



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

“EFECTO DE LA RADIOTERAPIA CONVENCIONAL COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE EN PACIENTES POSTOPERADOS DE ACROMEGALIA”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE:

ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A

DRA. FAYSI VERÓNICA FERNÁNDEZ OJEDA

TUTOR PRINCIPAL

DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA



MEXICO, D.F. FEBRERO DE 2009.



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios: por darme la vida y la fuerza para llegar a donde me encuentro, por ser mi guía y por nunca dejarme sola.

A mis padres: quienes durante todos estos años confiaron en mí; comprendiendo mis ideales y el tiempo que no estuve con ellos. Gracias por su inmenso amor y apoyo incondicional

A mi esposo: Porque junto a ti, la alegría compartida aumenta su proporción y la tristeza disminuye significativamente. Porque aún en la distancia tu amor sigue siendo la fuerza que me impulsa a seguir adelante. Gracias por tu enorme paciencia, sabes que sin ti esto no hubiera sido posible.

A mis hermanos: mis mejores amigos, gracias por su apoyo en los momentos difíciles, por darme consuelo en los momentos tristes y por siempre hacerme reír. Siempre serán para mi un ejemplo a seguir

A mis sobrinos: Silvino y Ximena, quienes definitivamente me llenan de alegría y son una gran inspiración en mi vida

A mis abuelitos: que aunque ya no estén presentes, siempre fueron fuente de gran cariño y depositaron toda su confianza en mí.

A mis grandes amigas: Lulú, Sara, Tatiana, Dalia y Sonia, gracias por su amistad verdadera que ha perdurado a pesar del tiempo y la distancia. Gracias por estar conmigo en todo momento.

A Tesy: por ayudarme a sobrevivir en ésta ciudad, siendo siempre una gran amiga, gracias por escucharme, por tus consejos, tus regaños y por no dejarme llorar.

A mis amigos de la residencia: Claudia, Verna, Ever y Ampí, por apoyarme y por compartir conmigo este agradable y difícil período.

Al Dr. Baldomero González: por su paciencia, su valioso tiempo y su ayuda desinteresada. Y sobre todo por sus consejos y por haberme ayudado en momentos difíciles.

A los doctores del servicio de endocrinología: por todas sus enseñanzas y por hacerme sentir orgullosa de formar parte de ese gran equipo.

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
JUSTIFICACIÓN.....	27
HIPÓTESIS.....	28
OBJETIVOS.....	28
MATERIAL Y MÉTODOS	
– DISEÑO.....	29
– UNIVERSO DE ESTUDIO.....	29
– POBLACIÓN DE TRABAJO.....	29
– CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	29
– VARIABLES.....	30
– PROCEDIMIENTO GENERAL.....	34
– ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	35
– ASPECTOS ÉTICOS.....	35
– OBTENCIÓN DE RECURSOS.....	35
RESULTADOS.....	36
DISCUSIÓN.....	40
CONCLUSIONES.....	43
ANEXOS.....	44
REFERENCIAS.....	45

RESUMEN

Introducción: Los tumores hipofisarios productores de hormona del crecimiento pueden responder a la radioterapia. Esta modalidad terapéutica se ha reservado como tratamiento coadyuvante. Múltiples estudios han demostrado una disminución lenta de los niveles de hormona del crecimiento (GH) a 20-25 años del procedimiento. Hasta el 50% de los pacientes postradiados presenta hipopituitarismo a los 10 años de seguimiento, y la presencia de tumores cerebrales secundarios a la radioterapia no ha sido bien establecida.

Objetivo: Establecer la presencia de complicaciones asociadas al uso de la radioterapia como tratamiento coadyuvante en los pacientes con acromegalia.

Material y métodos. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes pertenecientes a la clínica de acromegalia del servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI" que habían sido atendidos desde 1993 al 2007 con cirugía hipofisaria y radioterapia. En todos los pacientes se registraron las determinaciones hormonales para valorar la función de la hipófisis anterior, además de lesiones del sistema nervioso central, neuropatía óptica y eventos vasculares cerebrales antes de la radioterapia y al año, 3, 5 y 10 años después de haber concluido la radioterapia. Se utilizó estadística descriptiva.

Resultados: Se incluyeron 287 pacientes en el estudio, 183 mujeres (63.8%) y 104 hombres (36.2%). El rango de edad de los pacientes fue de 19 a 79 años de edad, con una media de 48. El 83.9% de los pacientes postoperados (241) no recibieron

radioterapia. En este grupo de pacientes se encontró hipotiroidismo con una frecuencia de 14.1% (34 pacientes), hipocortisolismo en el 14.9% (36 pacientes), hipogonadismo en el 24.9% (60 pacientes) e hipopituitarismo en el 5.4% (13 pacientes). Recibieron radioterapia convencional 46 pacientes (16%). La evaluación inicial de los pacientes antes de la radioterapia mostró hipotiroidismo en el 30.4% (14 pacientes), hipocortisolismo en el 17.4% (8 pacientes), hipogonadismo en el 37% (17 pacientes) e hipopituitarismo en 6.5% (3 pacientes). No se reportaron casos de tumores de sistema nervioso central, neuropatía óptica, ni eventos vasculares cerebrales. Se calculó la incidencia acumulada a los 10 años de haber concluido la radioterapia, reportándose de 27.7% de hipotiroidismo, 40.4% de hipocortisolismo, 36.4% de hipogonadismo y 27.3% de hipopituitarismo. Un paciente (2.9%) presentó neuropatía óptica a los 5 años de haber sido radiado. Un paciente (6.3%) desarrolló un meningioma del sistema nervioso central a los 10 años de haber sido radiado. Ningún paciente presentó algún evento vascular cerebral secundario a la radioterapia. Se encontró mayor frecuencia de deficiencias hormonales en pacientes no radiados al compararse con los pacientes radiados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Conclusiones: La incidencia acumulada de las deficiencias hormonales fue semejante a la reportada en otros estudios. La frecuencia de neuropatía óptica y tumores de sistema nervioso central posterior a la radioterapia es muy baja. No se encontró ningún evento vascular cerebral postradioterapia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

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

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de elección en la acromegalia es la cirugía transesfenoidal o transcraneal para desmasificación del adenoma productor de hormona del crecimiento. Existen otras alternativas no quirúrgicas en el tratamiento de la acromegalia, consistentes en el uso de análogos de somatostatina y análogos dopaminérgicos. Ante la falla del tratamiento quirúrgico y/o médico, se ha utilizado como alternativa terapéutica la radioterapia. La radioterapia ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la acromegalia, aunque el efecto de la misma es tardío. La tasa de reducción de hormona de crecimiento después de la radioterapia se ha reportado de un 50% en 27 ± 5 meses y la de IGF-I es más lenta, con normalización en 60% de los pacientes a 5-10 años del tratamiento. (11) Se han descrito complicaciones de la radioterapia a largo plazo, tales como hipopituitarismo, pérdida de la visión o enfermedades cardiovasculares. En México no se cuenta con estudios suficientes sobre las complicaciones de la radioterapia en pacientes con acromegalia.

MARCO TEÒRICO

ANTECEDENTES

La Acromegalia es una enfermedad que se caracteriza por un exagerado crecimiento somático en forma desproporcionada resultante de la hipersecreción de hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). Es una patología con una prevalencia aproximada ≤ 70 casos por millón y una incidencia anual de 3 a 4 casos por millón. (1) No existen cifras oficiales sobre la prevalencia e incidencia de la acromegalia en México. Se ha estimado que en México se atienden en las principales instituciones de salud solamente entre 1500 y 2000 casos.

La acromegalia resulta en una elevada tasa de mortalidad (1.5 a 3 veces la tasa de la población general), generalmente por causas cardiovasculares y cerebrovasculares, y reduce la esperanza de vida de la persona que la padece en por lo menos 10 años. (2)

La hipersecreción de GH o de hormona liberadora de GH (GHRH) puede producir acromegalia. Los adenomas hipofisarios productores de GH son responsables del 98% de los casos de acromegalia y son casi exclusivamente benignos. Los síndromes familiares asociados con hipersecreción de GH incluyen la neoplasia endocrina múltiple tipo 1, el Síndrome de McCune-Albright y complejo de Carney. Otras causas raras de hipersecreción de GH son los tumores de células de los islotes

pancreáticos y los tumores centrales (hamartoma hipotalámico y ganglioneuroma) o tumores periféricos (tumores neuroendocrinos). (1)

DIAGNÓSTICO

La enfermedad se desarrolla en forma insidiosa durante décadas, resultando en un retraso en el diagnóstico estimado en 7 a 10 años después del inicio de los síntomas. Las manifestaciones clínicas de la acromegalia incluyen acrocrecimiento, edema de tejidos blandos, artralgias, prognatismo, síndrome del túnel del carpo, parestesias, miopatía proximal, hiperhidrosis, acrocordones, así como visceromegalia (macroglosia, bocio, hepatomegalia, esplenomegalia, nefromegalia, hipertrofia prostática, crecimiento de glándulas salivales). A nivel cardiorrespiratorio puede presentarse con hipertrofia del ventrículo izquierdo, cardiomiopatía, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva, apnea obstructiva del sueño y narcolepsia.

La acromegalia se asocia a otras alteraciones metabólicas como: alteraciones menstruales, hiperprolactinemia con o sin galactorrea, disminución de la libido, hiperparatiroidismo, intolerancia a los carbohidratos, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercalciuria, concentraciones elevadas de 25-hidroxivitamina D₃, niveles bajos de renina, concentraciones elevadas de aldosterona. Los efectos locales del tumor suelen manifestarse con cefalea, defectos del campo visual y/o parálisis de nervios craneales. (1,3)

Se han reportado pólipos colónicos benignos (adenomatosos e hiperplásicos) hasta en un 45% de los pacientes con acromegalia. La prevalencia de adenomas colónicos recurrentes se correlacionan con los niveles séricos de IGF-1. En un estudio

se reportó cáncer de colon en 2.5% de los pacientes con acromegalia. Por lo anterior se recomienda realizar una colonoscopia basal y cada 3 a 5 años en pacientes con acromegalia dependiendo de los factores de riesgo coexistentes. (1,2)

La secreción de GH es pulsátil y por lo tanto las mediciones aleatorias de esta hormona no son adecuadas para hacer el diagnóstico. La medición de IGF-1 es el mejor estudio de escrutinio ya que, además de reflejar la secreción de GH en 24hrs, requiere de una sola muestra en ayuno y posee un costo razonable. Los niveles de IGF-1 varían de acuerdo a edad y género y se requiere de datos normativos en cada laboratorio para poder interpretar los resultados de manera adecuada. Un IGF-1 elevado, ajustado para edad y género, debe de repetirse 2 a 3 semanas después, ya que los niveles pueden variar hasta un 30%. Se debe realizar la determinación de GH suprimida por carga de glucosa (generalmente 75gr) como prueba confirmatoria. Los niveles de GH han ido cambiando a través de los años, principalmente por incremento en la sensibilidad de las técnicas para medir la GH, lo que ha permitido establecer puntos de corte más bajos. Los radioinmunoanálisis de GH con límites de detección de aproximadamente 1 ng/ml son cada vez menos usados, por lo que establecer un valor de corte para supresión con glucosa usando esta metodología resulta anacrónico. En el Consenso Mexicano de Acromegalia del 2007 se propuso un nivel de supresión de GH por glucosa cuando se usan ensayos ultrasensibles de menos de 0.5ng/ml. (2)

La Resonancia Magnética con contraste es el estudio más sensible para determinar la presencia de tumores hipofisarios tan pequeños como 2mm; permite observar las dimensiones del tumor, su extensión a estructuras vecinas y la proximidad al quiasma óptico. (1)

COMPLICACIONES

Aproximadamente el 60% de los pacientes con acromegalia mueren de enfermedades cardiovasculares, 25% de enfermedades respiratorias y 15% de malignidades. El nadir de GH ha mostrado ser el mejor índice predictivo de sobrevida independientemente de la causa de muerte. La mortalidad en pacientes con enfermedad cardíaca al momento del diagnóstico es de casi el 100% a los 15 años, y solo el 20% de los pacientes con diabetes sobrevive 20 años. Niveles elevados de GH, hipertensión arterial y cardiopatía son los principales determinantes negativos para sobrevida en pacientes con acromegalia, mientras que la duración de los síntomas y otros factores como diabetes descontrolada, dislipidemia o cáncer contribuyen menos a la mortalidad.

La cardiomiopatía de la acromegalia consiste en una hipertrofia biventricular concéntrica. La edad y la duración de la sobreexposición de GH y de IGF-1 son los principales determinantes en la descompensación cardíaca, que se ha mostrado con una prevalencia >90% en pacientes con enfermedad de larga evolución. Sin embargo, estudios recientes han mostrado cambios estructurales en el corazón que pueden ocurrir en pacientes después de una corta exposición a la hipersecreción de GH, e incluso que 20% de los pacientes normotensos menores de 30 años presentan hipertrofia cardíaca. La cardiomiopatía de la acromegalia se desarrolla después de 3 pasos: 1) en la fase temprana, principalmente en pacientes jóvenes con enfermedad de corta duración, la elevada frecuencia cardíaca y el aumento del gasto sistólico producen un síndrome hiperkinético; 2) en la fase media, la hipertrofia se hace más evidente, aparecen signos de disfunción diastólica en reposo y la función sistólica es

insuficiente durante el esfuerzo; y 3) en la fase final, las anomalías cardíacas pueden incluir disfunción sistólica en reposo y falla cardíaca con datos de cardiomiopatía dilatada. Estudios de electrocardiograma y monitoreo Holter han documentado anomalías en el ritmo cardíaco. Latidos ectópicos, fibrilación auricular paroxística, taquicardia supraventricular paroxística, y bloqueos de rama son frecuentemente registrados en la acromegalia durante el ejercicio físico. Se han descrito desórdenes de la conducción cardíaca hasta en un 40% de los pacientes con acromegalia. La hipertensión arterial es considerada uno de los más relevantes factores pronósticos negativos para mortalidad en acromegalia. Se ha reportado que afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes con acromegalia. En un estudio de 200 pacientes al momento del diagnóstico de acromegalia, se encontró hipertensión arterial en un 40% en comparación con un 8% de los controles. Se observó engrosamiento de la íntima media de la carótida en pacientes activos y curados, pero la prevalencia de placas ateroscleróticas bien definidas no fue mayor que en los controles. Se ha demostrado que el engrosamiento de la íntima media en pacientes con acromegalia depende de los factores de riesgo concomitantes.

Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus son frecuentemente asociados con acromegalia. La prevalencia de diabetes mellitus en acromegalia se reporta de 19-56% en diferentes series. La intolerancia a la glucosa se ha reportado en 31% en un estudio de Biering, 46% en un estudio de Kasayama y 16% en un análisis de Kreze. La incidencia de hipercolesterolemia es similar a la de la población general pero la incidencia de hipertrigliceridemia es casi 3 veces mayor que en los sujetos sanos. En una cohorte de pacientes con acromegalia activa, se encontró hiperlipidemia en 63% de los pacientes, hiperlipoproteinemia tipo V en 13%, e hiperlipoproteinemia tipo III en

6%. Las anomalías en el metabolismo de las proteínas no han sido tan profundamente estudiadas en comparación con las alteraciones de la glucosa y lípidos. La mayoría de los cambios en el metabolismo de las proteínas derivan de la influencia de la GH y del IGF-1 en la función renal. La hiperfiltración glomerular es una característica de la acromegalia; la tasa de excreción de albuminuria y la tasa de depuración de creatinina son mayores que en pacientes controles, sugiriendo una influencia de la GH y del IGF-1 en los niveles de albuminuria.

Los desórdenes respiratorios constituyen una causa importante de morbilidad en pacientes con acromegalia, contribuyendo al 25% de las muertes, siendo la mortalidad respiratoria 3 veces más alta que en sujetos normales. Los pacientes con acromegalia desarrollan muchas alteraciones respiratorias como consecuencia de cambios anatómicos en los huesos craneofaciales y tejidos blandos, volumen pulmonar, así como en la actividad de los músculos respiratorios. Estas alteraciones conllevan a dos principales disfunciones: la apnea del sueño y el deterioro de la función respiratoria. La apnea del sueño puede afectar hasta un 60% de los pacientes con acromegalia. El deterioro de la función respiratoria es una alteración menos estudiada. Los pulmones se encuentran aumentados de volumen en un 81% de los hombres y 56% de las mujeres con acromegalia, mientras que más del 80% de los pacientes pueden desarrollar hipoxemia.

Existe evidencia de que la acromegalia aumenta el riesgo de neoplasia, y se ha descrito que el cáncer constituye la tercera causa de muerte en estos pacientes. En un estudio de 16 años de seguimiento que incluyó 1041 hombres acromegálicos se

encontraron 116 casos de cáncer que incluían 27 digestivos, 22 respiratorios, 15 genitourinarios, así como 27 casos de cáncer de hipófisis.

Las manifestaciones articulares son la principal causa de morbilidad y discapacidad en estos pacientes. La artropatía de la acromegalia se presenta tanto en el esqueleto apendicular como en el axial. El esqueleto apendicular se encuentra afectado en el 74% de los pacientes con enfermedad moderada a severa en un tercio de los casos; el dolor de cuello o espalda también es común, se presenta en más de la mitad de los pacientes y las anomalías pueden detectarse en 20-25% de los casos. La rodilla es la articulación periférica más afectada, seguida de hombro, cadera, tobillo, codo y articulaciones de las manos. El síndrome del túnel del carpo se presenta con una prevalencia de 20-52%. (4)

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la acromegalia son: a) resolver los efectos compresivos del tumor, particularmente sobre la vía óptica, b) resolver las manifestaciones clínicas de la hipersomatotropinemia y restaurar la normalidad bioquímica del eje somatotrópico, c) preservar la función hormonal hipofisaria, y d) igualar la tasa de mortalidad a la de la población general.

Los criterios de curación para evaluar la eficacia del tratamiento son: IGF-1 normal ajustada para la edad y el sexo, y supresión de GH en la curva de tolerancia a la glucosa a menos de 0.5 ng/ml (ensayo ultrasensible). (2)

Cirugía

Actualmente, la cirugía es el método de elección para el tratamiento de los pacientes con acromegalia. El abordaje transesfenoidal es el más usado, y en manos de cirujanos expertos cura a la mayoría de los pacientes con microadenomas bien circunscritos y con niveles séricos de GH $<40\mu\text{g/L}$. En general, aproximadamente el 80% de los pacientes con microadenoma y el 50% de los pacientes con macroadenoma normalizan los niveles séricos de IGF-1 después de la cirugía transesfenoidal. (1) Generalmente, después de la intervención exitosa de un somatotropinoma, el descenso en los niveles de GH se observa a las 2 semanas y en los niveles de IGF-1 a las 4 a 6 semanas. Sin embargo, uno u otro parámetro puede persistir elevado durante meses, por lo que se recomienda realizar la primera evaluación hormonal postoperatoria 3 meses después de la cirugía. (2) Se requiere reintervención quirúrgica en 0.4-6% de los pacientes por recidiva tumoral y usualmente es por resección incompleta. (1) En un estudio de 87 pacientes con acromegalia sometidos a cirugía transesfenoidal se encontró remisión en 42% de los pacientes: 80% de los pacientes con microadenomas, 65% de los pacientes con adenomas entre 1-2cm y 27% de los pacientes con adenomas hipofisarios $>2\text{cm}$. (5)

La mortalidad post-cirugía es baja y la mayoría de los efectos adversos son transitorios. Diabetes insípida permanente, fístula de líquido cefalorraquídeo, hemorragia y meningitis son complicaciones quirúrgicas descritas en más del 5% de los casos, y su frecuencia se correlaciona con el tamaño del tumor, su invasión y la experiencia del neurocirujano. (1) Se ha reportado que más del 30% de los pacientes

que son sometidos a cirugía desarrollan hipopituitarismo permanente. (3) En un estudio 45% de los pacientes tenían algún déficit hormonal previo a la cirugía, siendo el eje gonadal el más afectado (34%) seguido del hipotiroidismo secundario (17%) y la deficiencia de ACTH (7%), sin reportes de diabetes insípida. La evaluación postquirúrgica mostró que 74% de los pacientes presentaron hipopituitarismo parcial o completo, con una prevalencia de 60% insuficiencia gonadal, hipotiroidismo secundario en el 53%, deficiencia de ACTH en el 41%, así como 5% con deficiencia de GH y 4% con diabetes insípida permanente. (5)

Tratamiento farmacológico

Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos bromocriptina y cabergolina han sido utilizados como terapia adyuvante en acromegalia. En adultos sanos, los agonistas dopaminérgicos aumentan la secreción de la GH, en pacientes con acromegalia, paradójicamente disminuyen la concentración de la GH. (6)

La bromocriptina disminuye los niveles de la GH a menos de 5 µg/L en menos del 15% de los pacientes que la utilizan a dosis altas (>20mg/día), reportándose mejoría en el edema de tejidos blandos, hiperhidrosis, fatiga y cefalea. (1) Se ha observado mayor eficacia con agentes agonistas de la dopamina más nuevos como pergolida y cabergolina, con normalización de las concentraciones del IGF-1 y disminución del tamaño tumoral. El tratamiento con pergolida disminuye los niveles de IGF-1 a rangos normales en 20-30% de los pacientes. La cabergolina es un agonista dopaminérgico de larga acción que normaliza los niveles del IGF-1 en

aproximadamente 30-45% de los pacientes. La quinagolida suprime los niveles de la GH a menos de 2 µg/L en 44% de los pacientes y normaliza la concentración del IGF-1 en 35% de los pacientes. El efecto de estos agentes depende del nivel inicial del IGF-1 y fue más importante en pacientes con tumores cosecretores de prolactina. (6) Sus efectos adversos incluyen molestias gastrointestinales, náusea, vómito, congestión nasal, mareo, hipotensión postural, cefalea y alteraciones del estado de ánimo. En estudios recientes se ha reportado aumento de la incidencia de valvulopatías en pacientes que recibían altas dosis de cabergolina. (1)

Análogos de la Somatostatina

Los análogos de somatostatina han demostrado mayor eficacia comparado con los agonistas dopaminérgicos, y se consideran la farmacoterapia de primera elección en pacientes con acromegalia. Estos agentes pueden administrarse vía subcutánea o intramuscular y son más caros. Actualmente se encuentran disponibles octreótido y lanreótido, que son octapéptidos cíclicos que inhiben la secreción de la GH al unirse y activar los receptores de somatostatina SST2 y SST5, aunque el octreótido también tiene cierta afinidad por SST3. Estos son los receptores predominantes en los tumores hipofisarios secretores de la GH por lo que son potentes al suprimir la secreción hipofisaria de la GH.

El octreótido de corta acción se ha usado desde hace 15 años para el tratamiento de la acromegalia. Se administra vía subcutánea en dosis de 50µg 3 veces al día hasta un total de 2000 µg/día. Las tasas de éxito dependen del nivel inicial de la GH y del IGF-1 así como del tamaño del tumor. Se ha reportado reducción de la

concentración de GH a 2.5 µg/ml en 22-45% de los pacientes y disminución de IGF-1 a concentraciones normales en aproximadamente el 45% de los pacientes. Al menos el 50% de los pacientes refieren mejoría sintomática importante, particularmente de la cefalea. Generalmente el octreótido es bien tolerado, los principales efectos adversos son gastrointestinales, suelen ser leves y transitorios. También se ha asociado a litiasis vesicular hasta en un 20% de los pacientes.

Las formulaciones de larga acción como octreótido LAR y lanreótido están encapsuladas en microesferas biodegradables que se rompen lentamente después de la inyección intramuscular, permitiendo la liberación prolongada de estos fármacos. Después de la administración intramuscular de octreótido LAR se mantienen concentraciones terapéuticas durante una media de 34 días, permitiendo inyecciones mensuales en la mayoría de los pacientes. El lanreótido se encuentra disponible en 2 diferentes presentaciones de larga acción: LAR y Autogel. Las inyecciones de lanreótido LAR se requieren aproximadamente cada 10-14 días, mientras que la administración subcutánea de lanreótido Autogel permite aplicaciones cada 28 días. Generalmente son bien tolerados, aunque puede observarse una ligera elevación de la glucosa, seguida de una disminución en las concentraciones séricas de insulina después de 3 meses de tratamiento con octreótido LAR, la cual se normaliza posteriormente (a los 24 meses). (6)

En un meta-análisis, se encontró que el octreótido LAR fue más eficaz que el lanreótido SR en obtener supresión de la GH ($54 \pm 0.002\%$ vs. $48 \pm 0.002\%$). Se obtuvo normalización del IGF-1 en $63 \pm 0.002\%$ de los pacientes con octreótido LAR en comparación con $42 \pm 0.002\%$ de los pacientes que recibieron lanreótido SR. El

período de tiempo requerido para la normalización del IGF-1 no fue diferente para ambos fármacos. La reducción del tumor de más del 10% ocurrió en una mayor proporción de pacientes con LAR en comparación con lanreótido; pero el porcentaje de pacientes que obtuvieron una reducción tumoral mayor del 25% no fue diferente entre ambos fármacos. (7)

Antagonistas del Receptor de GH

Pegvisomant es el primer antagonista del receptor de GH recombinante, es una forma pegilada del B2036 (un análogo de GH) que compite con la GH endógena por la unión al receptor de la GH. Tiene una vida media plasmática de más de 72hrs, comparada con aproximadamente 30min de la GH humana. Pegvisomant no inhibe la producción de la GH, sino que se une a sus receptores periféricos y bloquea la producción del IGF-1. Pegvisomant es detectado en los ensayos convencionales de GH por lo que la medición de la GH puede estar falsamente elevada, por lo que la eficacia del tratamiento debe ser monitorizada con determinaciones de IGF-1 y no de GH. (6)

En un estudio doble-ciego con 112 pacientes que recibieron 10, 15 o 20mg de pegvisomant durante un período de 12 semanas se encontró que los niveles de IGF-1 disminuyeron a niveles normales en 54, 81 y 89% respectivamente, acompañados de mejoría sintomática, en comparación con placebo. (8)

Para evaluar la eficacia a largo plazo, se realizó un estudio que incluyó 152 pacientes que fueron tratados durante más de 18 meses. Se les administró

pegvisomant diariamente en inyección subcutánea y se tituló la dosis hasta normalizar niveles del IGF-1 o hasta alcanzar la dosis máxima de 40mg. De los pacientes tratados durante 12 meses, 97% (87 de 90) obtuvieron concentraciones normales del IGF-1. De 131 pacientes con adenoma de más de 1cm, que contaban con estudios de imagen basales y durante el seguimiento, no se encontró aumento en el tamaño tumoral. Sólo 2 pacientes que no fueron pretratados con radioterapia, demostraron un incremento clínico significativo en el tamaño del tumor. En uno de estos pacientes, el co-tratamiento con octreótido detuvo el crecimiento tumoral y resultó en una disminución sinérgica en las concentraciones séricas del IGF-1. (9)

Se han publicado diversos reportes de efectos benéficos del tratamiento con pegvisomant en el metabolismo de los carbohidratos. (6) En un estudio publicado recientemente, el tratamiento con pegvisomant durante 4 semanas mejoró la sensibilidad periférica y hepática a la insulina en pacientes con acromegalia. Las concentraciones basales de la insulina y de la glucosa plasmática disminuyeron después del tratamiento, esto asociado a una disminución del gasto de energía en reposo, mientras que el metabolismo de los ácidos grasos libres no se alteró. (10)

Radioterapia

La radioterapia usualmente se reserva para pacientes que postcirugía tienen remanente o recidiva tumoral, y para aquellos con resistencia o intolerancia al tratamiento médico. (1)

Radioterapia Convencional

La radioterapia convencional se administra con fotones usando un acelerador lineal. El acelerador lineal es una máquina generadora de rayos X de alta energía mediante la aceleración de electrones que chocan y producen rayos de frenado. Los pasos para la preparación del paciente para el tratamiento incluyen inmovilización del paciente, tomografía computarizada y resonancia magnética para la localización exacta del tumor y un plano tridimensional computarizado para obtener la radiación localizada de acuerdo a la forma del tumor. Los instrumentos de inmovilización contribuyen a mayor precisión del tratamiento. El instrumento utilizado con mayor frecuencia es una máscara de plástico, ajustada, moldeada en forma individual, con una exactitud de reubicación de 2 a 5mm.

La imagen para la planificación del tratamiento se realiza en posición supina con el instrumento de inmovilización utilizando tomografía computarizada y resonancia magnética, que deben ser coregistradas. La masa visible por resonancia magnética y la posible enfermedad residual basada en imágenes preoperatorias y notas quirúrgicas son delineadas, y definidas como volumen tumoral total (GTV, gross tumor volume). Basado en la técnica de planificación, inmovilización y aplicación del tratamiento, se agrega un margen tridimensional al GTV, que es definido como el volumen de planificación (PTV, planning target volume). El margen de la radioterapia convencional es de 5 a 10 mm. El objetivo de la planificación de la radioterapia convencional es alcanzar una dosis homogénea en el PTV, con la menor dosis al tejido normal que lo rodea.

La radioterapia convencional generalmente utiliza 3 campos fijos de radiación: un campo oblicuo anterior cuyo objetivo es la hipófisis a través de la frente, y 2 rayos

laterales opuestos que atraviesan las regiones temporales. Los rayos se forman usando un colimador multiláminas (MLC, multileaf collimator) para conformar los campos de tratamiento; esto se describe como radioterapia conformada.

Las hojas del colimador multiláminas también pueden utilizarse para cambiar la intensidad de la radiación hacia el objetivo; esto se describe con radioterapia de intensidad modulada (IMRT, intensity-modulated RT). Actualmente, no hay ventaja de la IMRT sobre la radioterapia conformada en el tratamiento de los adenomas hipofisarios. (11)

Usualmente se administra radioterapia externa convencional durante 5 a 7 semanas a dosis de 1.8 cGy, con una dosis máxima acumulada de 40-50 cGy. (1) El problema fundamental de la radioterapia es que las concentraciones de GH y de IGF-1 tardan por lo menos 2 años y en ocasiones más de 5 años en descender a límites normales o por lo menos seguros. El tratamiento concomitante con análogos de somatostatina no altera la efectividad de la radioterapia. Después de 10 años la mayoría de los pacientes muestra evidencia de deficiencia de por lo menos 2 hormonas hipofisarias y requiere del reemplazo correspondiente. En general, se considera que complicaciones tales como necrosis cerebral y el daño al nervio óptico son poco frecuentes. (2)

Trepp y cols. reportaron una tasa de remisión con radioterapia convencional del 47% de los pacientes (22/47) después de una media de seguimiento de 10.1 años (0.3-30 años). Después de más de 10 años de seguimiento el 57% (12/21) se

encontraba en remisión. El 100% de los pacientes tratados con radioterapia desarrolló hipopituitarismo. (5)

En un estudio de 15 años de seguimiento, que incluyó 36 pacientes con acromegalia, se obtuvieron concentraciones normales del IGF-1 en 60% de los pacientes 3-5 años después de la radioterapia, y en más del 75% de los pacientes a los 10 años de la radioterapia. Se encontró supresión normal de la GH por glucosa en 65% de los pacientes a 5 años de seguimiento y en 70% de los pacientes con 10 o 15 años de haber sido radiados. Después de la exclusión de pacientes con déficit hormonales postquirúrgicos, se encontró que posteriormente ameritaron terapia de sustitución hormonal 29% de los pacientes a los 5 años de seguimiento; 54% de los pacientes entre los 5 y 10 años posteriores a la radioterapia; 56% de los pacientes entre 10 y 15 años postradioterapia y 58% de los pacientes con más de 15 años de haber sido radiados. Al final del seguimiento: 51% de los pacientes requirieron sustitución hormonal; 35% por deficiencia de TSH, 31% por deficiencia de ACTH, y 50% de los hombres por deficiencia de LH/FSH. (12)

Barrande y cols. estudiaron los efectos de la radioterapia a largo plazo en 128 pacientes con acromegalia. Encontraron niveles basales de GH $< 2.5 \mu\text{g/L}$ en 7% de los pacientes 2 años después de la radioterapia, en 35% de los pacientes a los 5 años, 53% de los pacientes a los 10 años y 66% de los pacientes a los 15 años de haber sido radiados. La supresión de GH con carga de glucosa se obtuvo en 15% de los pacientes a los 2 años, 39% de los pacientes a los 5 años, 54% de los pacientes a los 10 años y 61% de los pacientes a los 15 años. El 79% de los pacientes obtuvo

concentraciones normales del IGF-1 a los 15 años de seguimiento. En este estudio se reportó que la prevalencia de hipopituitarismo aumentó progresivamente después de la radioterapia. A los 2 años de la radiación, se documentó hipogonadismo en 61% de los pacientes, así como hipotiroidismo e hipocortisolismo en 60% de los pacientes. Diez años después de la radioterapia, 80% de los pacientes presentaron hipogonadismo, se observó hipotiroidismo en 78% de los pacientes e hipocortisolismo en 82% de los casos. Cuatro pacientes (3%) presentaron necrosis cerebral diagnosticada por tomografía computarizada o resonancia magnética, que se relacionó con la radioterapia, presentándose 10-19 años después de la misma. Se observó déficit del campo visual en 4 pacientes (3%) durante el seguimiento postradioterapia; en estos casos los estudios de imagen revelaron silla turca vacía que pudo contribuir a esta alteración. (13)

Ayuk reportó un incremento en todas las causas de mortalidad en pacientes que recibieron radioterapia externa (211 pacientes) comparados con la población general (206 pacientes) con un RR de 1.67 ($p= 0.02$). Este efecto fue independiente del control de la enfermedad, ya que persistió a pesar del ajuste de GH, IGF-I, tamaño tumoral, extensión tumoral o hipopituitarismo. La mortalidad principalmente fue por enfermedad cerebrovascular ($p= 0.005$), aunque también se observó leve aumento en la mortalidad cardiovascular ($p= 0.096$). (14)

En el estudio de Biermasz y cols. se reportó que los pacientes radiados tuvieron mayor frecuencia de hipopituitarismo que los pacientes no radiados (76% vs 23% respectivamente). Se administró sustitución con hidrocortisona a 30 pacientes,

levotiroxina a 28 pacientes, y testosterona a 16 de 61 pacientes. Cuatro de 28 mujeres menores de 60 años ameritaron reemplazo con estrógenos. Dos pacientes con sospecha clínica y bioquímica de deficiencia de la GH después de la radioterapia por acromegalia fueron tratados con GH recombinante humana. Once pacientes tenían concentraciones del IGF-I debajo del rango normal, pero sin síntomas de deficiencia de la GH, por lo que no recibieron GH recombinante humana. (15)

En un estudio de seguimiento de 334 pacientes con acromegalia, 116 (34.7%) recibieron radioterapia convencional. 21 pacientes (18.1%) de los que fueron radiados murieron a una edad menor de 80 años, comparados con 27 (12.5%) de los que no recibieron radioterapia. Mayor edad al tiempo de diagnóstico, el género masculino y una pobre respuesta al tratamiento (última GH conocida ≥ 2.5 $\mu\text{g/L}$) resultaron ser predictores independientes de mortalidad, mientras que la radioterapia se encontró con significancia limítrofe ($p= 0.083$). Las enfermedades cerebrovasculares fueron una causa común de muerte en los pacientes radiados. Seis de ocho pacientes que murieron por enfermedad cerebrovascular y 4 de los 13 pacientes que murieron por enfermedad arterial coronaria habían recibido radioterapia. (16)

Jenkins y cols. encontraron que 22% de los pacientes obtuvieron concentraciones de la GH menores de 2.5 ng/ml 2 años después de la radioterapia, 60% los obtuvo a los 10 años, 74% a los 15 años y 77% a los 20 años. Las concentraciones del IGF-I disminuyeron en forma paralela a la GH sérica. Se alcanzaron concentraciones normales de IGF-I en 38% de los pacientes 2 años después de la radioterapia, en 50% a los 5 años, 63% a los 10 años, 56% a los 15 años y 55% a los 20 años. La proporción de pacientes que alcanzaron niveles seguros

de GH y concentraciones normales de IGF-1, así como el tiempo requerido para esto, dependieron de los niveles basales de la GH. La proporción de pacientes con ejes hipofisarios funcionales disminuyó con el tiempo. A 10 años de la radioterapia, 58, 50 y 44% presentaron deficiencia de LH/FSH, ACTH y TSH respectivamente. Sin embargo la proporción de pacientes con deficiencias antes de la radiación fue de 40, 35 y 17%, respectivamente. No se reportaron casos de tumores intracraneales secundarios o déficit visual después de la radioterapia. (17)

Radiocirugía

La técnica estereotáctica permite una localización más precisa del tumor y de estructuras neurales críticas, así como un tratamiento más exacto. La radiación estereotáctica se puede administrar como radiocirugía de fracción única (SRS, single-fraction radiosurgery), usando una unidad de cobalto (gamma knife, GK) o un acelerador lineal; o como radioterapia conformada estereotáctica fraccionada (SCRT, stereotactic conformal RT), administrado como tratamiento fraccionado en un acelerador lineal. (11)

En un estudio prospectivo con 30 pacientes con acromegalia sometidos a radiocirugía con Gamma-Knife, se obtuvo normalización de las concentraciones del IGF-I en 7 pacientes (23%), así como concentraciones de la GH $< 2.5 \mu\text{g/l}$ en 11 pacientes (37%) a los 24 meses de tratamiento. Se observó disminución del tamaño tumoral del 25% del volumen basal en 11 de 19 pacientes (58%) a los 24 meses de tratamiento. La disminución del tamaño tumoral fue de 6-77% del volumen basal, con un media de 18%. Un paciente presentó cefalea severa y náusea inmediatamente

después de la radiocirugía. No se reportó deterioro visual en ningún paciente. En dos pacientes se documentó hipopituitarismo posterior a la radiocirugía. Un paciente desarrolló hipocortisolismo 6 años después del GK. El otro paciente presentó hipogonadismo e hipocortisolismo 2 años después de GK, que se agregaron a hipotiroidismo preexistente. Ningún paciente desarrolló deficiencia de GH. (18)

JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

La información existente sobre la presencia de complicaciones en pacientes con acromegalia que han recibido radioterapia como tratamiento adyuvante, permite conocer la morbimortalidad existente en nuestro centro, de tal manera que se podrá seleccionar adecuadamente a los pacientes que serán enviados a esta modalidad de tratamiento y así predecir mejorías clínicas y bioquímicas con una mínima tasa de complicaciones. En México no contamos con estudios sobre los efectos de la radioterapia en pacientes con acromegalia por lo que contribuiríamos a mejorar el conocimiento del tratamiento en esta enfermedad.

HIPÓTESIS

Los pacientes postoperados de acromegalia que reciben radioterapia convencional como tratamiento coadyuvante tienen un 30% más de complicaciones que el grupo de pacientes que no reciben radioterapia.

OBJETIVO GENERAL

- ◆ Identificar el número y tipo de complicaciones existentes en los pacientes acromegálicos que recibieron radioterapia

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ◆ Identificar número y tipo de déficit hormonales.
- ◆ Identificar presencia de enfermedad cerebrovascular
- ◆ Identificar la presencia de neuropatía óptica.
- ◆ Identificar el tipo de neoplasia cerebral asociada.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Estudio transversal analítico.

UNIVERSO

Pacientes con acromegalia derechohabientes del IMSS

POBLACIÓN DE TRABAJO

Pacientes con acromegalia atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido a que no existen datos en la literatura acerca de diferencias de proporciones o medias entre pacientes expuestos y no expuestos a radioterapia, no se cuenta con el material necesario para el cálculo del tamaño de la muestra.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ◆ Pacientes postoperados de acromegalia de ambos sexos que habían recibido tratamiento con radioterapia convencional.
- ◆ Que tenían por lo menos un año de seguimiento en la clínica de acromegalia
- ◆ Pacientes que tenían consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ◆ Pacientes que recibieron radioterapia y no se les dio seguimiento.

- ◆ Pacientes que tenían diagnóstico de enfermedades vasculares y neoplásicas del sistema nervioso central previo a la radioterapia.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

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

VARIABLE DEPENDIENTE

- ◆ Déficit hormonal
 - Tipo de Variable: Cualitativa
 - Escala de medición: Nominal dicotómica.
 - Unidad de medición: Presente o ausente.
 - Definición conceptual: Deficiencia al menos una de las hormonas hipofisarias (TSH, ACTH, LH, FSH).
 - Definición operacional: Se consideró presente si:
 - Hipotiroidismo: Niveles de T4 libre <0.8 ng/dl.
 - Hipocortisolismo: Niveles de cortisol <5 μ g/dl o que se encuentren con sustitución hormonal.
 - Hipogonadismo: Niveles de testosterona < 300 ng/dl en hombres y niveles de estradiol <20 pg/ml en mujeres, con FSH y LH por debajo de los niveles normales para la edad.
 - Panhipopituitarismo: pacientes que cumplían criterios diagnósticos de hipotiroidismo, hipocortisolismo e hipogonadismo.

◆ Enfermedades cerebrovasculares

- Tipo de Variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal dicotómica
- Unidad de medición: Presente o ausente
- Definición conceptual: Interrupción del suministro de sangre a cualquier parte del cerebro que resulta en un déficit neurológico. Cuando la irrigación se interrumpe durante un tiempo prolongado el resultado es un infarto o muerte del tejido encefálico conocido como accidente cerebrovascular, mismo que se diagnostica si el déficit neurológico se prolonga durante más de 24hrs.
- Definición operacional: Presencia de tomografía computarizada compatible con enfermedad vascular cerebral.

◆ Neuropatía óptica

- Tipo de Variable: Cualitativo.
- Escala de medición: Nominal dicotómica.
- Unidad de medición: Presente o ausente
- Definición conceptual: Presencia de edema de disco óptico y disminución de la agudeza visual.
- Definición operacional: Reporte de valoración oftalmológica con diagnóstico de neuropatía óptica.

◆ Neoplasia cerebral

- Tipo de Variable: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal dicotómica.

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

VARIABLE INDEPENDIENTE

◆ Radioterapia convencional

- Tipo de Variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal dicotómica.
- Definición conceptual: Uso de las radiaciones ionizantes con fines terapéuticos.
- Definición operacional: Haber recibido tratamiento con radioterapia convencional al menos un año antes del estudio.

OTRAS VARIABLES DE INTERÉS

◆ Edad

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Discreta.
- Unidad de medición: Años
- Definición conceptual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
- Definición operacional: Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio.

◆ Diabetes mellitus

- Tipo de variable: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal dicotómica
- Unidad de medición: Presente o ausente
- Definición conceptual: Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia producida por un defecto en la secreción y/o acción de la insulina.
- Definición operacional: Se considerará presente si el paciente tenía diagnóstico previo de diabetes mellitus y se encuentra bajo tratamiento hipoglucemiante o si cumple con los siguientes criterios: glucemia plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dl en al menos dos determinaciones; glucemia plasmática casual ≥ 200 mg/dl en una sola medición, o glucemia ≥ 200 mg/dl durante la realización de curva de tolerancia a la glucosa oral.

◆ Hipertensión arterial

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: .Nominal dicotómica
- Unidad de medición: Presente o ausente
- Definición conceptual: Enfermedad caracterizada por incremento sostenido de la presión arterial.
- Definición operacional: Se consideró presente si se encontró presión arterial $\geq 140/90$ en 2 o más determinaciones, o si el paciente se encuentra con tratamiento antihipertensivo por diagnóstico de hipertensión previamente establecido.

◆ Dislipidemia

- Tipo de variable: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal dicotómica
- Unidad de medición: Presente o ausente
- Definición conceptual: Enfermedad caracterizada por elevación de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en sangre secundaria a una alteración en el metabolismo de los lípidos.
- Definición operacional: Se consideró presente si el paciente tenía diagnóstico previo de dislipidemia y recibe tratamiento hipolipemiante o si se encuentran: triglicéridos $\geq 150\text{mg/dl}$, o HDL $<40\text{mg/dl}$ para hombres ó $<50\text{mg/dl}$ para mujeres, o colesterol LDL $\geq 130\text{mg/dl}$.

PROCEDIMIENTO

Se seleccionaron a los pacientes postoperados de la clínica de acromegalia del servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" que habían recibido radioterapia como tratamiento coadyuvante y que tenían por lo menos un año de tratamiento.

Se revisaron los expedientes a partir de los cuales se obtuvieron los datos clínicos y hormonales tanto basales como a un año, 3, 5 y 10 años posteriores a la aplicación de la radioterapia, documentando deficiencias hormonales, enfermedades cerebrovasculares, neuropatía óptica o neoplasias cerebrales, así como el momento de presentación de los mismos. Igualmente se registró la presencia de intolerancia a los

carbohidratos, diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensión arterial antes y después de la radioterapia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. Se estableció asociación entre las variables de estudio utilizando prueba χ^2 . Se consideró que existía significancia estadística con $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio forma parte de la evaluación postoperatoria integral de los pacientes que reciben radioterapia como tratamiento adyuvante en el servicio. De tal forma que se considera un estudio sin riesgo para el paciente.

RECURSOS

Los principales recursos humanos para este trabajo fueron el investigador principal, asesor y colaboradores. Los recursos materiales son con los que cuenta el Servicio de Endocrinología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Siglo XXI.

RESULTADOS

Se incluyeron 287 pacientes en el estudio, 183 mujeres (63.8%) y 104 hombres (36.2%). El rango de edad de los pacientes fue de 19 a 79 años de edad, con una media de 48 años. El 74.9% (215 pacientes) había sido sometido a una intervención quirúrgica para resección del tumor, el 23.3% (67 pacientes) había sido operado en 2 ocasiones y sólo 5 pacientes (1.7%) habían requerido 3 cirugías previas.

El 83.9% de los pacientes postoperados (241) no recibieron radioterapia. Las características basales de estos pacientes se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Evaluación postoperatoria de pacientes que no recibieron radioterapia.

	n (%)
Hipotiroidismo	34 (14.1)
Hipocortisolismo	36 (14.9)
Hipogonadismo	60 (24.9)
Hipopituitarismo	13 (5.4)
Tumores de sistema nervioso central	3 (1)
Neuropatía óptica	0 (0)
Evento vascular cerebral	0 (0)
Diabetes mellitus	55 (22.8)
Intolerancia a los carbohidratos	59 (24.5)
Dislipidemia	89 (36.9)
Cardiopatía isquémica	5 (1.7)

Recibieron radioterapia convencional 46 pacientes (16%). De estos, 18 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente en una ocasión; 26 pacientes fueron operados en 2 ocasiones y 2 fueron intervenidos en 3 ocasiones. Los pacientes recibieron de 20 a 28 sesiones de radioterapia convencional (media de 24.8). La dosis de radioterapia administrada fue de 50 a 57 Gy con una media de 52.

La evaluación inicial de los pacientes antes de la radioterapia mostró hipotiroidismo en el 30.4% (14 pacientes), hipocortisolismo en el 17.4% (8 pacientes), hipogonadismo en el 37% (17 pacientes) e hipopituitarismo en 6.5% (3 pacientes). No se reportaron casos de tumores de sistema nervioso central, neuropatía óptica, ni enfermedades vasculares cerebrales. Se encontró intolerancia a los carbohidratos en 15.2% (7 pacientes), diabetes mellitus en 23.9% (11 pacientes), dislipidemia en 34.8% (16 pacientes), hipertensión arterial en 30.4% (14 pacientes), y cardiopatía isquémica en 2.2% (1 paciente).

Los estudios realizados al año de haber concluido la radioterapia reportaron diagnóstico de hipotiroidismo en 10.9% (5 pacientes), hipocortisolismo en 6.5% (3 pacientes), hipogonadismo en 10.9% (5 pacientes) e hipopituitarismo en 4.3% (2 pacientes). Ningún paciente presentó tumor de sistema nervioso central, neuropatía óptica, ni eventos vasculares cerebral.

Al momento del estudio 40 pacientes habían completado 3 años de haber sido radiados, en éstos se diagnosticó hipotiroidismo en 5% (2 pacientes), hipocortisolismo en 12.5% (5 pacientes), hipogonadismo en 10% (4 pacientes), e hipopituitarismo en 7.5% (3 pacientes). No se encontró ningún paciente con tumor de sistema nervioso central, neuropatía óptica, ni enfermedad vascular cerebral.

A los 5 años de haber sido radiados fueron evaluados 34 pacientes, en los que se diagnosticó hipotiroidismo en 11.8% (4 pacientes), hipocortisolismo en 14.7% (5 pacientes), hipogonadismo en 8.8% (3 pacientes) e hipopituitarismo en 8.8% (3 pacientes). Un paciente (2.9%) presentó neuropatía óptica a los 5 años de radiado.

Ningún paciente presentó tumor del sistema nervioso central, ni evento vascular cerebral.

Quince pacientes fueron estudiados a los 10 años de haber sido radiados, en los que no se reportaron casos nuevos de hipotiroidismo, y se diagnosticó hipocortisolismo, hipogonadismo e hipopituitarismo en 6.7% cada uno (1 paciente). Un paciente (6.3%) desarrolló meningioma en sistema nervioso central a los 10 años de haber sido radiado. Ningún paciente presentó neuropatía óptica o evento vascular cerebral.

Se calculó la incidencia acumulada a los 10 años de haber concluido la radioterapia, reportándose de 27.7% de hipotiroidismo, 40.4% de hipocortisolismo, 36.4% de hipogonadismo y 27.3% de hipopituitarismo.

Posterior a la radioterapia se encontró intolerancia a los carbohidratos con una frecuencia de 21.7% (10 pacientes), diabetes mellitus en 26.1% (12 pacientes), hipertensión arterial en 43.5% (20 pacientes), dislipidemia en 58.7% (27 pacientes) y cardiopatía isquémica en 8.7% (4 pacientes).

Al analizar las deficiencias hormonales basales en cada uno de los grupos, no se encontró diferencia estadística (Tabla 2).

Tabla 2. Diferencias de las deficiencias hormonales basales en pacientes radiados y no radiados antes de la radioterapia.

	No radiados n (%)	Radiados n (%)	p
Hipotiroidismo	14 (30.4)	14 (30.4)	0.589
Hipocortisolismo	11 (23.9)	8 (17.4)	0.304

Hipotiroidismo	30.4	10.9	0.019	32.5	5	0.002	32.3	11.8	0.03	40	0	0.00
Hipocortisolismo	6.5	23.9	0.020	25	12.5	0.126	26.4	14.7	9	26.6	6.6	8
Hipogonadismo	6.5	10.9	0.084	22.5	10	0.112	20.5	8.8	0.18	20	6.6	0.16
Hipopituitarismo	8.6	.3	0.338	10	7.5	0.500	8.8	8.8	4	6.6	6.6	5
									0.15			0.29
									2			9
									0.66			0.75
									4			9

PO: postquirúrgico, RT: posterior a la radioterapia

DISCUSIÓN

La radioterapia ha demostrado ser efectiva en el tratamiento coadyuvante de la acromegalia. Se han descrito complicaciones de la radioterapia a largo plazo, principalmente hipopituitarismo, neoplasias cerebrales, eventos cerebrovasculares y neuropatía óptica. En México no contamos con información suficiente que describa los efectos secundarios de la radioterapia. El objetivo del estudio fue identificar el número y tipo de complicaciones existentes en los pacientes acromegálicos que recibieron radioterapia, para mejorar los conocimientos sobre el tratamiento de ésta enfermedad.

Trepp y cols (5) reportaron prevalencia postquirúrgica de hipogonadismo en el 60%, hipotiroidismo en 53%, hipocortisolismo en 41% e hipopituitarismo en 74%; así como panhipopituitarismo en el 100% a los 10 años de haber sido radiados.

Biermasz (12) encontró hipotiroidismo postoperatorio en 6% de los pacientes, 9% a los 5 años de la radioterapia, 33% a los 10 años, 39% a los 15 años; hipocortisolismo posoperatorio en 11% de los pacientes, 16% de hipocortisolismo a los 5 años de radioterapia, 30% a los 10 años, 33% a los 15 años; e hipogonadismo postoperatorio en 4% de los pacientes, en 36% de los pacientes a los 5 años de la radioterapia, 33% a los 10 años de la radioterapia y 78% a los 15 años de radioterapia.

Barrande (13) reportó a los 2 años de radioterapia prevalencia de hipogonadismo 61%, y de hipotiroidismo e hipocortisolismo en 60%, 10 años después de la radioterapia prevalencia de hipogonadismo en 80%, de hipotiroidismo en 78% y de hipocortisolismo en 82%.

Jenkins (17) encontró en la evaluación postquirúrgica de los pacientes radiados hipogonadismo en el 40%, hipocortisolismo en el 35% e hipotiroidismos en el 17%, y a los 10 años postradioterapia se encontró hipogonadismo en el 58%, hipocortisolismo en el 50% e hipotiroidismo en el 17%.

En el presente estudio se encontró en la evaluación postquirúrgica hipotiroidismo en el 30.4%, hipocortisolismo en el 17.4%, hipogonadismo en el 37% e hipopituitarismo en 6.5% previo a la radioterapia; y una incidencia acumulada a los 10 años de la radioterapia, de 27.7% de hipotiroidismo, 40.4% de hipocortisolismo, 36.4% de hipogonadismo y 27.3% de hipopituitarismo.

La incidencia acumulada de deficiencias hormonales fue semejante a la reportada en otros estudios. (12, 17) Al contrastar la información antes descrita, se encontró mayor frecuencia de deficiencias hormonales en pacientes no radiados al compararse con los pacientes radiados ($p < 0.05$). Esta diferencia encontrada puede ser debida al efecto de la cirugía propiamente dicha.

Barrande (13) reportó 3% de necrosis cerebral 10 a 19 años después de la radioterapia, y Kauppinen-Makelin (16) encontró las enfermedades cerebrovasculares

como una causa común de muerte en pacientes radiados (6 de 8 pacientes) a los 6.6 ± 4.4 años. Sin embargo, en nuestro estudio no se reportaron casos de enfermedades cerebrovasculares en pacientes radiados.

Jenkins (17) no encontró ningún caso de neoplasia cerebral o déficit visual asociado a la radioterapia. En el presente estudio un paciente (2.9%) presentó neuropatía óptica a los 5 años de radiado y un paciente (6.3%) desarrolló meningioma en sistema nervioso central a los 10 años de haber sido radiado.

Entre las limitantes del estudio cabe resaltar la disparidad en el tiempo transcurrido entre la radioterapia y el momento de la presente evaluación, por lo que de los 46 pacientes radiados, sólo 15 han completado 15 años de seguimiento postradiación.

CONCLUSIONES

- ◆ La incidencia acumulada a los 10 años de haber concluido la radioterapia, fue de 27.7% de hipotiroidismo, 40.4% de hipocortisolismo, 36.4% de hipogonadismo y 27.3% de hipopituitarismo
- ◆ Un paciente (2.9%) presentó neuropatía óptica a los 5 años de haber sido radiado.
- ◆ Un paciente (6.3%) desarrolló meningioma en sistema nervioso central a los 10 años de haber sido radiado.
- ◆ Ningún paciente presentó enfermedad vascular cerebral posterior a la radioterapia.
- ◆ La incidencia acumulada de deficiencias hormonales fue semejante a la reportada en otros estudios

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:

Afiliación:

Edad:

Fecha de RT:

Dosis:

Qx. Previas:

Genotipo:

Receptores:

	IGF-1	IGFi	GH 0'	30'	90'	120'	GI 0'	30'	60'	90'	120'
Basal											
1 RT											
3 RT											
5 RT											
10 RT											

	T4L	TSH	F	PRL	LH	FSH	E2	T
Antes								
1 RT								
3 RT								
5 RT								
10RT								

	Antes RT	Desp RT
DM		
HAS		
Dislipidemia		
Cardiopatía		

	Tamaño tumoral	TA	HbA1c	Tumor SNC	Neuropatía óptica	EVC
Antes RT						
1 RT						
3 RT						
5 RT						
10 RT						

Medicamentos actuales:

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 101-22.
- 2) Arellano S, Aguilar P, Domínguez B, Espinosa de los Monteros A, González B, Sosa E, et al. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007; 15:7-16.
- 3) Melmed S. Acromegaly. *N Eng J Med* 2006; 355:2258-73.
- 4) Colao A, Ferone D, Marzullo P et Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocrine Reviews* 2004; 25:102-52.
- 5) Trepp R, Stettler C, Zwahlen M, Seiler R, Diem P et Christ R. Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. *Acta Neurochirurgica* 2005; 147: 243-51.
- 6) Lee Vance M et Laws E. Role of Medical Therapy in the Management of Acromegaly. *Neurosurgery* 2005; 56:877-85.
- 7) Freda P, Katznelson L, Jan Van der Lely A, Reyes C, Zhao S et Rabinowitz D. Long-Acting Somatostatin Analog Therapy of Acromegaly: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4465-73.
- 8) Trainer P, Drake W, Katznelson L, Freda P, Herman-Bonert V, Van der Lely AJ et al. Treatment of Acromegaly with the Growth Hormone-Receptor Antagonist Pegvisomant. *N Eng J Med* 2000; 342: 1171-7
- 9) Muller A, Kopchick J, Flyvbjerg A et Van der Lely AJ. Growth Hormone Receptor Antagonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1503-11.

- 10) Lindberg-Larsen R, Moller N, Schmitz O, Nielsen S, Andersen M, Orskov H et al. The Impact of Pegvisomant Treatment on Substrate Metabolism and Insulin Sensitivity in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1724-8.
- 11) Brada M et Jankowska P, Radiotherapy for Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 263-75.
- 12) Biermasz N, Dulken H et Roelfsema F. Long-Term Follow-Up Results of Postoperative Radiotherapy in 36 Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2476-82.
- 13) Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP et al. Hormonal and Metabolic Effects of Radiotherapy in Acromegaly: Long-Term Results in 128 Patients Followed in a Single Center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3779-85.
- 14) Ayuk J, Clayton RN, Holder G, Sheppard MC, Stewart PM et Bates AS. Growth Hormone and Pituitary Radiotherapy, But Not Serum Insulin-Like Growth Factor-I Concentrations, Predict Excess Mortality in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 1613-7.
- 15) Biermasz N, Van Thiel SW, Pereira A, Hoftijzer H, Hemert A, Smit JW et al. Decreased Quality of Life in Patients with Acromegaly Despite Long-Term Cure of Growth Hormone Excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5369-76.
- 16) Kauppinen-Mäkelin R, Sane T, Reunanen A, Välimäke M, Niskanen L, Markkanen H. A Nationwide Survey of Mortality in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4081-6.
- 17) Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Was JAH. Conventional Pituitary Irradiation Is Effective in Lowering Serum Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1239-45.

18)Attanasio R, Epaminonda P, Motti E, Giugni E, Ventrella L, Cozzi R, et al.
Gamma-Knife Radiosurgery in Acromegaly: A 4-Year Follow-Up Study. J Clin
Endocrinol Metab 2003; 88: 3105-12.