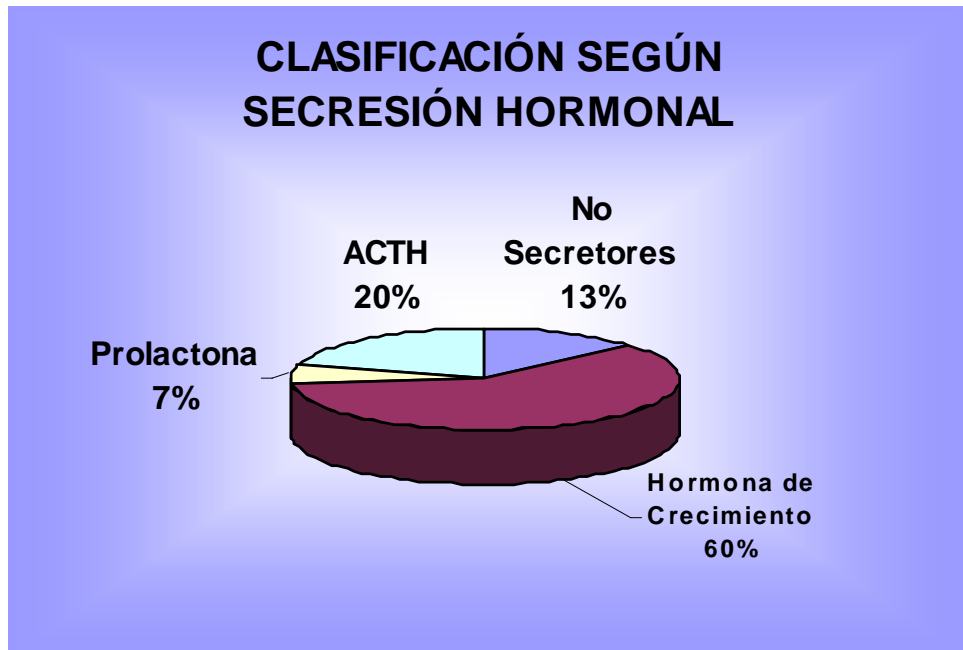
POBLACIÓN

Se estudiaron solo 14 de 16 pacientes portadores de Adenomas de hipófisis que se trataron con radiocirugía estereotáctica o radioterapia estereotáctica conformacional fraccionada en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, entre febrero de de 2000 y diciembre del 2005. Se excluyeron 2 pacientes, por haberse tratado en otra institución (INNN y Medica Sur). Los 14 pacientes restantes tuvieron seguimiento radiológico y clínico desde 2 meses hasta 5 años. De los restantes 14 pacientes, 9 fueron mujeres (64.2%) y 5 hombres (36.8%) ^{Grafica 1}, con un promedio de edad de 41.5 años y un rango de los 20 a los 64 años ^{Grafica 2}.

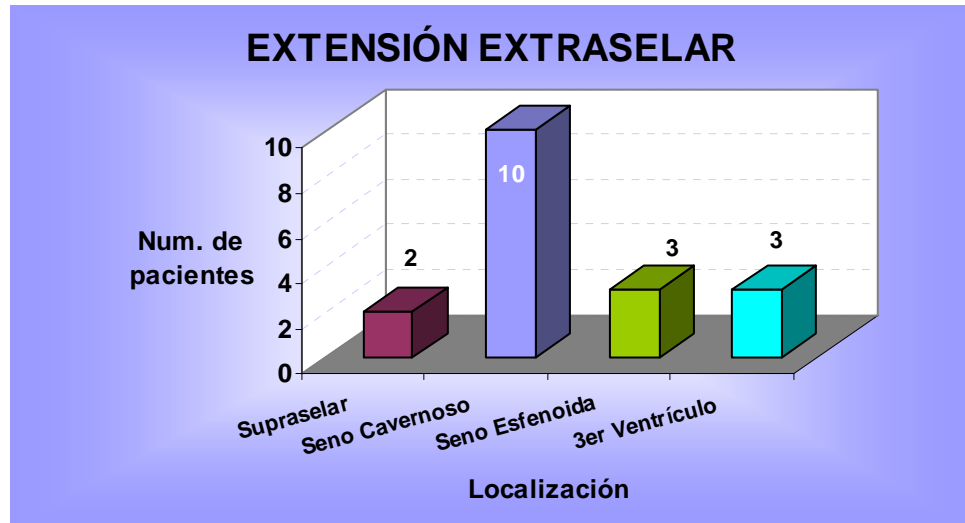




Los diagnósticos según su actividad fueron de 2 (13%) tumores no funcionantes y 12(87%) secretores de hormonas, de los cuales 9 (60%) fueron de hormona de crecimiento, 1 (7%) de prolactina (que era productor de PLT y HC), 3 (20%) de ACTH. No se presentaron tumores secretores de TSH o gonadotropinas ^{Grafica 3}.



Por su extensión se clasificaron en invasores supraselares con 2 pacientes, a seno cavernoso 10 pacientes (seno cavernoso derecho 6 casos, izquierdo 4 casos, y bilateral en 3 casos), seno esfenoidal 3 pacientes, y extensión a tercer ventrículo 3 pacientes ^{Grafica 4.}



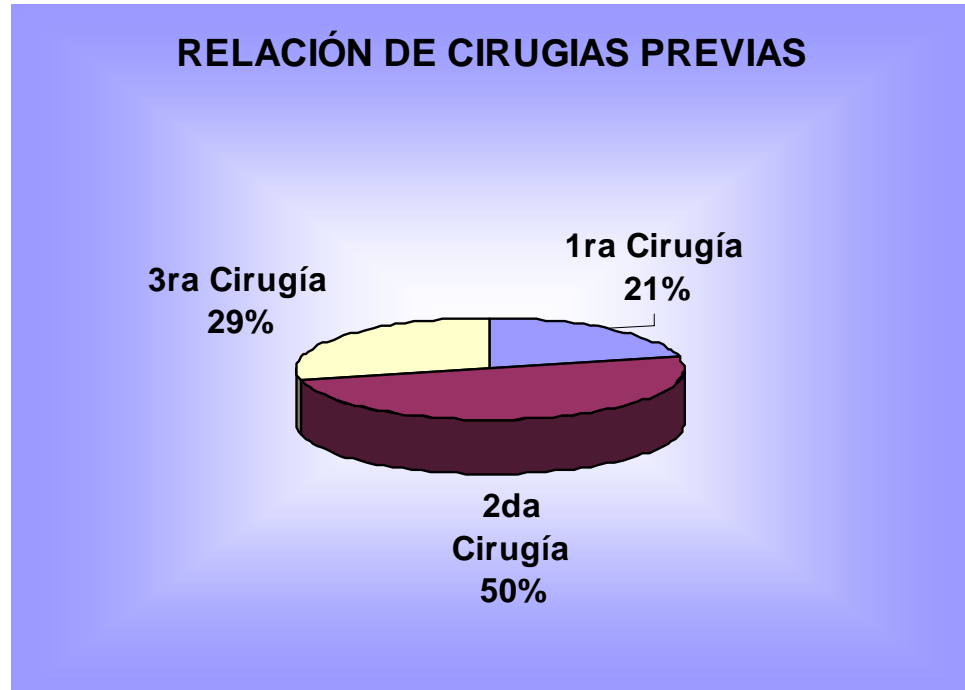
Hay pacientes que recibieron Radioterapia externa convencional previa como tratamiento coadyuvante, por no presentar una respuesta satisfactoria en una segunda etapa se les aplicó un refuerzo "Radiosurgical boost". Estos fueron 5 de los 14 pacientes en el grupo de estudio ^{Grafica 5.}



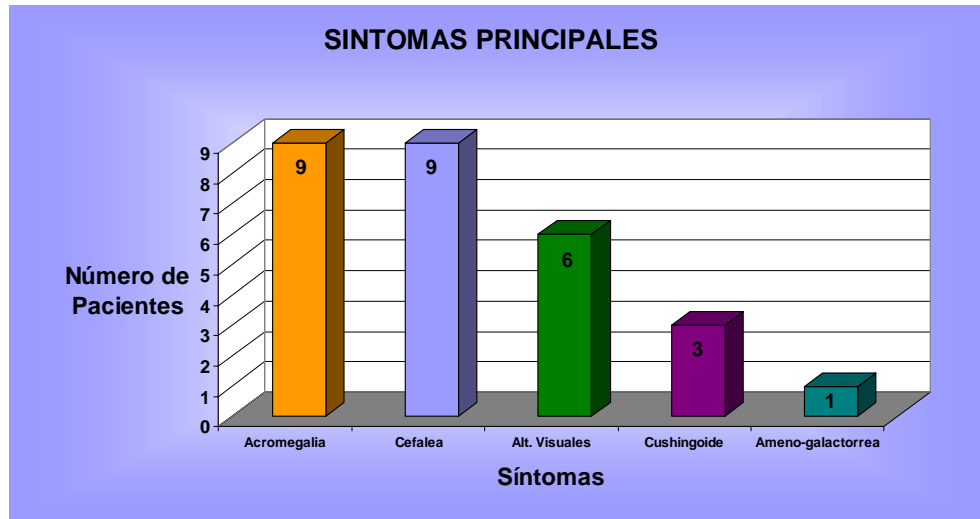
Los datos anteriores se pueden también visualizar con claridad en la siguiente tabla. ^{TABLA 1}

Variables	No. De Pacientes
Edad (años)	
Promedio	41.5
Rango	20-64
Sexo	
Masculino	5
Femenino	9
Estado inicial de secreción	
No secretores	2
Acromegalia (GH)	9
Prolactinoma (PLT)*	1
Enfermedad de Cushing (ACTH)	3
Extensión tumoral**	
Supraselar	2
Seno cavernoso***	10
Seno esfenoidal	3
3er ventrículo	3
Tratamiento se empleo en caso	
Residual después de 1ra cirugía	3
Residual después de 2da cirugía	7
Residual después de 3ra cirugía	4
* Que era productor de PLT y HC	
** Tumores se pueden extender en más de una dirección en algunos pacientes.	
*** Seno cavernoso derecho 6 casos, izquierdo 4 casos, y bilateral en 3 casos.	

El tratamiento se empleo después de la 1ra cirugía para tumor residual en 3 pacientes, después de la segunda cirugía en 7 pacientes y después de una tercera cirugía en 4 pacientes ^{Grafica 6}.



Los síntomas y el tiempo de evolución fueron variados, y dependieron de la enfermedad a la cual se vieron asociados. La acromegalia se presento en 9 (60%) pacientes con un tiempo de evolución de 1 a 15 años, la cefalea en 9 (60%) pacientes con un tiempo de evolución de 1 a 13 años, Alteraciones visuales en 6 (40%) pacientes con evolución de 1 a 3 años, fenotipo Cushingoide en 3 (20%) pacientes de 1 a 11 años de evolución, Amenorrea y galactorrea en 1 (7%) paciente de un año de evolución ^{Grafica 7}.



SEGUIMIENTO CLÍNICO

Los niveles hormonales fueron realizados en el laboratorio central de este CMN 20 de Noviembre. Se comentaran los niveles preoperatorios y de seguimiento posoperatorios. Se denotara los niveles que se hayan tomado después de haber realizado la Radiocirugía. Cabe mencionar que muchos de estos pacientes se encuentran también bajo tratamiento médico por parte de endocrinología.

Los Niveles de Hormona de crecimiento de los 9 pacientes con acromegalia fueron se mencionan en la tabla 2, y se encuentran ilustrados en la grafica 8.

Los niveles de hormona ACTH de los 3 pacientes con Enfermedad de Cushing se mencionan en la tabla 3, y se ilustran en la grafica 9.

Los niveles de cortisol sérico y urinario, se representan en las tablas 4 y 5, se ilustran en las graficas 10 y 11 respectivamente.

Tabla de Valores hormonales
Preoperatorios y de seguimiento de HC

PAC.	PreOx	Control 1	Control 2	Control 3	Control 4	Control 5	Control 6
1	14.1	8.1	3.4	3.2	1.9	2.3	2.15
2	6.8	1.5	1.4	1.7			
3	2.5	2.4					
5	1.9						
10	10.6	11.7	8.7	7.8			
11	3.4	1.9	1.5	0.51			
14	25.1	8.71	10.5	13.3			
15	30.3	26.1	20.1	18.2			
16	2.5						

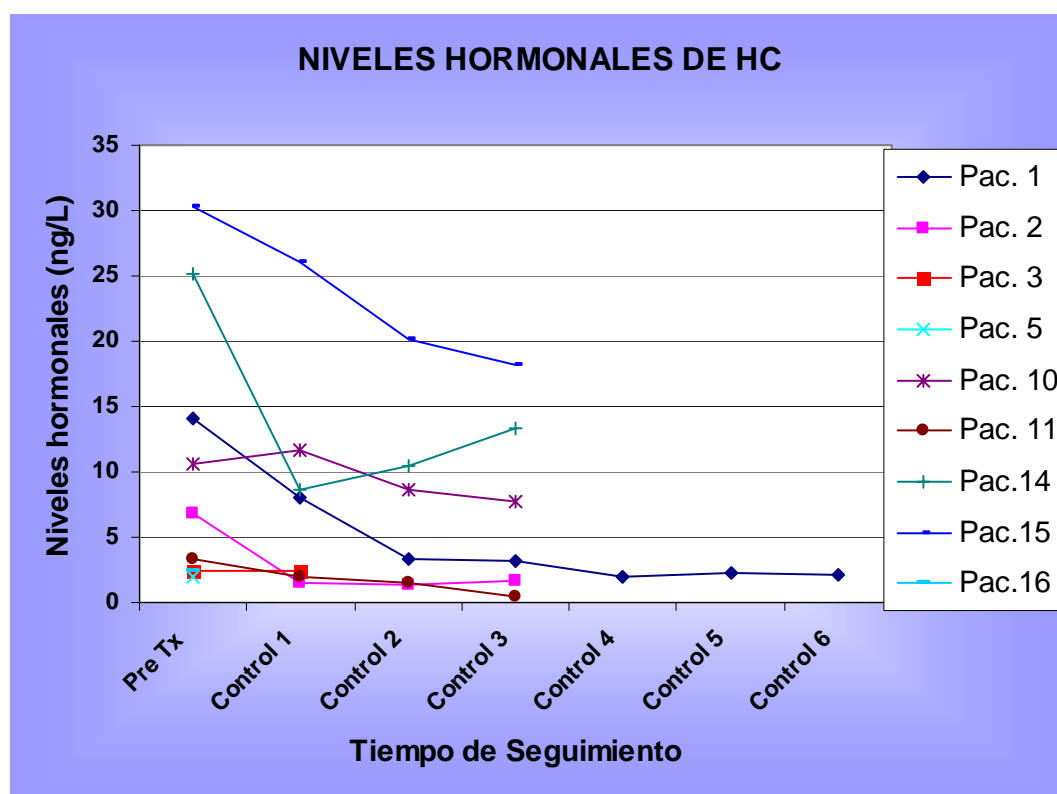


Tabla de Valores Hormonales Preoperatorios y de seguimiento de ACTH

PAC.	PreQx.	Control. 1	Control. 2	Control. 3	Control. 4
7	20.7	13.2	7.2	6.8	
8	18.2	45.1	7.8	7.44	6.39
9	11.9	21.1	14.1	8.76	

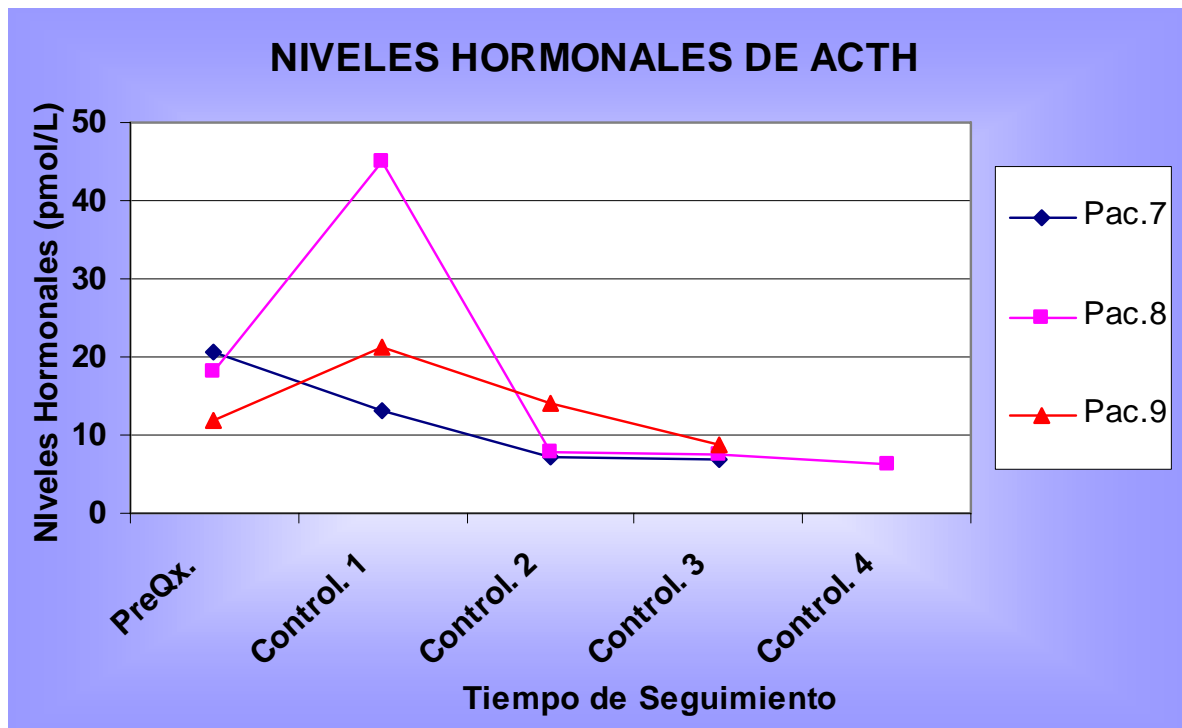


Tabla de Valores Hormonales

Preoperatorios y de seguimiento de Cortisol Sérico

PAC.	PreQx.	Control. 1	Control. 2	Control. 3	Control. 4
7	544	328	253	134	
8	250	860	599	431	334
9	676	581	639	328	

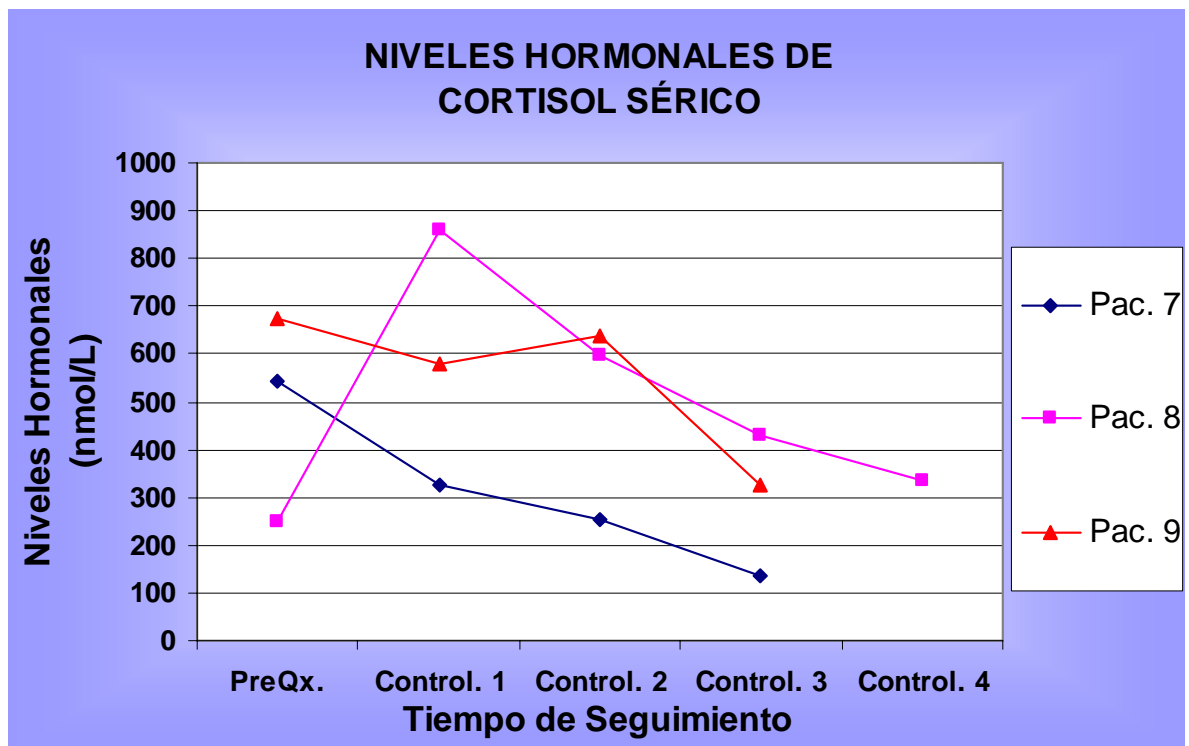
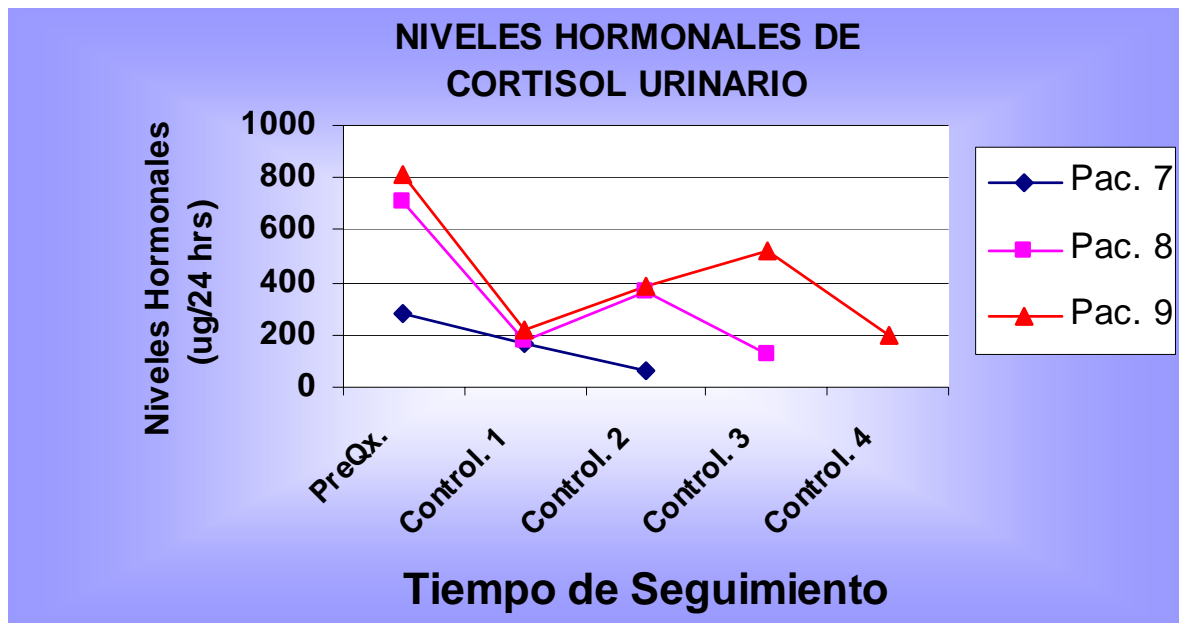
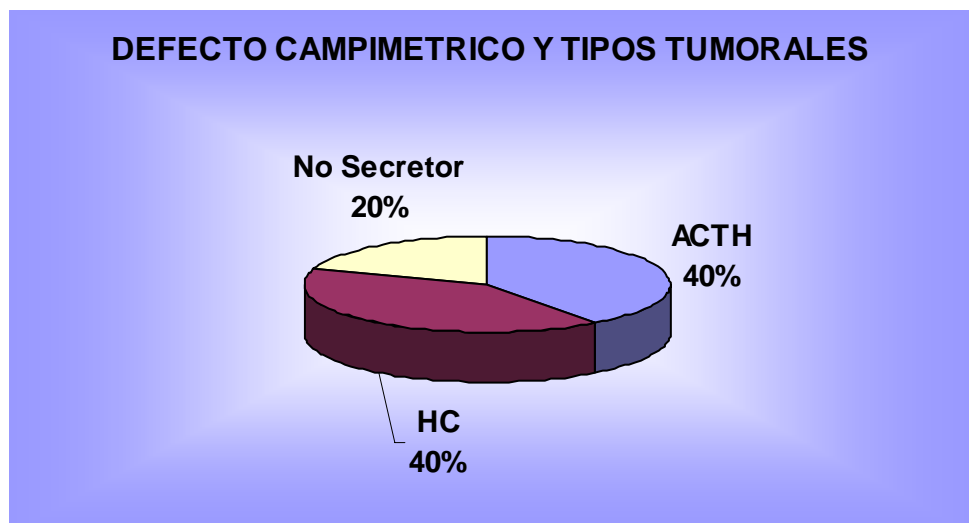
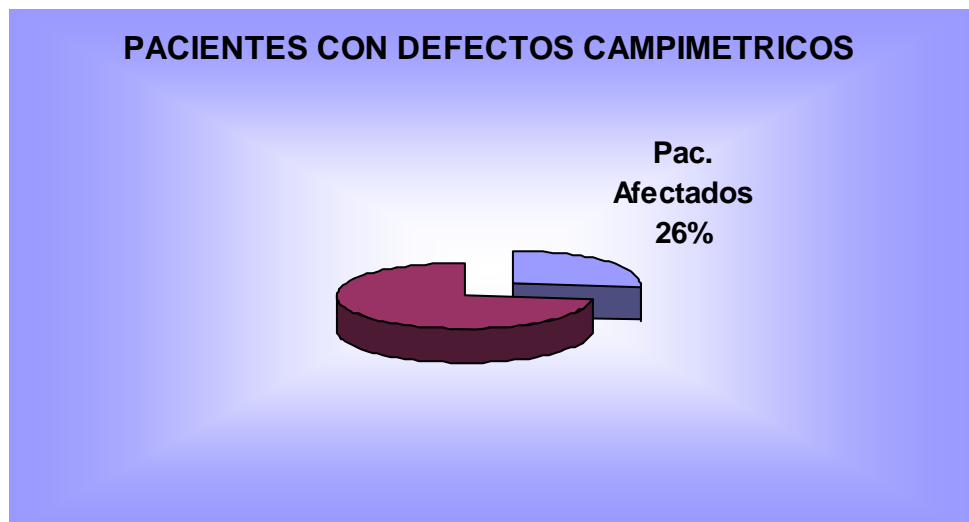


Tabla de Valores Hormonales Preoperatorios y de seguimiento de Cortisol Urinario

PAC.	PreQx.	Control. 1	Control. 2	Control. 3	Control. 4
7	285	164	60.12		
8	709	172.8	366	129.6	
9	814	223	385	523	202



Los defectos en la visión eran de tipo campimétrico, por lo cual se realizaron estudios de campimetrías electrónicas seriadas en los pacientes que así se considero. Los defectos campimétricos se clasificaron por cada ojo por separado y en cuanto el porcentaje de afectación. Se encontró afección en 5 pacientes (26%) de los 14 pacientes estudiados previo al tratamiento ^{Grafica 12}, de los cuales uno fue no secretor (29%), 2 productores de HC (40%), y 2 secretores de ACTH (40%) ^{Grafica 13}.



En la tabla 6, se comentan los 5 casos que presentaban defectos campimétricos previo al tratamiento, y los controles de seguimiento. Se puede analizar que en tres casos hubo aumento del déficit campimétrico posterior a la aplicación del tratamiento.

Paciente	PreQx	Control 1	Control 2	Control 3
4 No Secretor	D: 70% I: 30%	D: 70% I: 30%	D: 70% I: 40%	D: 70% I: 40%
8 ACTH	D: 20% I: 40%	D: 10% I: 30%	D: 10% I: 30%	D: 10% I: 20%
9 ACTH	D: 100% I: 100%	D: 100% I: 100%	D: 100% I: 100%	
10 HC	D: 30% I: 10%	D: 50% I: 10%	D: 50% I: 10%	
15 HC	D: 40% I: 20%	D: 40% I: 20%	D: 50% I: 20%	

El seguimiento radiológico se dio por medio de la realización de Resonancia Magnética Nuclear, los cuales se solicitaron por medio de la consulta externa con un intervalo promedio de cada 6 meses posterior al tratamiento. Fue difícil valorar la evolución en cuanto al tamaño o volumen tumoral, ya que este es en muchos casos subjetivo a la persona que realiza el estudio y las mediciones, ya que esta puede ser un poco más anterior o posterior que en la medición del estudio previo, o más ventral o dorsal, por lo cual las mediciones que encontramos en el expediente clínico se tomaron con cierta reserva. A pesar de lo ya mencionado, se ha observado reducción en el volumen tumoral en los pacientes que tiene mayor tiempo de evolución posterior al tratamiento, más de 3 años de la fecha del tratamiento.

El seguimiento de los síntomas clínicos por medio de la consulta externa fue una parte importante, ya que en la mayoría de los pacientes, ellos referían mejoría de sus molestias posterior al tratamiento de SRS o SCRT, lo cual concordaba con los resultados en los niveles hormonales que también se vieron disminuidos.

Los pacientes acromegálicos presentaron mejoría en las molestias articulares, disminuyendo el dolor y la inflamación, a nivel de manos y pies, ellos refirieron sentir las manos menos hinchadas (ya no les apretaban los zapatos, ya les entraban mejor los anillos). La macroglosia mejoró también, al mejorar su habla y disminuir las molestias al ir a dormir por sensación de falta de aire. Los problemas cardiovasculares también se vieron mejorados, al disminuir en algunos de ellos las dosis de medicamentos antihipertensivos.

Los Pacientes con enfermedad de Cushing, no disminuyeron de manera tan notoria en sus síntomas, pero algunos de ellos (2 de 3 pacientes), refirieron sentirse mejor pasado 6 meses después del tratamiento con radiación.

EFFECTOS ADVERSOS

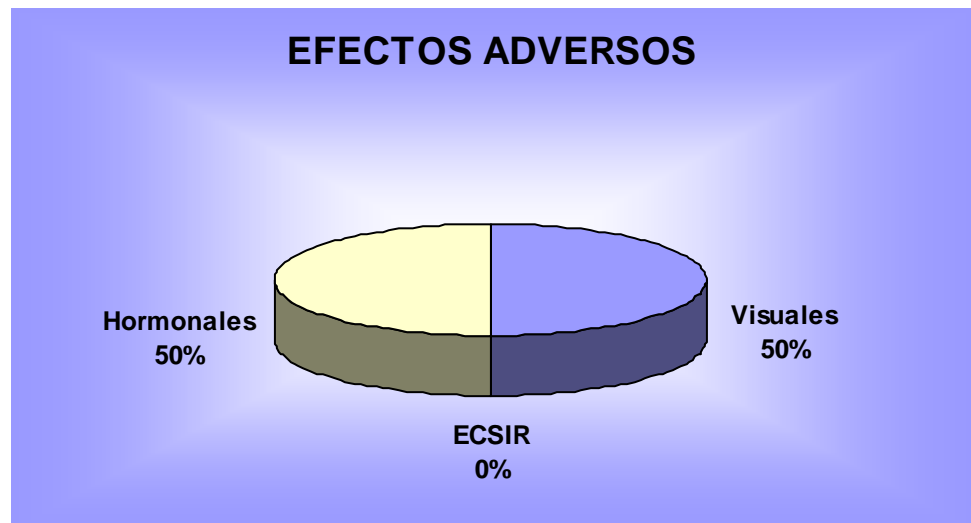
En los primeros 4 años de seguimiento en relación a las complicaciones determinadas como son: la afección de la función visual o aumento del déficit ya establecido, edema cerebral inducido por radiación ya sea este sintomático o no sintomático, o llegar a la presencia de radionecrosis. Afección en alguna de las líneas de secreción hormonal por parte de la hipófisis o incluso se puede llegar hasta el Panhipopituitarismo secundario a la radiación.

Se encontró en tres casos que ya tenían daño establecido de la visión comprobado por campimetría electrónica, y que hubo un aumento del déficit, esto también determinado por la campimetría en los controles subsecuentes. Paciente 4, con lesión no secretora que presentó aumento del déficit visual del ojo izquierdo de 30% al

momento del tratamiento, a 40% en los estudios de control. El paciente 10, productor de HC presentaba un déficit del ojo derecho de 30% al momento del tratamiento y que en sus controles demostró un aumento a 50% en su déficit campimétrico. Paciente 15, secretor de HC al momento del tratamiento presentaba un déficit de 40% de ojo derecho y que en sus controles acudió con un aumento del déficit a 50%.

No se ha reportado hasta el momento en los controles por medio de la consulta externa, datos clínicos de edema cerebral sintomático inducido por radiación (ECSIR). Hay datos radiológicos en las resonancias magnéticas que reflejan los cambios estructurales causados por la radiación, pero esto no implica radionecrosis.

Por el momento solo ha habido disminución en la secreción de hormonas gonadales en 3 casos, cuya causa no puede ser atribuible totalmente a los efectos de la radiación ^{Grafica 14}.



RADIOCIRUGÍA

La dosis de tratamiento vario según la variante de tratamiento: en la radiocirugía estereotáctica, la dosis fué de 16 a 20 Gy, en 6 arcos para el isocentro de la lesión. En los casos de Radioterapia estereotáctica conformacional fraccionada, la dosis fúe de 48 a 50 Gy en 3 a 4 campos, fraccionada en 25 a 28 sesiones.

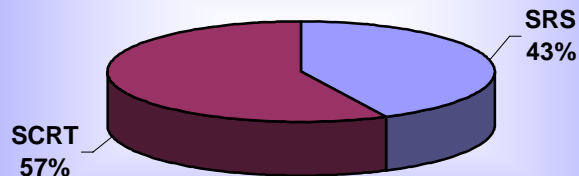
Pac	Tipo	Isodosis	Isocentros	Arcos	Fracciones
1	SRS ¹	16 Gy	1	6	1
2	SRS	18 Gy	1	6	1
3	SCRT ²	48 Gy	1	4 caps*	25
4	SCRT	50 Gy	1	4 caps	25
5	SCRT	50 Gy	1	4 caps	28
6	SCRT	50 Gy	1	4 caps	25
7	SRS	18 Gy	1	6	1
8	SCRT	50 Gy	1	4 caps	27
9	SRS	30 Gy	1	6	1
10	SRS	18 Gy	1	6	1
12	SCRT	50 Gy	1	4 caps	27
14	SCRT	50 Gy	1	4 caps	27
15	SRS	20 Gy	1	6	1
16	SCRT	50 Gy	1	4 caps	27

¹ SRS, Stereotactic RadioSurgery o Radioterapia estereotáctica.

² SCRT, Stereotactic Conformational RadioTherapy o radioterapia esteretáctica conformacional fraccionada.

* caps, número de campos ya que en la SCRT, se aplican campos NO arcos

RELACIÓN DE TIPOS DE TRATAMIENTOS



VI. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue, el analizar el efecto de la radiocirugía estereotáctica o la radioterapia estereotáctica conformacional fraccionada a largo plazo sobre los adenomas de hipófisis, a través de estudiar de niveles hormonales, los síntomas principales del paciente, la afección campimétrica y las características radiológica en la resonancia magnética.

La radioterapia externa convencional a una dosis de 45 a 50 Gy sesionada en 4 a 6 semanas, permite un control tumoral de un 80 a 97% a 10 años y de 72 a 92% a 20 años¹.

Las técnicas modernas de radioterapia aplican mayor cantidad de radiación con una mayor precisión, con una caída aguda en las curvas de radiación en la periférica de la lesión. Los mecanismos actuales permiten una fijación más adecuada del paciente, y una visión 3D en los nuevos sistemas de planeación, y las aplicaciones mas actuales de fusión de imágenes de TC o RM. Los sistemas mas modernos son el Gamma Knife, aceleradores dedicados, tomoterapia y la bomba de protones ².

Tumores Secretores:

Biermasz, Nienke R, Van Dulken; de la universidad de Leiden en Holanda, estudiaron a 36 pacientes en el año 2000; explicaron que el tratamiento de elección para los tumores secretores, y sobretudo para los secretores de hormona de crecimiento es la cirugía traseptoefenoidal, la cual permite una remisión en un 50 a 81% de los casos. En los pacientes que persisten con datos de enfermedad ya sea clínica o endocrinológica, una terapia coadyuvante es necesaria ya sea la radiación en sus múltiples modalidades y/o el tratamiento médico. La radiación es en tratamiento más indicado en los pacientes con acromegalia recidivante a tratamiento quirúrgico. En su trabajo concluyeron que con el tratamiento con SCRT, los niveles hormonales en los pacientes acromegálicos disminuyeron en el 85% de los pacientes, y llegaron a estándares normales en un 65% de los pacientes a 2 y 5 años de seguimiento. Ellos utilizaron como parámetro de curación la curva de supresión a la glucosa y los niveles de IGF-I. La dosis media de radiación empleada por ellos fue de 40 Gy (25-50 Gy) ². No se a encontrado un beneficio al aumentar la dosis de radiación por encima de 45 a 50 Gy ⁴.

Giuseppe Minniti, Marie-Lise jaffrain Rea, Mattia Osti. de la clínica universitaria de La Sapienza en Roma Italia, realizó un estudio con 47 pacientes acromegálicos, a los cuales trataron con radioterapia convencional entre 1982 y 1994. Todos los pacientes habían sido operados previamente y posteriormente irradiados con una dosis de 45 a 50 Gy en 25 a 28 sesiones. Se realizaron mediciones de HC mediante la curva de supresión de la glucosa, medición de IGF-I y control del volumen tumoral. Los resultados fueron registrados a los 5, 10 y 15 años posteriores a la radiación. La sobrevida fue de 98%, 95% y 93% respectivamente. La respuesta a la curva de supresión de la glucosa fue exitosa en 9% a los 2 años, 29% a los 5 años, 52% a los 10 años, y de 77% a los 15 años. Los niveles de IGF-I se normalizaron de la siguiente manera: a los 2 años 8%, 23% a los 5 años, 42% a los 10 años y 61% a los 15 años. El control tumor fue

del 95% desde los 5 años de seguimiento. La complicación mas presente fue el hipopituitarismo con una incidencia de 33% a los 2 años, 57% a los 5 años, 78% a los 10 años y 85% a los 15 años⁹.

Barrade, Gaelle, Pittino-Lungo, Myriam. Del Instituto Curie en Paris Francia, realizaron la revisión entre 1951 y 1994 en donde encontraron a 128 pacientes acromegálicos que fueron sometidos a radioterapia. Buscaron los pacientes que alcanzaron los niveles de seguridad de hormona de crecimiento de 2.5 microgr/L, siendo del 7% a los 2 años, 35% a los 5 años y de 53% a los 10 años. Los niveles de IGF-I se encontraron normalizados en un 79% en el último de laboratorio de control de los pacientes¹⁴.

Swords F, Allan C, Plowman P, Sibtain A. del Royal School of Medicine en Londres Inglaterra, quienes con un LINAC modificado reportan los resultados de 21 pacientes tratados con radiocirugía posterior a radioterapia externa convencional (45 a 50 Gy). Se mostró que la radiocirugía fue efectiva, segura y de rápida acción, al reducir los niveles de HC y IGF-I en lo pacientes acromegálicos, con normalización de la HC y IGF-I en 58% a 12 meses, mas rápido de lo previsto con la radioterapia externa convencional que logra una reducción de 50% a 2 años. El crecimiento tumoral también fue controlado en los casos de tumores no secretores y en los de secretores de ACTH. No se presentaron efectos adversos de tipo visuales o endocrinológicos¹⁵.

En nuestro estudio encontramos que en los pacientes con acromegalia, los niveles de Hormona de Crecimiento disminuyen en los controles posteriores al tratamiento en un promedio de 44.88%, siendo 85% la disminución mas importante y 1% la mas pobre.

Los pacientes con Enfermedad de Cushing, los niveles de ACTH se vieron reducidos en un 52.80% en promedio, siendo la mayor reducción de un 67.14%, y la más baja de 26.38%. En el caso del

paciente 8, este presentó un pico en su primer control del 152%, para posteriormente ir bajando hasta lograr una reducción de 64.89 por debajo del valor inicial.

Los niveles hormonales de cortisol sérico disminuyeron en un 31.3% promedio, con un máximo de 75.36% y un mínimo de reducción del 51.47%. En el caso del paciente 8 el valor no disminuyó, sino que presentó un pico inicial del 245% con respecto al valor pretratamiento, para luego ir disminuyendo en los controles hasta llegar a solo un aumento de 33.2% sobre el valor pretratamiento.

El Cortisol urinario bajo en un 78.6% promedio, con un máximo de 81.72% y un mínimo de 75.18%.

Tumores no Secretores:

Pollock B, Carpenter P. en November 2003 en la Clínica Mayo, realizó un estudio con 33 pacientes entre 1992 a 2003, con un seguimiento de 43 meses en promedio. 32 pacientes habían sido sometidos a tratamientos resectivos previo a la radiocirugía. La dosis promedio al margen fue de 16 Gy (12 a 29 Gy). Encontrando una reducción en el tamaño tumoral en 16 pacientes, otras 16 pacientes permanecieron sin cambios en el volumen tumoral y un paciente presentó aumento en las dimensiones del tumor y posteriormente fue sometido a SCRT. Con lo que se concluyó que el control tumoral a los 2 y 5 años después de la radiocirugía fue del 97%. No se presentó déficit en la función visual (la dosis máxima a la vía óptica fue de 9.5 Gy). 5 pacientes presentaron afección de otras líneas hormonales de la adenohipófisis después de 24 meses del tratamiento. Concluyó que una dosis de 14 a 16 Gy a la periferia, provee un adecuado control del volumen tumoral⁸.

Paul Park, William F. Chandler, Ariel L. Barkan. de la Universidad de Michigan en 2002, comentaron: de los 258 pacientes operados entre 1979 y 1999 de tumores hipofisarios no secretores, se recolectaron

datos de 176 pacientes, 44 pacientes fueron tratados con radiación inmediatamente después de la cirugía (resección completa o casi completa) y 132 pacientes fueron vigilados por medio de estudios seriados de control y posteriormente tratados con radioterapia solo cuando la recurrencia fue evidenciada por los estudios. Los resultados fueron: Los pacientes tratados inmediatamente mostraron un índice de recidiva de 2.3% a 5 y 10 años por igual, los pacientes en vigilancia mostraron un índice de recurrencia de 15.2 a 5 años y de 50.5 a 10 años. De los pacientes en vigilancia que posteriormente fueron sometidos a radioterapia por presentar recurrencia tumoral, todos presentaron un buen control tumoral en sus controles. En conclusión: El diferimiento de la radioterapia posterior al tratamiento quirúrgico (resección total o casi total) es una opción segura y prudente, ya que se demostró que las recurrencias pueden ser detectadas temprana y oportunamente por los estudios de control y tratadas efectivamente con radioterapia al momento de la recurrencia. Por lo cual podemos sugerir el retirar la radioterapia inmediata en los pacientes que se haya realizado una resección completa o casi completa del tumor hipofisario no secretor y en quienes se pueda llevar un control seriado y confiable mediante estudios de imagen¹⁰.

Andrew C, Woollons, Martin K Hunn, Yasantha R. confirmaron las conclusiones realizadas por Paul Park, William F. Chandler, Ariel L. Barkan de Michigan estando ellos ubicados en el Hospital Waikato en Hamilton Nueva Zelanda¹¹. Lillehei, Kevin O, Kirschman, David L. de la Universidad de Colorado también concuerdan con esta manera de pensar sobre el seguimiento antes de la radioterapia inmediata a cirugía, siempre y cuando la resección haya sido completa o casi completa del tumor no secretor¹³.

En nuestro estudio se encontró difícil valorar los volúmenes tumorales y su evolución pero por los métodos convencionales y la observación, se puede comentar que en los pacientes que tienen

más de 2 años de la aplicación del tratamiento, se observa una disminución en el volumen tumoral.

Efectos adversos:

Jalali, R. Brada, M. Perks, J. Warrington, A. en su trabajo realizado de 1995 a 1999 en el Hospital de Neurología y Neurocirugía de la ciudad de Londres Inglaterra con 22 pacientes. Demostraron que la SCRT es un tratamiento bien tolerado con mínima toxicidad, encontrando una cuadrantanopsia transitoria en 2 pacientes que remitió totalmente al manejo con corticoesteroides. Un paciente con deterioro visual 7 meses después del tratamiento debido a una degeneración cística del tumor y que ameritó descompresión quirúrgica. 15 pacientes presentaron afección visual previo al tratamiento y mejoraron notablemente al paso de los dos primeros años. Los niveles hormonales disminuyeron en 7 pacientes con acromegalia, y un caso más llegó a tener niveles normales después de 2 años de seguimiento. En 5 casos hubo la necesidad de emplear sustitución hormonal después de un año y medio del tratamiento, Al seguimiento de 2 años, la mortalidad ha sido de 0%³.

La causa de morbilidad más común a largo plazo (entre 10 a 20 años posterior al tratamiento) se debe al hipopituitarismo que puede llegar a presentarse en 20 al 50% en la radioterapia externa convencional, en 10 a 25% en SCRT y en 15 a 30% en SRS⁶.

La Neuropatía óptica relacionada a radiación (radiation-related optic neuropathy "RON"), se describe en los pacientes que han sido sometidos a dosis altas en la vía visual. Estudios han comprobado que el riesgo de afección es de 1.1% para los pacientes que recibieron dosis de 12 Gy en la vía visual, y aumenta de manera importante al subir esta dosis. Por lo cual se concluye que una dosis segura es de 10 Gy o menor a la vía óptica⁸.

La radiación externa esta asociada al desarrollo de tumores secundarios a la radiación con un riesgo acumulado para los pacientes tratados de adenomas de hipófisis de un 2 a 2.7% a 10

años y de 3.5 a 5% a 30 años. LA SRS y la SCRT pueden reducir esta posibilidad pero no llegaron a eliminarla⁴.

Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. del Hospital Marsden Royal en el Reino Unido, estudiaron a 476 pacientes entre 1962 y 1994. se presentaron 11 tumores secundarios a la radiación: 5 meningiomas, 4 astrocitomas de alto grado, 1 meningosarcoma, 1 TNEP. El riesgo acumulado de desarrollar un tumor secundario a la radiación fue de 2% a 10 años y de 2.4% a 20 años¹².

En el tratamiento de lesiones grandes no esféricas, la vía visual comúnmente recibe altas dosis de radiación, esto principalmente en la SRS. Se considera un riesgo alto de afección de la vía visual cuando esta recibe >15 Gy, llegando a ser hasta del 27%, siendo que este porcentaje se reduce de manera importante cuando esta dosis se encuentra por debajo de los 10 Gy. La incidencia de lesión de la vía visual inducida por la SCRT a dosis de 45 a 50 Gy en 25 a 30 sesiones es de 5 a 6 %. Por lo cual se considera a la SCRT un tratamiento mas adecuado para los tumores no esféricos de gran tamaño⁷. Se ha sugerido que los pacientes portadores de tumores secretores, presentan una respuesta más pronta en la normalización de sus valores hormonales con la SRS comparativamente con la SCRT⁵.

Los efectos adversos hasta el momento se encuentran localizados en 3 pacientes con aumento en el déficit campimétrico y 3 pacientes con afección hormonal de la línea gonadal. La bibliografía revisada no comenta esta alta casuística de afección de la vía visual, caso que se debe de revisar para encontrar la causa de esta taza que se eleva por encima de la reportada. La afección hormonal es un efecto adverso común y que en la literatura se comenta hasta en un 50% o más, lo cual nos pone dentro de la taza estandar.

VII. CONCLUSIONES

Consideramos que la radiocirugía estereotáctica y la radioterapia estereotáctica conformacional fraccionada son métodos aceptables como tratamiento alternativo para los adenomas de hipófisis, para pacientes ya operados o como primera elección, en aquellos pacientes que a pesar del manejo quirúrgico y/o médico no hay una respuesta satisfactoria en los niveles hormonales. Se ha visto una buena respuesta en los tumores secretores, y más en los de hormona de crecimiento, en los cuales hasta el último control, han demostrado una disminución notable de los niveles séricos de hormona de crecimiento. Los secretores de ACTH, los cuales también han demostrado un descenso en los niveles séricos de ACTH, cortisol sérico y urinario.

En los Estudios de imagen de Resonancia Magnética, los tumores no secretores y algunos secretores, han presentado una disminución en el volumen tumoral a partir de los dos años de tratamiento. Se recomendará para seguimientos próximos, solicitar al servicio de radiología hacer mediciones en los tres ejes de la lesión para así poder realizar mejor el cálculo del volumen lesional y su seguimiento.

Los síntomas clínicos son difíciles de medir, pero han demostrado una disminución ya que al interrogatorio dirigido, los pacientes refieren mejoría. En los casos de acromegalia, hay sensación de menor hinchazón de las manos y pies, disminución de las molestias articulares, mejoría de las molestias asociadas a la macroglosia. En los pacientes Cushinoides, los síntomas también han presentado mejoría.

La presencia de complicaciones en esta serie es alta en cuanto al aumento en los defectos campimétricos y similar a la literatura en las afecciones hormonales.

La dosis que se emplea actualmente en este estudio se encuentra dentro de los parámetros aceptados internacionalmente para una adecuada respuesta hormonal, clínica y de reducción tumoral.

Para el seguimiento de los pacientes con adenomas productores de hormona de crecimiento, debemos de aumentar a nuestra batería de laboratorio la medición de IGF-I, ya que es una hormona muy importante y dato cardinal para valorar la evolución de los pacientes acromegálicos.

VIII. BIBLIOGRAFIA

GLANDULA HIPOFISIS

1. Christ J. F. 1969 Derivation and boundaries of the hypothalamus, with atlas of hypothalamic grisea, in Haymaker W, Anderson E, Nauta WJH (eds): The Hypothalamus. Charles C. Thomas, pp 13-60.
2. May M.T. 1968 Galen: On the usefulness of the parts of the body. De Usu Partium. Cornell University Press, pp 424- 461.
3. Meshberger F.L. 1990 An interpretation of the Michelangelo's Creation of Adam based on neuroanatomy. JAMA 10: 1837-1841.
4. Fitzgerald KT. 1979 The structure and function of the pars tuberalis of the vertebrate adenohypophysis. Gen Comp Endocrinol 37: 383-399.
5. Keith L. Moore: Embriología clínica. 4^a. Edición, Interamericana 1988; pp 419-420
6. Cohen LE, Radovick S. 2002 Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. Endocr Rev 23: 431-442.
7. Snyder G, Hymer WC, Snyder J. 1977 Functional heterogeneity in somatotrophs isolated from the rat anterior pituitary. Endocrinology 101: 788-799.
8. Albert L. Rhoton: Cranial anatomy and Surgical Approaches, Lippincott Williams & Wilkins 2003; The Sellar Region. pp 383-384
9. Malcolb B. Carpenter; Neuroanatomia Humana, 8a Edición. Williams & Wilkins Company 1983; pp 523-524
10. Nakane PK. 1970 Classifications of anterior pituitary cell types with immunoenzyme histochemistry. J Histochem Cytochem 18: 9-20.
11. Jonathan Stuart Citow. Neuroanatomy and Neurophysiology, Thieme 2001; pp 5-7
12. Victor Haughton, Todd Peebles. Endotext.com Chapter 4- Pituitary gland imaging pp 1-8

13. Guyton, Anatomía y fisiología del sistema nervioso, 2ª Edición. Panamericana 1997, pp 432-439
14. Tierney Jr, McPhee, Papadakis. Diagnostico clínico y tratamiento, 29ª Edición. Manual Moderno 1994; pp 915-918
15. Dr. Ignacio A Felix E. Neuropatología, Auroch 2000; Tumores de la Hipófisis. pp 97-100

DESORDENES DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS

1. Rosenfeld RG. 1996 Disorders of growth hormone and insulin-like growth factor secretion and action, in Pediatric Endocrinology (Sperling MA, Ed) Saunders, Philadelphia, PA; pp 117-170.
2. Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA et al. 1982 Somatomedin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary. Science 212:1279-1281.
3. Cowell CT. 2001 Short stature. In Textbook of Paediatric Endocrinology (Brook CG, Eds), 3th Ed. London, WB Saunders; pp 136-172.
4. Parks JS, Brown MR, Hurley DL, Phelps CJ, Wajnrajch MP. 1999 Heritable disorders of pituitary development. J Clin Endocrinol Metab 84:4362-70
5. Binder G, Benz MR, Elmlinger M et al. 1999 Reduced human growth hormone (hGH) bioactivity without a defect of the GH-1 gene in three patients with rhGH responsive growth failure. Clin Endocrinol 51:89-95
6. Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar-Oliveira MH, et al. 1999 Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor. J Clin Endocrinol Metab 84:917-923.
7. Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MM. 1985 Hypothalamic-pituitary function in children with optic nerve hypoplasia. Am J Dis Child 1:893-4
8. Preece MA, Kearney PJ, Marshall WC. 1977 Growth-hormone deficiency in congenital rubella. Lancet 2:842-844.

9. Rappaport R, Brauner G. 1989 Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation. *Pediatr Res* 25:561-567.
10. Hindmarsh PC, Swift PGF. 1995 An assessment of growth hormone provocation tests. *Arch Dis Child* 72:362-368
11. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. 1995 Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature: a report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr* 127:857-867
12. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S. 1966 Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone: anew inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci.* 2:152-155
13. Woods KA, Dastoto F, Preece M et al 1997 Phenotype: Genotype relationships in growth hormone insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3529-3535
14. Camacho-Hübner C, Woods KA, Miraki-Moud F et al. 1999 Effects of recombinant human insulin-like growth factor (IGF)-I therapy in a patient with a partial IGF-I gene deletion. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1611-1616.

DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN ADULTO

1. Cuneo RC, Salomon F, Sönksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol* 1992, 37, 387-397.
2. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Clayton RN, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 2001, 357, 425-31.
3. Abs R, Bengtsson B-Å, Hernberg-Ståhl E, Monson JP, Tauber J-P, Wilton P, Wüster C on behalf of the KIMS Study Group. GH replacement in 1034 GH deficient adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol* 1999, 50,703-713.

4. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KY. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994, 343 1064-8.
5. Holmes SJ, Whitehouse RW, Swindell R, Economou G, Adams JE, Shalet SM. Effect of growth hormone on bone mass in adults with adult onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1995, 42, 627-633.
6. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimising GH therapy in adults and children. *Endocrine Reviews* 2001, 22, 425-450.

ACROMEGALIA

1. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966-72.
2. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(1):1-13.
3. Heaney AP, Melmed S. New Pituitary Oncogenes. *Endocrine-related cancer* 2000;7:3-15
4. Molitch EM. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:597-614.
5. Chang-DeMoranville B, Jackson I. Diagnosis and endocrine testing in acromegaly. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1992;21:649-69.
6. Ezzat S, Strom C, Melmed S. Colon polyps in acromegaly. *Ann Int Med* 1991;114:754-55
7. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998;83:2730-34.
8. Rajasoorya C, Holdaway I, Wrightson P, Scout D, Ibbertson K. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clinical Endocrinology* 1994;41:95-102.
9. Chapman I, Hartman M, Straume M, Johnson M, Veldhuis J, Thorner M. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH

- concentrations in men than women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1312-19.
10. Melmed Sh, Jackson I, Kleiberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2646-52.
 11. Giustina A, Barkan A, Casanueva F, cavagnini F, Forman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-29.
 12. Freda P, Wardlaw Sh, Post K. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurgery* 1998;89:353-386.
 13. Swearingen B, Barker F, Katznelson L, Biller B, Grinspoon K, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3419-26.
 14. Bates A, Van 't Hoff W, Jones J Clayton R. An Audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 1993;86:293-299.
 15. Abosch A, Tyrrel JB, Lamborn K. TRassphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas. Initial outcome and long term result. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;82:3411-18.
 16. Kaltsas G, Isidori A, Florakis D, Trainer P, Camacho-Hubner C, Afshar F et al. Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1645-52.
 17. Biermasz N, Van Dulken H, Roelfsema F. Ten years follow-up result of transphenoidal microsurgery in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4596-4602.
 18. Kreutzer J, Vance M, Lopes M, Laws E. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;86:4072-77.
 19. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, von Werder K, Melmed S. 1999. Criteria for

- cure of acromegaly: A consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 85: 526-529
20. Wass JA, Kramer S, Randall RV et al. 1986. The treatment of acromegaly. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. 15: 683-707
 21. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P, Huneidi AH, Afshar F, Medbak S, Grossman AB, Besser GM, Wass JA. 1996. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clinical Endocrinology*. 45: 407-13.
 22. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, et al. 1993. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clinical Endocrinology*. 38: 571-578.
 23. Biermasz NR, Van Dulken H, Roelfsema F. 2000. Long-term follow-up results of post-operative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 85: 2476-2482.
 24. Thoren M, Rahn T, Guo WY, Werner S. 1991. Stereotactic radiosurgery with the cobalt-60 gamma unit in the treatment of growth hormone-producing pituitary tumors. *Neurosurgery*. 29: 663-668.
 25. Thorner MO, Chait A, Aitken M et al. 1975. Bromocriptine treatment of acromegaly. *British Medical Journal*. 1: 299-303.
 26. Cozzi R, Attansio R, Barausse M, Dallabonzana D, Orlandi P, Da Re N, Branca V, Oppizzi G, Gelli D. 1998. Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment? *European Journal of Endocrinology*. 139: 516-521.
 27. Davies RR, Miller M, Turner SJ et al. 1986. Effects of somatostatin analogue SMS 201-995 in normal man. *Clinical Endocrinology*. 24: 665-974.
 28. Plewe G, Beyer G, Krause et al. 1984. Long-acting and selective suppression of growth hormone secretion by somatostatin analogue SMS 201-995 in acromegaly. *Lancet*. 2: 782-784.
 29. 106. Jenkins PJ, Akker S, Chew SL, Besser GM, Monson JP, Grossman AB. 2000. Optimal dosage interval for depot

- somatostatin analogue therapy in acromegaly requires individual titration. *Clinical Endocrinology*. 53: 719-724.
30. Parkinson C, Trainer PJ. 1999. Growth hormone receptor antagonist therapy for acromegaly. *Baillieres Best Practice & Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*. 13: 419-430.
 31. Van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ, Besser GM, Barkan AL, Katznelson L, Klibanski A, Thorner MO. 2001. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet*. 24: 1754-1759.
 32. Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M. 1995. Clinical review 75: Recent advances in pathogenesis, diagnosis and management of acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 80: 3395-3402.

SÍNDROME Y ENFERMEDAD DE CUSHING

1. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1952; 13:597-614.
2. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19(5):647-672.
3. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332(12):791-803.
4. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome--killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982; 2(8299):646-649.
5. Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressability in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960; 20:1539-1560.
6. Seidensticker JF, Folk RL, Wieland RG, Hamwi GJ. Screening test for Cushing's syndrome with plasma 11- hydroxycorticosteroids. *JAMA* 1967; 202(2):87-90.

7. Invitti C, Giraldi FP, Cavagnini F. Inferior petrosal sinus sampling in patients with Cushing's syndrome and contradictory responses to dynamic testing. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51(2):255-257.
8. Nagesser SK, van Seters AP, Kievit J et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's syndrome: long-term results of unilateral adrenalectomy followed by external pituitary irradiation compared to transsphenoidal pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52(4):427-435.
9. Estrada J, Boronat M, Mielgo M et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997; 336(3):172-177.
10. Donckier J, Burrin JM, Ramsay ID, Joplin GF. Successful control of Cushing's disease in the elderly with long term metyrapone. *Postgrad Med J* 1986; 62(730):727-730.
11. Chou SC, Lin JD. Long-term effects of ketoconazole in the treatment of residual or recurrent Cushing's disease. *Endocr J* 2000; 47(4):401-406.
12. Allolio B, Stuttmann R, Fischer H, Leonhard W, Winkelmann W. Long-term etomidate and adrenocortical suppression. *Lancet* 1983; 2(8350):626.
13. de Herder WW, Lamberts SW. Is there a role for somatostatin and its analogs in Cushing's syndrome? *Metabolism* 1996; 45(8 Suppl 1):83-85.

PROLACTINA

1. Azíz D.C. Use and Interpretation of Tests in Endocrinology. 1997. Specialty Laboratories. Capítulo 10 Desordenes pituitarios Páginas 129-130
2. Benson R.C. Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétricos. 1990. Editorial el Manual Moderno, S.A. Capítulo 3 Fisiología del sistema reproductor de la mujer. Pagina 64 y Capítulo 37 El puerperio Páginas 818-820.

3. Farreras P.Valenti y Rozman C. Medicina Interna.1982. Décima Edición. Ediciones Doyma. Capítulo 15 Endocrinología. Páginas 1805, 1806, 1811, 1812, 1814.
4. Fischbach F.T. Manual de Pruebas Diagnósticas. 1997. McGraw-Hill Interamericana 5ª edición Capítulo 6 pruebas químicas Páginas 392-393
5. Fuchs, F. y Koppler A. Endocrinología de la Gestación. 1982. Segunda edición. Salvat Editores,S.A. Capítulo 12 Prolactina Humana. Páginas 249-272
6. Inserto Abbott AxSYM® Prolactina. Impreso en Alemania. 1997. Abbott Laboratories, S.A. de C.V.
7. Pérez P.E. Infertilidad, Esterilidad y Endocrinología de la Reproducción. 1981. Salvat Mexicana de Ediciones,S.A. DE C.V. Capítulo III determinaciones Hormonales en Esterilidad Página 56-57, Capítulo VIII Factor neuroendocrino. Páginas 198, 207-211
8. Schlechte JA. Prolactinoma. N Engl J Med 2003;349:2035-2041
9. Molitch ME, Thorner MO, Wilson C. Therapeutic controversy: management of prolactinomas. J Clin Endocrinol Metab. 1996;82: 996–1000.

ADEMONA PRODUCTOR DE TIROTROPINA

1. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocr Rev 1996; 17:610-638
2. Beck-Peccoz P, Persani L. Chapter 24. TSH-producing adenomas. In: LJ DeGroot, JL Jameson (Eds) "Endocrinology. 4th edition", W.B. Saunders Pub., USA, 2000, pp. 321-328
3. Hamilton C, Adams LC, Maloof F Hyperthyroidism due to thyrotropin-producing pituitary chromophobe adenoma. N Engl J Med 1970; 283:1077-1080,

4. Wu YY, Chang HY, Lin JD, Chen KW, Huang YY, Jung SM. Clinical characteristics of patients with thyrotropin-secreting pituitary adenoma. *J Formos Med Assoc.* 2003;102:164-171.
5. Sunthornthepvarakul T, Prachasilchai P, Komindr A, Ngowngarmaratana S, Dansirikul R. A case of thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma. *J Med Assoc Thai* 2001; 84:897-906
6. Ectopic TSH-secreting pituitary adenoma of the vomerosphenoidal junction. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:253-257.
7. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:433-442.
8. Chaiamnuay S, Moster M, Katz MR, Kim YN. Successful management of a pregnant woman with a TSH secreting pituitary adenoma with surgical and medical therapy. *Pituitary.* 2003;6:109-113.
9. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. *J Neurooncol* 2001; 54: 179-186.

RADIOCIRUGÍA

1. Hall Ej: *Radiobiology for the Radiologist.* 4th ed. New York; JB Lippincott, 1994.
2. Larson, D.A., Flickinger, J.C. and Loeffler, J.S. The radiobiology of radiosurgery. *Int J. Radiat. Biol. Phys.* 25:557-561, 1993.
3. Antonio A.F: De Salles, M.D., Ph.D. Steven J. Goetsch, Ph.D. *Stereotactic surgery and radiosurgery.* Medical physics publishing. Madison, Wisconsin. 1993. The response of normal brain tissue to irradiation. pp 159-167.
4. Antonio A.F: De Salles, M.D., Ph.D. Steven J. Goetsch, Ph.D. *Stereotactic surgery and radiosurgery.* Medical physics

- publishing. Madison, Wisconsin. 1993. The radiobiology of stereotactic radiosurgery and radiotherapy. pp 169-184.
5. Griffith R. Harsh IV, MD, MBA. LINAC and Gamma Knife Radiosurgery, AANS Publications committee. Lebanon, New Hampshire. 1999. Gamma Knife Radiosurgery; principles and techniques. pp 11-19
 6. Griffith R. Harsh IV, MD, MBA. LINAC and Gamma Knife Radiosurgery, AANS Publications committee. Lebanon, New Hampshire. 1999. Modified Linear Accelerator Radiosurgery: principles and techniques. pp 19-31
 7. Philip L. Gildenberg, Ronald R. Tasker. Textbook of Stereotactic and functional neurosurgery. McGraw-Hill New York. 1998. Hanne M. Kooy, Marc R. Bellerive, Jay S. Loffler. Technical concepts of LINAC Radiosurgery. 687-704
 8. Stereotactic radiosurgery. University of Rochester, Rochester, New York. www.brailLab.com
 9. Richard F. Mould, Raymond A. Schulz. Robotic Radiosurgery Vol I. The Cyber Knife Society Press, Sunnyvale, California. pp 41-68.
 10. J. Frank Wilson, MD, Allen Li Ph.D, Paul Jursinic, Ph.D. Brosure of Tomotherapy Incorporated. Hi-Art system™, www.tomotherapy.com
 11. Philip L. Gildenberg, Ronald R. Tasker. Textbook of Stereotactic and functional neurosurgery. McGraw-Hill New York. 1998. Stephen B. Tatter, William E. Butler, Paul H. Chapman. Technical and clinical aspects of proton-beam stereotactic radiosurgery. 705-710
 12. M. Brada, T.V. Ajithkumar, G. Minniti. Radiosurgery for pituitary adenomas. Clinical Endocrinology (2004)61,531-543
 13. Giuseppe Minniti, Marie-Lise Jaffrain-Rea, et al. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH- secretion pituitary adenomas. Clinical Endocrinology (2006)62,210-216

14. Roberto Attanasio, Paolo Epaminonda, et al. Gamma Knife radiosurgery in Acromegalia: a 4 year follow-up study. *The J. of Clinical Endocrinology & metabolism* 88(7);3105-3112.
15. F.M. Swords, C.A.Allan, P.N. Plowman, et al. Stereotactic radiosurgery XVI: A treatment for previously Irradiated Pituitary Adenomas. *The J. of Clinical Endocrinology & metabolism* 88(11);5334-5340.

DISCUSIÓN:

1. Urdaneta N, Chessin H, Fischer J. Pituitary adenomas and craneopharyngiomas: analysis of 99 cases treated with radiation therapy. *Int. Journ. of radiation oncology, Biology and physics*, Vol 46, July 1976; 45-53
2. Biermanz, Nienke R, Van Dulken Hans: Long- Term Follow-Up Results of Postoperative Padiotherapy in 36 Patients with Acromegaly. *The J. of Clinical Endocrinology & metabolism* 85(7), July 2000, 2476-2482.
3. Jalali, R. Brada, M. Perks, J. Warrington, A. Stereotactic conformal radiotherapy for pituitary adenomas: technique and preliminary experience. *Clin. Endocrinol* Vol 52(6). June 2000,; 695-702.
4. Breen P, Flickinger J, Kondziolka D, Martinez A. Radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas: analysis of long-term tumor control. *Neurosurgery* 1998, 89, 933-938.
5. Landolt A, Haller D, Lomax N, Schelb S. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *Neurosurgery* 1998, 88, 1002-1008.
6. Yoon S, Suh T, Jang H, Chung S. Clinical result of 24 pituitary macroadenomas with LINAC-based stereotactic radiosurgery. *Int. Journ. of radiation oncology, Biology and physics*, Vol 41, September 1998; 849-853.
7. McCord M, Buatti J, Fenelli E, Mendenhall W. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term outcome and sequelae. *Int. Journ.*

- of radiation oncology, Biology and physics, Vol 41, October 1997; 437-444.
8. Pollock B, Carpenter P. Stereotactic Radiosurgery as an alternative to fractionated radiotherapy for patients with recurrent or residual nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery* November 2003, Vol 53(5), 1086-1094
 9. Giuseppe Minniti, Marie-Lise Jaffrain Rea, Mattia Osti. The Long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secretion pituitary adenomas. *Clin. Endocrinol* Vol 62(8). June 2005; 210-216.
 10. Paul Park, William F. Chandler, Ariel L. Barkan. The Role of Radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary adenomas. *Neurosurgery* July 2004, Vol 55(1); 100-107.
 11. Andrew C, Woollons, Martin K Hunn, Yasantha R. Non-functioning pituitary adenomas: indications for postoperative radiotherapy. *Clin. Endocrinol* Vol 53(8). April 2000; 713-717.
 12. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of secondary brain Tumor after Conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenomas: Update after an additional 10 years. *The J. of Clinical Endocrinology & metabolism* 2005 90(2);800-804.
 13. Lillehei, Kevin O, Kirschman, David L. Reassessment of the role of radiation therapy in the treatment of endocrine-inactive pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* Sep 1998, Vol 43(3), 432-438.
 14. Barrade, Gaëlle, Pittino-Lungo, Myriam. Hormonal and Metabolic effect of radiotherapy in acromegaly: long-term result in 128 patients followed in a single center. *The J. of Clinical Endocrinology & metabolism* 2000 85(10);3779-3785.
 15. Swords F, Allan C, Plowman P, Sibtain A. Stereotactic Radiosurgery XVI: a treatment for previously Irradiated Pituitary Adenoma. *The J. of Clinical Endocrinology & metabolism* 2003 88(11);5334-5340.

