



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



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

TÍTULO

EFFECTIVIDAD DE LA RADIOCIRUGIA EN EL TRATAMIENTO DE ADENOMAS
HIPOFISIARIOS FUNCIONALES Y NO FUNCIONALES.

R 2015-3601-72

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA

DRA. LUCERO JUAREZ SANTIAGO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

ASESORES

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

DR. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA

México, D.F.

FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DR. GUILLERMO FLORES PADILLA
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 18/05/2015

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

PRESENTE

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

"EFECTIVIDAD DE LA RADIOCIRUGIA EN EL TRATAMIENTO DE ADENOMAS HIPOFISIARIOS FUNCIONALES Y NO FUNCIONALES."

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-72

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS EREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

A Roberto, mi hermano mayor y ejemplo a seguir en todos los aspectos de la vida, con quien compartí 23 años de mi vida, alegrías y tristezas, y quien fue claro ejemplo de que a pesar de los eventos adversos de la vida, uno elige la forma en que la quiere vivir. Agradezco desde la tierra hasta el cielo el que hayas sido parte de este camino que nos tocó vivir.

“porque has escrito páginas de historia en mi memoria”

Hasta pronto y gracias por todo.

A mi familia, en especial a mi madre y hermana, que me han sostenido todo el camino, y gracias a ellas hoy por hoy he llegado a un peldaño más de mi vida, tratando de fortalecer las bases de mí camino.

A la escuela que me vio crecer como profesionista y ha invertido en mi educación desde la preparatoria hasta el postgrado, esperando devolver en algún momento un granito de arena de todo lo que al día de hoy he podido realizar.

Al hospital, esta UMAE HE CMN SXXI tan emblemática y construida a base del trabajo y conocimiento de todos los que trabajan en dicha institución y de quienes han dado parte de su tiempo para formar médicos de excelencia. Mi segunda casa.

A todos mis profesores que creyeron en mí, al invertir su tiempo para que los conocimientos se hicieran significativos.

A mis amigos, que me alentaron para continuar en este camino, cuando pensé que no podía seguir, que mis tristezas eran más que mis alegrías, y que el agotamiento no lo valía, sin embargo lo logramos, concluimos un ciclo más.

Gracias a ti, quien me ha enseñado otra faceta de mi vida que desconocía.

Hasta siempre.

ÍNDICE

	TÍTULO	Pág.
1	Resumen	6
2	Marco teórico	9
3	Planteamiento del problema	26
4	Justificación	26
6	Pregunta de investigación	26
7	Objetivo	27
8	Material y métodos	27
9	Criterios de selección	28
10	Variables del estudio	28
11	Análisis estadístico	33
12	Descripción del estudio	34
13	Resultados	35
14	Discusión y conclusiones	45
15	Anexos	49
19	Bibliografía	50

RESUMEN.
“EFECTIVIDAD DE LA RADIOCIRUGIA EN EL TRATAMIENTO DE ADENOMAS HIPOFISIARIOS FUNCIONALES Y NO FUNCIONALES.”

2016

- Lucero Juárez Santiago (a), Guadalupe Vargas-Ortega (b), Baldomero José Gregorio González Virla (c)
- (a) Médico Residente. Servicio de Medicina Interna Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
 - (b) Médicos de base. Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
 - (c) Médicos de base. Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Introducción La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección para los adenomas de hipófisis funcionales y no funcionales. La resección del adenoma permite reducir la masa tumoral, mejorar los signos y síntomas, tener un control bioquímico del exceso hormonal y por consiguiente restaurar la expectativa de vida de los pacientes. Las tasas de control después de la cirugía transesfenoidal varían de 50 a 80% para los tumores residuales o recurrentes, y la radioterapia fraccionada sigue siendo el tratamiento tradicional; sin embargo la radiocirugía permite mejorar los límites de exposición a la radiación del cerebro normal circundante y se ha relacionado con una mortalidad significativamente menor que la radioterapia convencional y sus complicaciones reportadas han sido aceptables. Los daños a la vía óptica son raros, sin embargo se han referido en pacientes tratados con mayor dosis (>50Gy) o una fracción mayor (>2Gy). Sin embargo el control de la enfermedad dependerá del tipo de tumor hipofisario; para los macroadenomas no funcionales se reporta que hasta 100% de los pacientes que se presentan con IGF-1 menor de dos veces el límite superior normal acorde a su edad y género, alcanzan niveles normales, 50% en el primer año. Un total de 75% de los pacientes que presenta niveles de GH menos de dos veces el límite superior de lo normal también logran un control satisfactorio de su enfermedad dentro de 12 meses posterior a GK (gamma knife), apoyando así el uso de GK en enfermedad bioquímica leve. En tumores productores de corticotropina (ACTH) se han publicado diversos estudios llegando a tasas de control de hasta 92-100%. Como tratamiento en enfermedad de Cushing existen pocos estudios, mostrando 40% de pacientes con remisión completa posterior al tratamiento con GK, iniciándose dicha remisión después de 9 meses del tratamiento, y la mayoría de los pacientes estaban en remisión dentro de los 5 años siguientes. En los prolactinomas el 20% de los pacientes no logra la normalización bioquímica aún con el tratamiento Médico máximo. En este tipo de pacientes la resección está indicada, empleando SRS hay reportes en la literatura de control tumoral entre 83-100%, aunque refiriendo tasas de control más pobres con un seguimiento más largo

Objetivo. Identificar la reducción del volumen tumoral posterior a la aplicación de la radiocirugía mediante la realización de resonancias anuales y la comparación de las mismas con la del momento de la aplicación tanto en tumores funcionales como no funcionales. Observar las concentraciones hormonales de cada tumor funcional antes y después de la aplicación del radiocirugía. Al momento de la aplicación y de forma anual hasta la última visita médica.

Resultados. Se obtuvieron 51 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, el 47.1% (24) se trataron de mujeres, mientras que el 52.9% (27) fueron hombres. Con una edad promedio de 44 años al momento del diagnóstico del tumor de hipófisis, al 84.8% (39 casos) se les realizó Cyber Knife y el 15.2% (7 casos) Gamma Knife, en el resto de la muestra (5 casos), no se encontró especificado en el expediente el tipo de radiocirugía al que fueron enviados. Antes de iniciar la radiocirugía se tomaron estudios hormonales para determinar los ejes afectados, los resultados fueron los siguientes: 84.3% (43 casos) presentaron hipotiroidismo, 49% (25 casos) hipocortisolismo, 47.1% (24 casos) hipogonadismo, de dichos casos, se obtuvo que el 43.1% (22 casos) presento panhipopituitarismo, 36% (18 casos) hiposomatotropismo y solo 8 casos (16%) no tenía compromiso hormonal antes de la radiocirugía. El análisis posterior a un año de radiocirugía en cuanto a la conservación de los ejes hormonales y perfil metabólico fue el siguiente: 77.3% (34 casos) presentaron hipotiroidismo, solo el 20.5% (9 casos) permanecieron con el eje tirotrópico sin alteraciones, el 45.5% (20 casos) presentaron hipocortisolismo, 45.5% (20 casos) con hipogonadotropismo, 43.2% (19 casos) con alteración de tres ejes hormonales (panhipopituitarismo), 50% (22 casos) con hiposomatotropismo. De acuerdo a la respuesta tumoral se obtuvo que 21 pacientes (80.8%) presentaron reducción del tamaño tumoral un año posterior a la realización de radiocirugía y 5 pacientes (19.2%) no mostraron respuesta adecuada, e incluso en uno de ellos se observó mayor crecimiento tumoral. De la muestra total obtenida, se descartaron 25 casos debido a que en el expediente radiológico no se encontró tomografía realizada o reportada para la fecha requerida de la evaluación. 18 casos de MAHNF presentaron reducción volumétrica y 4 casos no tuvieron una buena respuesta, del resto de tumores (acromegalia y Enfermedad de Cushing) se tiene un solo caso respectivamente y se evidencio reducción de tejido neoplásico.

Discusión y conclusión. Encontramos significancia estadística ($p < 0.05$) al comparar la reducción tumoral de los adenomas de hipófisis no funcionales, al desglosar dicho análisis, obtuvimos que el 80.8% de los pacientes presentaron reducción del tamaño tumoral, que de acuerdo a la literatura los podemos clasificar como pacientes con “respuesta radiológica”, 19.2% no presentaron respuesta adecuada, clasificándose como pacientes con “estasis radiológica” e incluso uno de ellos mostrando mayor crecimiento tumoral. Al analizar la respuesta por tipo de tumor hipofisario, se reportó respuesta radiológica en tumores secretores (Acromegalia

y Cushing), aunque debemos tener en cuenta que solo un paciente de cada grupo fue incluido en nuestra muestra debido a la ausencia de datos en el expediente clínico. Y de los demás casos, siendo MAHNF, 18 pacientes tuvieron respuesta radiológica y 4 pacientes, estasis radiológica. Comparándose con lo descrito en la literatura, obtuvimos una respuesta ligeramente menor, ya que se presenta en un 90% control tumoral, y en cuanto a la supervivencia libre de progresión tumoral al año, coincide con lo que nosotros reportamos (88-95%) al año de la radiocirugía. Aún faltan datos para evaluar a mediano y largo plazo la respuesta volumétrica y hormonal posterior a la realización de radiocirugía, sin embargo a 12 meses se ha obtenido disminución del tamaño tumoral de los tumores no funcionales de hipófisis. Es importante mencionar que aún se debe continuar el seguimiento para este tipo de pacientes, debido a que las complicaciones a corto plazo no se han demostrado, pero no se conocen a largo plazo. Es un estudio piloto y se debe considerar sus importancia, puesto que a nivel nacional es el primer estudio relacionado que se ha realizado y nos arroja datos muy prometedores que deberemos analizar a mediano y largo plazo.

DATOS DE ALUMNO	
Apellido paterno	JUAREZ
Apellido materno	SANTIAGO
Nombre(s)	LUCERO
Edad	27 años
Correo electrónico	Peque_lucero@hotmail.com
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina
Facultad o escuela	Especialidad en Medicina Interna
Carrera	303220998
No. De cuenta	
DATOS DE LOS ASESORES	
Nombre (s)	VARGAS ORTEGA GUADALUPE Endocrinóloga adscrita al Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades CMN SXXI GONZALEZ VIRLA BALDOMERO JOSE GREGORIO Endocrinólogo adscrito al Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades CMN SXXI
DATOS DE LA TESIS	
Título	“EFECTIVIDAD DE LA RADIOCIRUGIA EN EL TRATAMIENTO DE ADENOMAS HIPOFISIARIOS FUNCIONALES Y NO FUNCIONALES.”
Número de páginas	56
Año	2015
Registro	R 2015-3601-72

MARCO TEÓRICO

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección para los adenomas de hipófisis funcionales y no funcionales. La resección del adenoma permite reducir la masa tumoral, mejorar los signos y síntomas, tener un control bioquímico del exceso hormonal y por consiguiente restaurar la expectativa de vida de los pacientes. Las tasas de control después de la cirugía transesfenoidal varían de 50 a 80% para los tumores residuales o recurrentes, y la radioterapia fraccionada sigue siendo el tratamiento tradicional; sin embargo la radiocirugía permite mejorar los límites de exposición a la radiación del cerebro normal circundante y se ha relacionado con una mortalidad significativamente menor que la radioterapia convencional y sus complicaciones reportadas han sido aceptables. Los daños a la vía óptica son raros, sin embargo se han referido en pacientes tratados con mayor dosis (>50Gy) o una fracción mayor (>2Gy).

Sin embargo el control de la enfermedad dependerá del tipo de tumor hipofisario; para los macroadenomas no funcionales se reporta que hasta 100% de los pacientes que se presentan con IGF-1 menor de dos veces el límite superior normal acorde a su edad y género, alcanzan niveles normales, 50% en el primer año. Un total de 75% de los pacientes que presenta niveles de GH menos de dos veces el límite superior de lo normal también logran un control satisfactorio de su enfermedad dentro de 12 meses posterior a GK (gamma knife), apoyando así el uso de GK en enfermedad bioquímica leve.

En tumores productores de corticotropina (ACTH) se han publicado diversos estudios llegando a tasas de control de hasta 92-100%. Sin embargo se han informado factores predictivos de respuesta endocrina al SRS como son: niveles basales de hormona de crecimiento (GH) bajos y/o factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) en el momento de la cirugía, siendo un factor positivo en la respuesta a la aplicación de SRS (niveles de IGF-1 menores a 2.25 veces el límite superior normal) y la suspensión de la ingesta de análogos de somatostatina o antagonistas de GH antes de la radiocirugía resulto benéfico.

Como tratamiento en enfermedad de Cushing existen pocos estudios, mostrando 40% de pacientes con remisión completa posterior al tratamiento con GK, iniciándose dicha remisión después de 9 meses del tratamiento, y la mayoría de los pacientes estaban en remisión dentro de los 5 años siguientes. Sin embargo se observó que el GK puede ser más eficaz como tratamiento adyuvante, y estos pacientes requieren de seguimiento vitalicio con el fin de controlar las recurrencias del tumor. En el síndrome de Nelson la SRS tiene tasas de éxito menos eficaces, alcanzando curaciones bajas (<36%) a pesar de la mejoría en los niveles de ACTH en aproximadamente el 70% de los pacientes y control del crecimiento tumoral hasta el 90% de los pacientes.

Los prolactinomas difieren en el tratamiento de primera línea, siendo el preferido con antagonistas de dopamina generalmente normalizando los niveles de PRL en 80-90%, teniendo la mayor tasa de éxito en microadenomas. Del 10% restante, el 20% de los pacientes no logra la normalización bioquímica aún con el tratamiento Médico máximo. En este tipo de pacientes la resección está indicada, empleando SRS hay reportes en la literatura de control tumoral entre 83-100%, aunque refiriendo tasas de control más pobres con un seguimiento más largo.

Teniendo dichas referencias sobre un panorama prometedor en la radiocirugía estereotáctica en pacientes cuyas opciones terapéuticas se han agotado y lo único que queda es tal vez el seguimiento periódico para corroborar el avance de la enfermedad sin poder mejorar aunque sea un poco la calidad de vida y tiempo de supervivencia; hace pensar en la necesidad del empleo de esta última opción terapéutica que en esencia es menos cruenta y genera menores efectos adversos y/o complicaciones que bien pueden ser toleradas, para así obtener un resultado probablemente alentador entre el pronóstico dado previo a éste recurso.

ANTECEDENTES

Los tumores hipofisarios son comunes en la población general, hasta en el 16.7% se pueden detectar cambios en la glándula pituitaria (1, 2), el 95% de éstos tumores se producen esporádicamente. Sólo 5% puede atribuirse a la genética familiar, ya sea como parte de las neoplasias endocrinas múltiples tipo 1, Complejo de Carney o adenomas pituitarios familiares aislados. (3)

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección para los adenomas de hipófisis funcionales y no funcionales. La resección del adenoma permite reducir la masa tumoral, mejorar los signos y síntomas, tener un control bioquímico del exceso hormonal (lo que permite el control de las comorbilidades asociadas a la hipersecreción de los adenomas funcionales) y por consiguiente restaurar la expectativa de vida de los pacientes. Las tasas de control después de la cirugía transesfenoidal varían de 50 a 80% para los tumores residuales o recurrentes, y la radioterapia fraccionada sigue siendo el tratamiento tradicional; sin embargo la radiocirugía permite mejorar los límites de exposición a la radiación del cerebro normal circundante y se ha relacionado con una mortalidad significativamente menor que la radioterapia convencional. Hasta el 60% de los pacientes con tumores de hipófisis funcionales siguen mostrando enfermedad bioquímica después de la cirugía (4, 5), y los tumores no funcionales presentan altas tasas de recurrencia, incluso después de la cirugía radical (6), los análogos de somatostatina pueden ser eficaces en el control tanto del tamaño como la actividad bioquímica de los adenomas somatotropos, los agonistas de la dopamina son muy eficaces en el control tanto del tamaño y la hipersecreción de los prolactinomas, pero pueden estar asociados con efectos adversos como alteraciones psiquiátricas y reacciones fibróticas.

La radioterapia produce tasas de control tumoral a largo plazo de un 80-97% y sus complicaciones han sido reportadas como aceptables, sin embargo algunos autores han sugerido un aumento de la mortalidad, en algunos casos hay una pérdida acelerada en los niveles de hormonas en comparación con la radioterapia

convencional. Los daños a la vía óptica son raros, sin embargo se han referido en pacientes tratados con mayor dosis (>50Gy) o una fracción mayor (>2Gy).

La radiocirugía es una modalidad de radioterapia (RT) con indicaciones especiales. Puede administrarse de diferentes formas: a) como una única dosis mediante un acelerador lineal modificado: con acelerador lineal de fotones rayos X y guía estereotáctica, b) mediante Gamma knife (GK): con Cobalto-60 y guía estereotáctica y c) Ciber Knife (CK): acelerador lineal de fotones rayos X y máscara estereotáctica que permite hipofraccionamiento en 3–5 sesiones. La dosis es aplicada en una única sesión y puede variar de 9 Gy a 30 Gy. La dosis habitual de tratamiento en adenomas hipofisarios es de 25 Gy pero algunos autores utilizan dosis menores de 16Gy para los adenomas no funcionales. Se administra a través de múltiples fuentes de cobalto (gamma knife) en dosis altas sobre el tumor y una dosis baja alrededor del tejido cerebral.

Las indicaciones precisas de la radiocirugía son las siguientes:

- 1) Tumores menores de 2–3 cm.
- 2) Tratamiento de rescate posterior a RT fraccionada.
- 3) Tumor intraselar con riesgo o rechazo quirúrgico.
- 4) Crecimiento de remanentes tumorales.
- 5) Restos tumorales que estén alejados de la vía óptica al menos 3–5 mm.
- 6) Invasión tumoral del seno cavernoso no extirpable.

Ventajas

El beneficio de solicitar SRS GK sobre el SCRT con acelerador lineal es la precisión de la localización y la comodidad del paciente de un tratamiento único, aunque con mayor riesgo de toxicidad con la radiación fraccionada única de la SRS GK.

Esta técnica permite una localización más precisa del tumor y estructuras neurales críticas así como un tratamiento más exacto. La principal ventaja de la radiocirugía se debe a la poca irradiación loco regional fuera del tumor, con un aumento en la preservación del tejido hipofisario normal.

Efectividad

Con la radiocirugía se consigue un control del volumen tumoral mayor del 90% de los casos en enfermedad recurrente o tumor residual en un seguimiento a 5 años. En estudios más recientes el reporte de supervivencia libre de progresión fue de 88 a 95% al año y a los 3 años fue de 94 al 95%. La supervivencia libre de progresión y a 5 años fue del 92%.

Complicaciones

Los efectos a largo plazo sobre la función hipofisaria y la función visual no se han podido establecer debido a que la mayoría de las series publicadas cuentan con un seguimiento corto. Según una serie de Pollock y cols., el riesgo de nuevos déficits hormonales fue de 41 % a 5 años. (7, 21). En una revisión reciente se establece diferencias de porcentaje en el déficit hormonal según el tamaño tumoral, con un déficit del 18% en tumores irradiados menores de 4cm y del 58% en tumores mayores de 4cm. (8, 22)

Las lesiones del aparato óptico dependen de dosis altas de irradiación, la dosis para el quiasma no debe exceder de 9 a 10 Gy. Existe una incidencia del 27% de neuropatía óptica con dosis entre 10 y 15 Gy y un 78% con dosis de 14 Gy y poca o ninguna incidencia por debajo de 10 Gy. Los nervios craneales que atraviesan el seno cavernoso son relativamente radiorresistentes y se ha reportado una incidencia de neuropatía transitoria del 13% y permanente del 8% con una sola dosis mayor de 40 Gy. (9)

La SCRT así como la radiocirugía están diseñadas para reducir la afección al tejido cerebral normal al recibir dosis altas de irradiación sobre el tumor sin afectar tejidos circundantes por lo que con el uso de éstas técnicas pudiera presentarse una probable reducción en la incidencia de tumores secundarios. (10, 11) Sin embargo no se ha podido todavía demostrar menores efectos secundarios

que con la RT convencional porque no hay suficientes datos a un seguimiento a largo plazo.

En una revisión de 17 series en los cuales 452 pacientes con MAHNF fueron tratados con estas nuevas técnicas estereotácticas, solo el 1% desarrolló crecimiento tumoral en un periodo de 2 a 4 años, pero un seguimiento a largo plazo sobre el control del tamaño tumoral no se conoce todavía. (12) En otra revisión de al menos 10 pacientes con una media de seguimiento de 2 años, el ritmo de normalización hormonal oscilo entre 17-83% en pacientes con enfermedad de Cushing, 20-96% en pacientes con acromegalia y 0-84% en pacientes con prolactinoma (11), sin embargo se trata de una serie de pacientes muy pequeña con un promedio de seguimiento de igual manera, siendo muy variada la tasa de normalización hormonal. Petrovich et al informó una media de tiempo de normalización hormonal de 22, 18 y 24 meses para los pacientes con tumores que producen ACTH, GH y PRL respectivamente. (13)

Existen bastantes estudios sobre el tratamiento de los tumores funcionales y no los suficientes sobre el tratamiento adecuado de los MAHNF lo que ha llevado grandes controversias sobre su manejo adecuado sobre todo en que pacientes y en qué momento se debe aplicar la radioterapia, así como las complicaciones a largo plazo de la misma. Hasta el momento, la radioterapia continúa considerándose un tratamiento coadyuvante a la cirugía en los adenomas no funcionales, los algoritmos aun no son claros y el corto período de seguimiento de las series junto con los pocos estudios complica su uso. Aun no hay datos publicados de accidentes cerebrovasculares, tumores secundarios, disfunción neurocognitiva y calidad de vida en estos pacientes.

RADIOCIRUGIA EN MACROADENMA DE HIPOFISIS NO FUNCIONAL

Hong Rim y cols., realizaron un estudio retrospectivo incluyendo 60 pacientes, divididos en dos grupos: adenomas hipofisarios no funcionales (35 pacientes) y adenomas hipofisarios funcionales (25 pacientes). De los tumores secretores se

dividieron en prolactinomas (18 pacientes), Secretores de GH (9 pacientes), secretores de corticotropina (4 pacientes) y tres pacientes con tumor secretor de prolactina y GH.

De esta muestra de pacientes, 3 recibieron Radioterapia sola y 57 pacientes fueron sometidos a cirugía y radioterapia postoperatoria. El tamaño del campo variaba de 16cm² a 49cm² (media 25cm²) en función de la extensión del tumor. La dosis de radiación tumoral promedio fue de 54Gy (Rango 32.4-61.2Gy).

Treinta y ocho de 50 pacientes (76%) mostraron hipopituitarismo después del tratamiento. Diecisiete pacientes presentaron hipopituitarismo después de la cirugía y 21 pacientes tras la radioterapia. Como conclusión obtuvieron un control local a 10 años después del tratamiento para ambos tumores (no secretores y secretores) de 96 y 66% con una terapia de reemplazo hormonal requerida de 16.7% en los pacientes al momento del diagnóstico y del 63.3% después del tratamiento. (14)

En otro estudio clínico realizado por Swords et al, se evaluaron 25 pacientes con tumores de hipófisis anterior, tratados convencionalmente, portadores de AHNF con evidencia de recidiva del tumor, todos los pacientes habían sido sometidos a radioterapia convencional y 23 de los 25 pacientes se les había realizado cirugía de hipófisis por lo menos en una ocasión. Solo se incluyeron como candidatos a GK si el tumor se encontraba anatómicamente bien definido por IRM y se encontraban por lo menos a 3 mm del quiasma óptico, con el fin de minimizar la exposición del quiasma óptico a la radiación.

También se contó con una muestra de 10 pacientes con adenomas somatotropos, todos previamente sometidos a Radioterapia convencional, sin conseguir la remisión de la enfermedad, estimando una caída del 50% en la GH dentro de los primeros 2 años de radioterapia convencional, recibiendo una dosis modal de 45Gy en un intervalo medio de 13.3 años antes de la aplicación de GK. Estos pacientes eran considerados para GK sólo si no eran satisfactoriamente controlados con la terapia médica. Sin embargo el 60% de los pacientes se

encontraba en tratamiento médico al momento de la aplicación de GK, tres de los cuales tenían análogos de somatostatina de acción prolongada, dos con pegvosomant y uno con múltiples tratamientos.

8 pacientes con AHNF, todos sometidos previamente a cirugía, por lo menos en una ocasión y radioterapia convencional (intervalo medio de 15.1 años), portadores de una enfermedad recurrente. Un paciente con prolactinoma, con indicación de GK debido a diplopía secundaria a recurrencia en el seno cavernoso asociado con aumento de PRL en suero (722 a 3740mU/L).

Obteniéndose los siguientes resultados: La media de GH en suero se redujo en más del 49% dentro de los 12 meses posteriores a aplicación de GK. Dentro de 6 meses después de GK su IGF-1 se había normalizado en la misma dosis de pegvisamont con tendencia a la reducción del tratamiento médico. El 43% (3 de cada 10 pacientes) lograron un control satisfactorio, con niveles medios de GH de <1.8ng/ml. No hubo diferencia significativamente estadística en cuanto a la dosis de Gy y la reducción hormonal. El IGF-1 se redujo en una media de 32% a los 12 meses, 30% a los 24 meses y 44% en el último seguimiento de GK.

Entre los efectos adversos observados: dos de cada cinco pacientes presentaron pérdida parcial de la función hipofisaria y uno permaneció parcialmente con hipopituitarismo y dos pacientes con euituitarismo. Uno de los dos pacientes con síndrome de Nelson se trató con 10Gy y mostró un excelente control a largo plazo, con una caída del 61% de la ACTH en plasma y estabilización de la enfermedad evidenciada por IRM (seguimiento a 5 años). Un paciente con Enfermedad de Cushing mostró una respuesta inicial prometedora, con una caída inicial de cortisol media del 88% dentro de los 12 meses siguientes. Dos pacientes no mostraron ninguna respuesta, requiriendo adrenalectomía bilateral a los 9 y 10 meses.

En un paciente con prolactinoma se observó una reducción del 75% en su nivel de PRL, de 3740 a 790mU/L, con una disminución de volumen del 30% por IRM, a los 24 meses. Seis de los ocho pacientes con AHNF respondieron a GK,

dos mostraron una reducción en el tamaño del tumor con imágenes seriadas, y cuatro mostraron estabilización de la enfermedad. Los dos pacientes restantes mostraron control del tumor durante 36 y 66 meses, pero con nuevo crecimiento, requiriendo cirugía adicional posterior.

Concluyendo que el 100% de los pacientes que se presentan con IGF-1 menor de dos veces el límite superior normal acorde a su edad y género, alcanzan niveles normales, 50% en el primer año. Un total de 75% de los pacientes que presenta niveles de GH menos de dos veces el límite superior de lo normal también lograron un control satisfactorio de su enfermedad dentro de 12 meses posterior a GK, apoyando así el uso de GK en enfermedad bioquímica leve.
(15)

En otro estudio retrospectivo realizado por Castro, Cecilio y cols, en el cual se incluyeron 42 pacientes con adenoma hipofisario que fueron tratados con radiocirugía entre 1999 y 2008. Catorce de los cuales presentaban adenomas no secretores, 9 pacientes tenían prolactinoma, 9 eran secretores de ACTH y 9 más secretores de GH. Con una edad media de 43 años (16-78 años), 20 hombres (48%) y 22 mujeres (52%), la mayoría de los pacientes eran tratados por tumores residuales (76%) o recurrentes (17%) después de la cirugía, la radioterapia o el tratamiento médico, mientras que solo tres pacientes (2 pacientes con prolactinomas y 1 paciente con adenoma no funcional) emplearon la radiocirugía como primera opción de tratamiento (7%). Se ocuparon criterios de “estasis radiológica” la cual se definió como una ampliación del tumor o encogimiento de menos de 20% y “Respuesta radiológica” mostrando una reducción del tumor de más del 20%. El control Radiológico se logró en 41 pacientes (98%), solo un paciente desarrollo aumento del tumor a nivel local de más del 20%.

El control hormonal se logró en 22 casos (78%), la normalización hormonal y la respuesta hormonal fueron observados en 14 (50%) y 8 (28%) casos respectivamente. La progresión hormonal se produjo en un caso. Los niveles de ACTH pre y post radiocirugía (mediana) fueron de 102 y 47pg/ml respectivamente, de GH pre y post quirúrgicos 5.8 y 2.9ng/ml y los niveles de IGF-

1 pre y post cirugía fueron 688.5 y 361.5ng/ml respectivamente. Prolactina pre y post radiocirugía 55 y 25ng/ml. Con una tasa actual de tres años de control hormonal y normalización hormonal fueron 62.4% y 37.6% respectivamente y la tasa actuarial de 5 años fue de 81.2% y 55.4% respectivamente. (10)

Así pues los objetivos de la radioterapia son el control de crecimiento del tumor y/o la normalización de la secreción hormonal, el mantenimiento de la función pituitaria y la preservación de la función neurológica, especialmente agudeza visual. Encontrando en una revisión realizada por Prasad una tasa de control de crecimiento del tumor de 67-100% con la radioterapia convencional en adenomas hipofisarios. (16) Brada et al reportó una supervivencia libre de progresión tumoral a los 10 y 20 años de 94% y 89% respectivamente. (17)

En relación a las dosis de radioterapia y sus efectos adversos, Stewart et al informó que la radiación puede causar engrosamiento de la íntima de los vasos e inflamación de las placas ateroscleróticas, aumentando posteriormente el riesgo de accidente cerebrovascular. (18) Ono y Maehara informaron una tasa de necrosis cerebral de 22.9% en su investigación nacional en Japón en 1984. (19)

RADIOCIRUGIA EN ACROMEGALIA

La acromegalia se caracteriza hormonalmente por elevación de las concentraciones de IGF-1 y GH la mayoría de las veces asociadas a la presencia de un adenoma hipofisario. Esta enfermedad tiene una tasa de morbimortalidad elevadas, especialmente debido a las complicaciones de vías respiratorias, enfermedades cardiovasculares y enfermedades malignas. (20) La terapia de primera línea es históricamente la resección quirúrgica con o sin terapia médica. Siendo favorable la cura de microadenomas productores de GH con tasas aproximadas de curación quirúrgica de 40-68%, logrando una rápida mejoría metabólica y cardiovascular. (21) A pesar de la cirugía reductora los pacientes dependen de análogos de somatostatina y antagonistas de GH para la vida, que puede llegar a ser muy costosos, así logrando una normalización de GH e IGF-1 en hasta 70% de los casos, con una aparente baja incidencia de efectos secundarios. (22) La radioterapia se propone actualmente para un subconjunto de

pacientes con enfermedad activa persistente después de la cirugía y/o durante la terapia médica, se ha reportado que con radioterapia convencional se consigue un control de crecimiento tumoral entre 85-95% de los casos y disminución de los niveles de GH/IGF-1 a menos de 5ng/ml en el 80% de los pacientes de 10-15 años después de la radioterapia. (23)

Más recientemente se han publicado diversos estudios en los cuales la SRS con una dosis margen de 20-25Gy, incluso hasta 35Gy se llegó a tasas de control de hasta 92-100%. Incluso un metaanálisis (Yang et al) en el cual se evaluaron las tasas de remisión; reportó que después de la SRS, la tasa de curación fue de 48-53%, con normalización endocrina hasta del 60.3%. Las tasas de curación endocrina sin medicamento vario desde 33-44%, sin embargo se deben tener en cuenta que fue un tiempo de seguimiento corto, 25-35 meses. Otros estudios reportan que con tratamiento a base de Radioterapia (RT) se consigue un control de crecimiento tumoral en el 85-95% de los casos con decremento de GH/IGF-1 al menos de 5ng/ml en el 80% de los pacientes, 10-15 años después de la RT. (22)

Varios grupos de investigación han informado factores predictivos de respuesta endocrina al SRS como son: niveles basales de GH bajos y/o IGF-1 en el momento de la cirugía, siendo un factor positivo en la respuesta a la aplicación de SRS (niveles de IGF-1 menores a 2.25 veces el límite superior normal) y la suspensión de la ingesta de análogos de somatostatina o antagonistas de GH antes de la radiocirugía resulto benéfico.

Losa et al en un análisis retrospectivo de 83 pacientes con acromegalia tratados con SRS GK en la universidad de Milán San Raffaele entre 1994 y 2006 han informado tasas de remisión bioquímicos actuariales de 30, 52 y 85% a los 3, 5 y 10 años, respectivamente, y 37 meses para los pacientes con niveles de GH pre-tratamiento ≤ 7 g/litro en comparación con 90 meses para los pacientes con 1.8 veces más el límite superior normal. (24)

Las tasas de complicaciones incluyendo nuevo déficit de la hipófisis anterior va de 0-50% y el deterioro de la agudeza visual o campos visuales va de 0-4%

comparables con otros tipos de tumores. (25) Se han realizado nuevos estudios empleando la Radioterapia estereotáctica, la cual puede administrarse como tratamiento único, ya sea utilizando cobalto (Gamma-Knife) o acelerador lineal (LINAC) o como radioterapia estereotáctica fraccionada (FSRT).

Encontramos un estudio retrospectivo realizado en el Instituto Karolinska con una media de seguimiento de 17 años, mostrando una incidencia de hipopituitarismo de 72% (26), sin embargo series más recientes han mostrado tasas más bajas, con incidencias de hipopituitarismo de 0-36% tras la radiocirugía. (11)

La radioterapia fraccionada ha mostrado avances en todos los aspectos del tratamiento, con dosis total de 45-55Gy, fraccionado en dosis diarias de 1.8-2.0Gy, con una duración de 5-6 semanas. Con una serie de resultados publicada evaluando la eficacia a largo plazo de RT convencional en pacientes con acromegalia, con control tumoral y normalización de niveles de IGF-1/GH en 80-90% y 50-60% a los 10 años respectivamente. (22, 27, 28).

Aunque no hay relación entre la línea basal de los niveles hormonales y la remisión de la acromegalia, se han reportado pocas series (29, 30) en las que parece razonable que los pacientes con niveles de GH e IGF-1 casi normales son más propensos a lograr la remisión hormonal que los pacientes con una marcada elevación hormonal pre-tratamiento.

RADIOCIRUGIA EN ENFERMEDAD DE CUSHING

El síndrome de Cushing puede ser causado por adenoma corticotropo (Enfermedad de Cushing, en el 80-85% de los casos) o ser secundario a un tumor extrahipofisiario (Síndrome de ACTH ectópico o síndrome de CRH ectópico). (31, 32) La mayoría de los adenomas corticotropos son microadenomas (<10mm de diámetro). El objetivo principal en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing es establecer la remisión endocrinológica, tal como se define por la normalización (o preferiblemente niveles subóptimos) en suero y orina de cortisol. (33)

En cuanto al tratamiento quirúrgico, la cirugía transesfenoidal es generalmente la primera línea siendo la tasa de éxito de 64 a 93% con una recurrencia en los siguientes 5-10 años después de la cirugía de 9-25% de los casos. La radioterapia convencional conduce a más del 80% de curación de acuerdo a las series de casos publicadas, sin embargo se emplea con menor frecuencia por los efectos adversos tales como hipopituitarismo, neuritis de nervios craneales, defectos del campo visual, trastornos cognitivos o aumento de eventos cerebrovasculares, gliomas secundarios a radiación.

Hay pocos estudios sobre series de casos de aplicación de Radiocirugía en modalidad Gamma Knife como tratamiento de primera línea o como tratamiento adyuvante después de la cirugía transesfenoidal para enfermedad de Cushing.

En un estudio realizado en el Hospital Universitario La Timone (Marsella, Francia) por Castinetti y cols (22) en el cual se incluyeron 43 pacientes con enfermedad de Cushing activa, con seguimiento de 54.7 meses en promedio, evaluándolos clínicamente y hormonalmente. 29 pacientes después de ser tratados con cirugía transesfenoidal no exitosa, Dos pacientes habían recibido radioterapia convencional, un paciente tratado médicamente por presentar un adenoma no resecable, antes de la aplicación de Gamma Knife (GK). El margen de dosis varió de 15 a 40Gy (media de 29.5Gy). Obteniéndose como resultados lo siguiente: 17 pacientes (42.5%) tuvieron normalización del cortisol libre urinario de 24hrs y supresión del nivel de cortisol plasmático después de un tiempo medio de 22 meses, sin observarse diferencias significativas en la proporción de ambos sexos, edad media, tipo de adenoma antes del primer tratamiento, localización, dosis y duración del seguimiento. El volumen inicial antes de GK fue significativamente inferior (443 vs 909.8mm³, PZ 0.038) en la remisión del grupo no curado. Sin encontrarse diferencias entre los niveles hormonales iniciales (298 vs 323mg/24h) entre los dos grupos; pero sí habiendo diferencias significativas entre los pacientes que se encontraban con y sin tratamiento médico en el momento de la GK. Quince pacientes (37.5%) fueron tratados con fármacos anticortisolínicos, solo 3 de ellos (20%) estaban en remisión después de la aplicación de GK, mientras que 12

pacientes (48%) en el grupo de 25 pacientes sin tratamiento médico en el momento de GK eran considerados en remisión al final del estudio.

Al menos se reportó una nueva deficiencia pituitaria después de la aplicación de GK en seis pacientes (15%): deficiencia de TSH en 2 (durante el primer años después de GK), deficiencia de GH en dos (4 y 7 años después de GK) e hipopituitarismo completo en tres (7 años después de GK para dos pacientes y 8 años después de GK).

Concluyéndose en este estudio que con GK más del 40% de los pacientes se encontraban en remisión completa sobre la base de prueba de cortisol libre urinario en orina de 24hrs y niveles plasmáticos de cortisol suprimibles a dosis bajas de dexametasona. Iniciándose dicha remisión después de 9 meses del tratamiento, y la mayoría de los pacientes estaban en remisión dentro de los 5 años siguientes. También se observó que solo el 27% de los pacientes curados en el grupo de “tratamiento primario” frente al 48% en el grupo de tratamiento adyuvante, sugiriendo que GK puede ser más eficaz como tratamiento adyuvante.

En el estudio más grande hasta la fecha realizado por Jagannathan y colaboradores (34) donde incluyen a 90 pacientes con enfermedad de Cushing que fueron sometidos a SRS con dosis media de 23Gy y un seguimiento endocrinológico medio de 45 meses, informaron la normalización de cortisol libre urinario de 24hrs en 54% de los pacientes con un tiempo medio hasta la remisión de 13 meses (2-64 meses), el tiempo medio hasta remisión fue de 8.9 meses, 20% de pacientes con recurrencia del tumor entre 6-60 meses después de la SRS, sugiriendo que a pesar del tratamiento quirúrgico y la remisión endocrina, estos paciente requieren de seguimiento vitalicio con el fin de controlar las recurrencias del tumor. Jezkova et al (35) en una serie de pacientes de 96 pacientes, en los cuales informó una tasa de remisión hormonal del 45% a los 3 años, el 58% a los 5 años y 57% a los 8 años respectivamente. El tiempo promedio para lograr la supresión de GH menor a 1mg/l durante la curva de tolerancia a la glucosa oral e IGF-1 normales fue de 66 meses, tasas de remisión bioquímicas se encuentran en un rango de 45-60% a los 5 años (9, 36)

La resección quirúrgica de tumor secretor de ACTH es la opción, si no se consigue la remisión, la recurrencia se produce en un 30%. Las dosis de radiación utilizadas en SRS en estos pacientes van de 15-30Gy, con una dosis óptima de 20Gy. La SRS puede incluso acelerar la respuesta clínica y endocrinológica al tratamiento. La SRS logra la normalización de ACTH en una media de 7.5-58 meses. No existen criterios estandarizados de curación, por lo que es difícil de interpretar dicha respuesta. Sin embargo una normalización endocrinológica de 10-87% se ha reportado, con una tasa de remisión de aproximadamente 40-65%. El control del tumor es alcanzado en 80-100% de los pacientes con una disminución del volumen del adenoma en 10-70% de los pacientes. (25)

Existen varios factores reportados, incluyendo los niveles de GH/IGF-1 elevados pre-tratamiento, uso de análogos de la somatostatina y dosis de radiocirugía, que se han correlacionado con un resultado endocrinológico post SRS poco favorable. (9, 24, 37, 35)

En cuanto al síndrome de Nelson, el cual se produce en pacientes con adenomas secretores de ACTH que han sido sometidos a adrenalectomía bilateral y posteriormente desarrollan secreción excesiva de CRH y ACTH en suero, que por lo general se presenta 1 a 4 años después de la cirugía (38, 39); y ha sido reportado en aproximadamente 8-30% de los pacientes, asociándose con un crecimiento tumoral a menudo agresivo y de difícil control y se ha reportado que la SRS es menos eficaz para éste, con curaciones bajas (<36%) a pesar de la mejoría en los niveles de ACTH en aproximadamente el 70% de los pacientes y control del crecimiento tumoral hasta el 90% de los pacientes. (40, 41)

RADIOCIRUGIA EN PROLACTINOMA

Los prolactinomas son los tumores más comunes de la hipófisis (42), representan el 45% de los tumores pituitarios y su tamaño se correlaciona con los niveles de prolactina en suero. (43) el nivel de ACTH normalizado define la remisión endocrinológica. (39) En cuanto al tratamiento, la primera línea de manejo es médica a base de bromocriptina o cabergolina, generalmente

normalizando los niveles de PRL en 80-90%, teniendo la mayor tasa de éxito en microadenomas. Del 10% restante, el 20% de los pacientes no logra la normalización bioquímica aún con el tratamiento Médico máximo. Algunos pacientes no llegan a tolerar los antagonistas de dopamina debido a sus efectos adversos. En este tipo de pacientes la resección está indicada.

La radiocirugía estereotáctica (SRS) se considera una alternativa viable, utilizando generalmente una dosis de radiación de 25Gy (rango medio de 13-24Gy), está siendo superior a la utilizada en tumores secretores de GH/ACTH y no funcionales. Los criterios de remisión se definen generalmente como los niveles de PRL dentro de límites normales (<20ng/ml). Con SRS las tasas de control se aproximan al 100% pero la reducción del tumor produce en un menor número de pacientes (20-50%). Los microadenomas parecen ser más sensibles que los macroadenomas, con tasas de remisión del 70% frente al 30% respectivamente. Se ha visto que los pacientes con tumores menores de 3cm³ y que no están recibiendo agonistas de la dopamina en el momento de la SRS sean probablemente los más beneficiados, ya que la suspensión de dicha terapia previa a la radiocirugía puede aumentar la susceptibilidad de las células tumorales a ésta. (25)

Es importante tomar en cuenta que las tasas de control tumoral mediante cirugía sólo pueden variar de 50-90% dependiendo de la funcionalidad, situación y grado de invasión tumoral. El tiempo necesario para lograr la normalización hormonal en ciertos adenomas hipofisarios funcionales puede ser tan largo como dos o tres décadas, tiempo en el que el paciente seguirá siendo objeto de la mayor morbilidad de la enfermedad endocrina inducidas por adenoma. (44, 45, 46, 47)

Se realizó una revisión de estudios de la última década sobre la eficacia a largo plazo en relación a la aplicación de radiocirugía estereotáctica, su eficacia en términos de control tumoral, remisión endocrina de los adenomas funcionales y sus complicaciones de acuerdo a función hipofisaria y déficit neurológico. Dichos estudios desde 1999. En el análisis retrospectivo se indica que con cualquier evidencia radiográfica de tumor residual, la progresión de este es típicamente

alrededor de 50% a 5-10 años, y los factores más asociados con el riesgo de recidiva son la invasión a estructuras paraselares (seno cavernoso), sin embargo el uso temprano de radioterapia parece conducir a un mayor control tumoral. (48, 49, 50)

Una serie retrospectiva con aplicación de Gamma Knife tiene un seguimiento más largo, vigilancia radiológica media de 29-80 meses, dosis media utilizada de 13-24Gy, el control del tumor oscilo desde 83 a 100% en el intervalo de seguimiento, sin embargo se menciona una tendencia hacia tasas de control más pobres con el seguimiento más largo. (51) También se obtuvo que las tasas de nuevos déficits hipofisarios posterior a la aplicación de radiocirugía estereotáctica en adenomas no funcionales fue de 0-38%, sin embargo el grupo que mencionó mayor incidencia de nuevos déficits neurológicos tuvo el seguimiento más largo (80.5 meses); esto hace pensar que se necesita un seguimiento más prolongado antes de asegurar la tasa real de disfunción endocrina de la radiocirugía estereotáctica. Se ha sugerido que la dosis de Gy para minimizar el riesgo de déficit de hipófisis anterior se debe mantener en menos de 15Gy a la glándula normal y menos de 17Gy en el infundíbulo distal. (30, 47)

Con estos estudios revisados se describe una dosis media en el quiasma óptico fue de 3.7 Gy (0.1-8Gy), idealmente la mayoría de los estudios sugieren una dosis máxima de 8Gy para mantener el riesgo de neuropatía óptica cercana a cero y un mínimo de 2.5mm entre el tumor y el aparato óptico. (11, 26) Sin embargo en tumores funcionales para lograr el control hormonal se ha permitido una dosis máxima de 10Gy, con restricción en la vía óptica. (9)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La radioterapia constituye un tratamiento bien establecido en los adenomas de hipófisis tanto secretores como no secretores. Nuevas modalidades de radiación han surgido en los últimos años con reportes de control tumoral y bioquímico muy importantes en tiempos relativamente cortos. Una de estas modalidades es la radiocirugía (cyber knife) la cual tiene poco de haberse iniciado en esta institución. Son pocos los datos de su efectividad a largo plazo en los adenomas de hipófisis y no contamos aún con reportes de nuestros pacientes que nos permitan evaluar su efectividad en grupo.

JUSTIFICACION:

El servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades CMN “Siglo XXI” cuenta con varias clínicas especializadas en tumores de hipófisis (acromegalia, prolactinoma, enfermedad de Cushing, adenomas no funcionales) en donde se atiende aproximadamente a más de 1500 pacientes. Se cuenta con protocolos de tratamiento bien establecidos basados en lo reportado en la literatura y las guías internacionales para su manejo. Se cuenta con neurocirujanos expertos en hipófisis para el tratamiento de los adenomas no funcionales y con tratamiento médico de primera línea para los tumores funcionales. Existe un grupo de pacientes con tumores recidivantes y/o resistentes al tratamiento farmacológico por lo que se hace necesario ofrecerles tratamientos adyuvantes. La radioterapia fraccionada ha sido aplicada con buenos resultados en pacientes con acromegalia y adenomas no funcionales, resultados que han sido reportados en la literatura. Recientemente se han enviado a pacientes a radiocirugía y es de mucha importancia clínica saber la efectividad y efectos secundarios de esta nueva herramienta terapéutica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la reducción del volumen tumoral (efectividad) en los adenomas de hipófisis funcionales y no funcionales posterior al uso de la radiocirugía?

¿Cuál es la reducción de las concentraciones hormonales posterior al uso de la radiocirugía en los adenomas de hipófisis funcionales (secretores de hormona de crecimiento, corticotropina y prolactina)?

OBJETIVOS PRIMARIOS

- ❖ Describir las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes que son enviados a radiocirugía con adenomas de hipófisis funcionales (secretores de GH, ACTH o prolactina) y no funcionales al momento del envío a radiocirugía.
- ❖ Identificar la reducción del volumen tumoral posterior a la aplicación de la radiocirugía mediante la realización de resonancias anuales y la comparación de las mismas con la del momento de la aplicación tanto en tumores funcionales como no funcionales.
- ❖ Observar las concentraciones hormonales de cada tumor funcional antes y después de la aplicación del radiocirugía. Al momento de la aplicación y de forma anual hasta la última visita médica.

OBJETIVO SECUNDARIO

- ❖ Determinar el número y tipo de complicaciones (neuropatía óptica, enfermedad cerebrovascular, neoplasias del SNC y deficiencias hormonales) asociadas al uso de la radiocirugía.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO.

Observacional, transversal, analítico, comparativo.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con adenomas de hipófisis funcionales y no funcionales en seguimiento por el servicio de Endocrinología del HE CMNSXXI.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Pacientes de ambos géneros.
- Mayores de 16 años de edad.
- Pacientes en seguimiento en alguna de las clínicas de tumores de hipófisis (acromegalia, prolactinoma, Enfermedad de Cushing o adenomas no funcionales) que ameriten como tratamiento adyuvante de control tumoral la aplicación de radiocirugía.
- Que cuenten con un expediente clínico, bioquímico y radiológico completo.
- Con carta de consentimiento informado firmada.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular y neoplasias del sistema nervioso central previo a la radiocirugía.
- Pacientes con pérdida de seguimiento de más de un año en la consulta externa de endocrinología.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes cuyos expedientes no tengan información necesaria para la recolección de datos.
- Pacientes que retiren su consentimiento informado para el estudio.

VARIABLE DEPENDIENTE

EFFECTIVIDAD EN TUMORES NO FUNCIONALES

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua

- Unidad de medición: milímetros cúbicos
- Definición conceptual: Cálculo del tamaño tumoral al inicio y en forma anual mediante el uso de la fórmula de DiChiro-Nelson: eje anteroposterior x cefalocaudal x transcorsal) x 3.1416 / 6.
- Definición operacional: Realización de una resonancia pre-radiocirugía y posteriormente en forma anual, de donde se obtendrá los datos para realizar el cálculo del volumen tumoral y posterior comparación de la reducción tumoral.

EFFECTIVIDAD EN TUMORES NO FUNCIONALES

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: Porcentual
- Definición conceptual: Porcentaje de reducción hormonal anual en comparación con el valor al momento del envío a radiocirugía.
- Definición operacional:

Acromegalia: cuantificación de la GH basal (muestra matutina) e IGF-1 antes y después de la radiocirugía (en forma anual).

Prolactinoma: cuantificación de la prolactina antes y después de la radiocirugía, en forma anual.

Enfermedad de Cushing: cuantificación en orina de 24 horas del cortisol libre urinario antes y después de la radiocirugía en forma anual.

VARIABLE INDEPENDIENTE

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: Gy
- Definición conceptual: La radiocirugía es una modalidad de radioterapia que puede administrarse de diferentes formas: a) como una única dosis mediante un acelerador lineal modificado: con acelerador lineal de fotones rayos X y guía estereotáctica, b)

mediante Gamma knife (GK): con Cobalto-60 y guía estereotáctica y c) Ciber Knife (CK): acelerador lineal de fotones rayos X y máscara estereotáctica que permite hipofraccionamiento en 3–5 sesiones.

- Definición operacional: Cantidad de Gy aplicados durante la sesión de radiocirugía.

OTRAS VARIABLE DE INTERES

Edad

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- 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.

Género

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: masculino o femenino.
- Definición conceptual y operacional: el asignado desde el nacimiento del paciente. Edad

Delta de cambio hormonal

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: Diferencia entre las concentraciones hormonales antes y después de la radiocirugía.

- Definición conceptual: Se cuantificarán las concentraciones de las hormonas marcadoras del adenoma en seguimiento antes de la radiocirugía y posteriormente anualmente hasta la última cita de la consulta.
- Definición operacional: Se cuantificará la prolactina para el caso de los prolactinomas. Se cuantificará la hormona de crecimiento y el IGF-1 para la acromegalia. Se cuantificará el cortisol libre urinario para el caso de Enfermedad de Cushing. Todo esto antes y después de la radiocirugía.

Déficit hormonal

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Si/No
- Definición conceptual: Deficiencia de al menos una de las hormonas hipofisarias (LH, FSH, GH, TSH, ACTH)
- Definición operacional: Se consideró presente si:
 - Hiposomatotropismo. Disminución de IGF-1 en ng/dl por debajo de los niveles normales para la edad y sexo.
 - Hipogonadotropismo: Disminución de testosterona < 200 ng/nl en hombres y niveles de estradiol < 20 pg/ml en mujeres, con FSH y LH por debajo de los niveles normales para la edad.
 - Hipotiroidismo: Niveles de T4 libre < 0.92 ng/dl.
 - Hipocortisolismo: Niveles de cortisol < 5 µg/dl o que se encuentren con sustitución hormonal
 - Panhipopituitarismo: Pacientes que cumplieran el diagnóstico de hipogonadismo, hipotiroidismo e hipocortisolismo

Neuropatía óptica:

- Tipo de variable: Cualitativa

- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Si/No
- Definición conceptual: Presencia de edema de disco óptico y disminución de la agudeza visual y defectos del campo visual
- Definición operacional: Reporte de valoración oftalmológica con diagnóstico de neuropatía óptica.

Enfermedad cerebrovascular

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Si/No
- Definición conceptual: Interrupción del suministro de sangre a cualquier parte del cerebro que resulta en un déficit neurológico. Cuando la irrigación se interrumpe en un tiempo prolongado, el resultado es un infarto o muerte del tejido encefálico conocido como accidente cerebrovascular, el cual se diagnostica si el déficit neurológico se prolonga durante más de 24 horas.
- Definición operacional: Presencia de zonas hipodensas por tomografía computarizada compatible con enfermedad vascular cerebral

➤ Neoplasia cerebral

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Si/No
- Definición conceptual: El tumor cerebral o intracraneal se define habitualmente como todo aquel proceso expansivo neofornativo que tiene origen en alguna de las estructuras que contiene la cavidad craneal como el parénquima encefálico, meninges, vasos sanguíneos, nervios craneales, glándulas, huesos y restos embrionarios. Dicho de otro modo, se trata de una masa anormal de nueva aparición que crece y que tiene origen en las estructuras

citadas. Podemos deducir que un tumor puede causarle daño al cerebro de dos maneras: invadiendo tejidos vecinos (tumor maligno) o presionando otras áreas del cerebro debido a su propio crecimiento.

- Definición operacional: Evidencia en el expediente clínico de neoplasia cerebral presente después del tratamiento con radioterapia.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó la descripción de las variables de acuerdo a su distribución. Para establecer normalidad se usó prueba de Shapiro-Wilks. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se describieron con media \pm DE, las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se describieron con mediana y rangos intercuartílicos. Para la descripción de variables cualitativas se utilizaron proporciones. La comparación de variables cuantitativas se realizó con T pareada o Wilcoxon sum Rank test según el caso. Para la comparación de proporciones se utilizó chi2 o exacta de Fisher acorde a tablas.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- Recursos humanos.

La revisión de los expedientes, la recolección de los datos y el análisis de los resultados se realizó en su totalidad por los autores del presente protocolo de estudio.

- Recursos materiales.

El estudio se realizó dentro de las instalaciones del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se utilizaron los expedientes clínicos de los pacientes elaborados por el personal médico del

mismo servicio. El registro de los datos y el análisis de los resultados se transcribieron en equipo de cómputo propiedad de los investigadores.

- Recursos financieros.

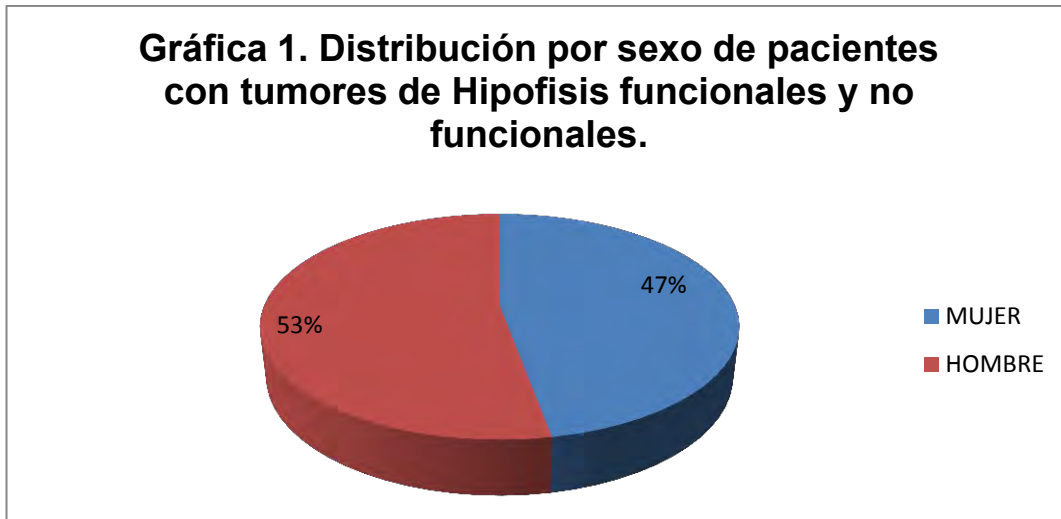
La realización de este protocolo de investigación no requirió recursos financieros extraordinarios, ya que se incluyeron sólo pacientes con atención médica y exámenes de laboratorio realizados dentro de las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes fueron reclutados en las diferentes clínicas de tumores de hipófisis del servicio de endocrinología durante su visita habitual en la consulta. Los que tienen el antecedente de radiocirugía fueron invitados a participar en el estudio y se les proporcionó un consentimiento informado para su firma. Se revisaron los datos de la historia clínica y se corroboró su veracidad. De igual forma se recolectó del expediente los valores bioquímicos correspondientes a las variables evaluadas y se llenó una hoja de recolección de datos. Posteriormente se vaciaron los datos a una base de datos para el análisis de los mismos.

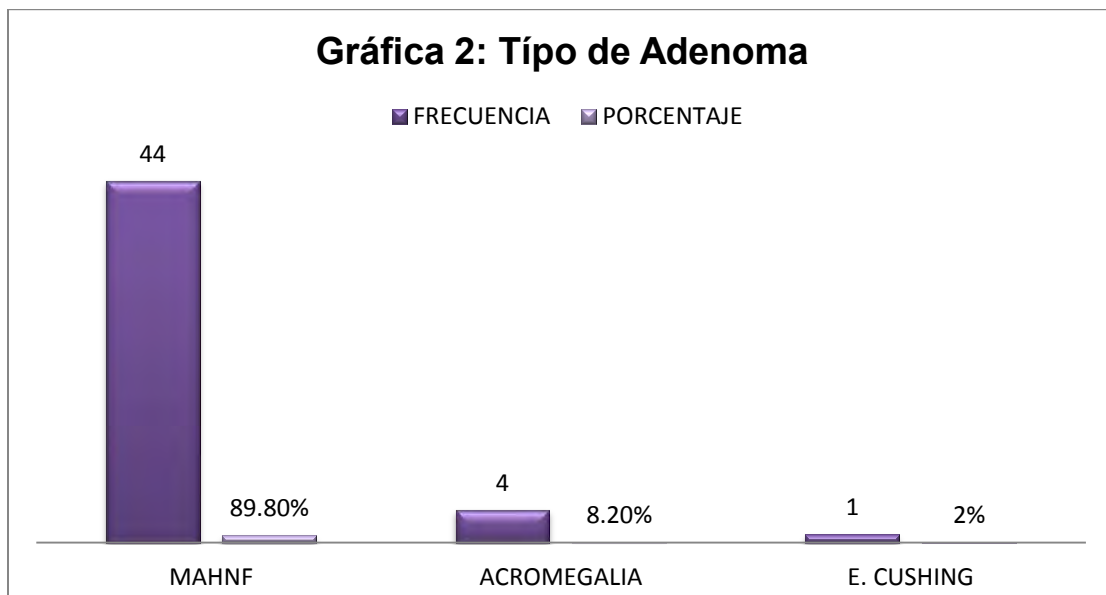
RESULTADOS.

De nuestro trabajo de investigación se obtuvieron 51 casos de pacientes que cumplían con los requisitos para la inclusión a este estudio, con los siguientes resultados:



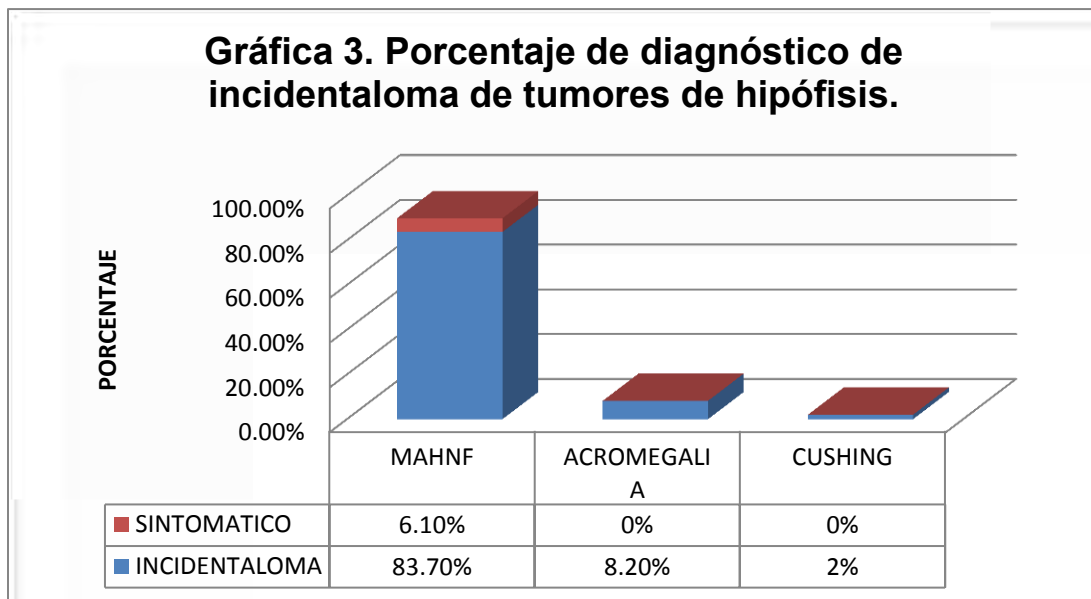
De un total de 51 pacientes, el 47.1% (24) se trataron de mujeres, mientras que el 52.9% (27) fueron hombres.

Con una edad promedio de 44 años al momento del diagnóstico del tumor de hipófisis.

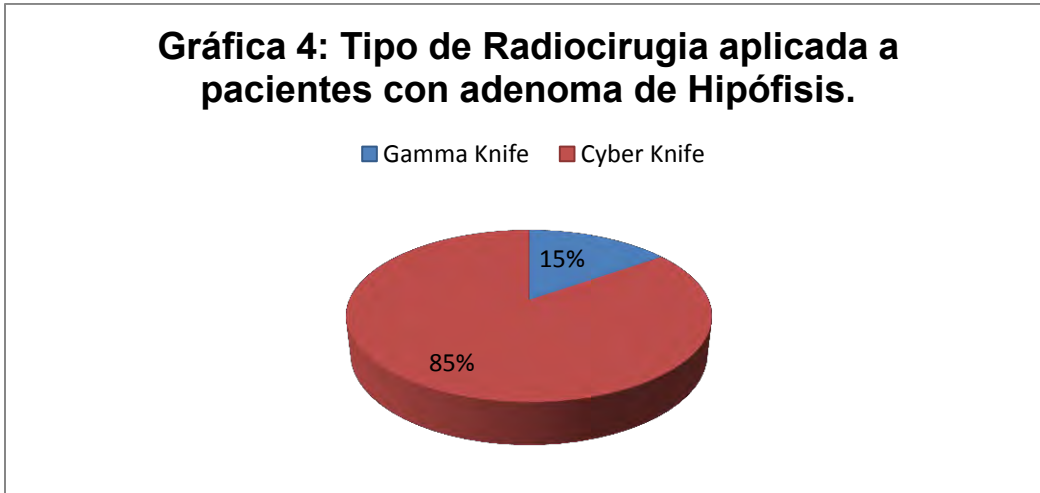


En un 86.3% (44 casos) se trataron de Macroadenomas de hipófisis no funcionales, seguido de 7.8% (4 casos) los cuales eran responsables de acromegalia y 2% (1 caso) de enfermedad de Cushing.

Se tiene que de los 44 casos de macroadenomas de Hipófisis no funcionales, 41 casos (83.7%) presentaron sintomatología previa al diagnóstico y solo 3 casos (6.1%) fueron reportados como un hallazgo en un estudio de neuroimagen. Del resto de los tumores de hipófisis funcionales, mostraron manifestaciones clínicas antes de su diagnóstico. Es decir que de un total de 49 sujetos reportados en nuestro estudio, solo el 6.1% (3 casos) resulto ser un incidentaloma en el estudio de imagen, de los cuales, se trataron de tumores de hipófisis no funcionales.



Gráfica 4: Tipo de Radiocirugía aplicada a pacientes con adenoma de Hipófisis.



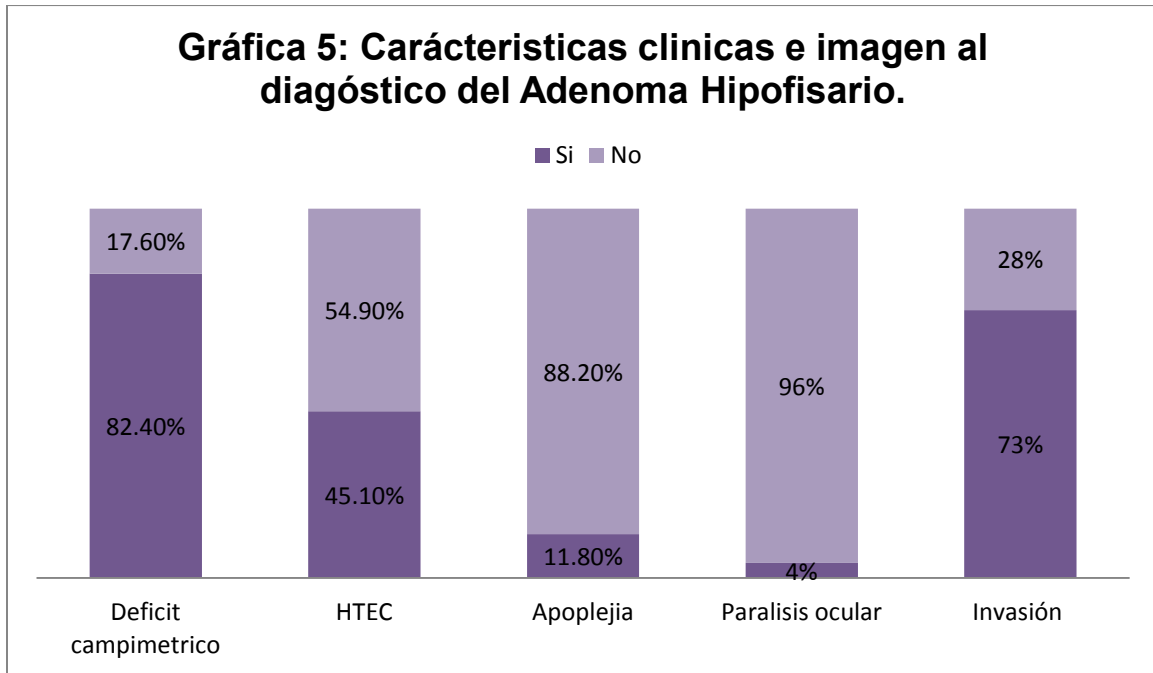
De nuestra muestra de 51 pacientes, al 84.8% (39 casos) se les realizó Cyber Knife y el 15.2% (7 casos) Gamma Knife, en el resto de la muestra (5 casos), no se encontró especificado en el expediente el tipo de radiocirugía al que fueron enviados.

En cuanto al Índice de masa corporal de esta muestra se encontró un valor mínimo de 19.33, con un IMC máximo de 41.28 y una media de 27.93 ± 4.29 , es decir que en su mayoría se encuentran en el rango de sobrepeso, y teniendo incluso un paciente con obesidad grado III, el cual corresponde con el diagnóstico de MAHNF, incluso el único caso de Enfermedad de Cushing, mostrando un IMC dentro del rango de peso ideal (24.88).

Dentro de sus antecedentes de importancia el 45.8% (22 pacientes) tenían alcoholismo positivo y 40.8% (20 pacientes) con tabaquismo positivo, 23.5% (12 pacientes) portadores de DM2 al momento del diagnóstico, 42% (21 pacientes) con dislipidemia y 28% (14 pacientes) con hipertensión arterial.

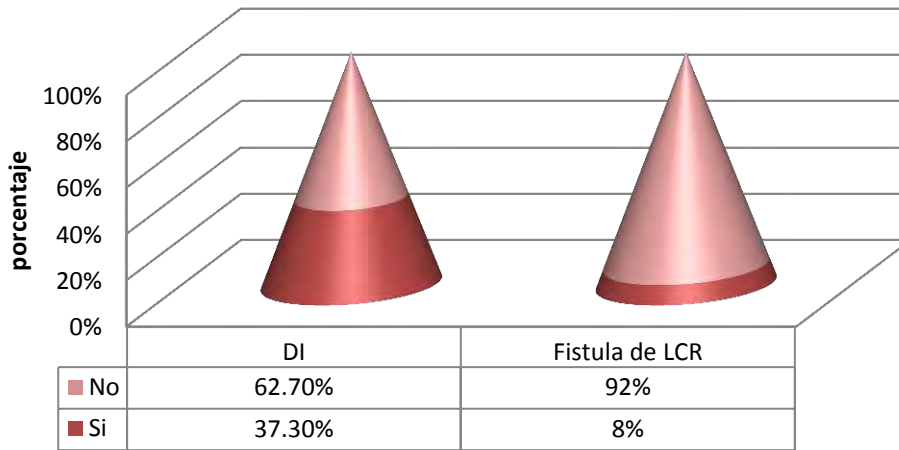
De las características clínicas al momento de la valoración médica inicial el 82.4% (42 casos) se presentó con déficit campimétrico antes de la intervención quirúrgica, únicamente el 17.6% (9 casos) no tenía alteraciones campimétricas, el 45.1% (23 casos) se encontraba con hipertensión endocraneana, el 54.9% no tenía cráneo hipertensivo, el 11.8% (6 casos) debuto con apoplejía hipofisaria al

momento de la presentación, 88.2% (45 casos) no tuvo dicha complicación, en el 94.1% (48 casos) no se encontraron datos de parálisis ocular antes de la cirugía, solo se reportaron dos casos (4%) con hallazgo de parálisis ocular pre quirúrgica, y en cuanto al estudio de neuroimagen se obtuvo que un 72.5% (37 casos) presentaron invasión de estructuras vecinas.



De las complicaciones postquirúrgicas se obtuvo que el 37.3% (19 casos) presentaron Diabetes Insípida, el 62.7% (32 casos) no curso con dicha inconveniente, y 8% (4 casos) tuvieron fistula de LCR.

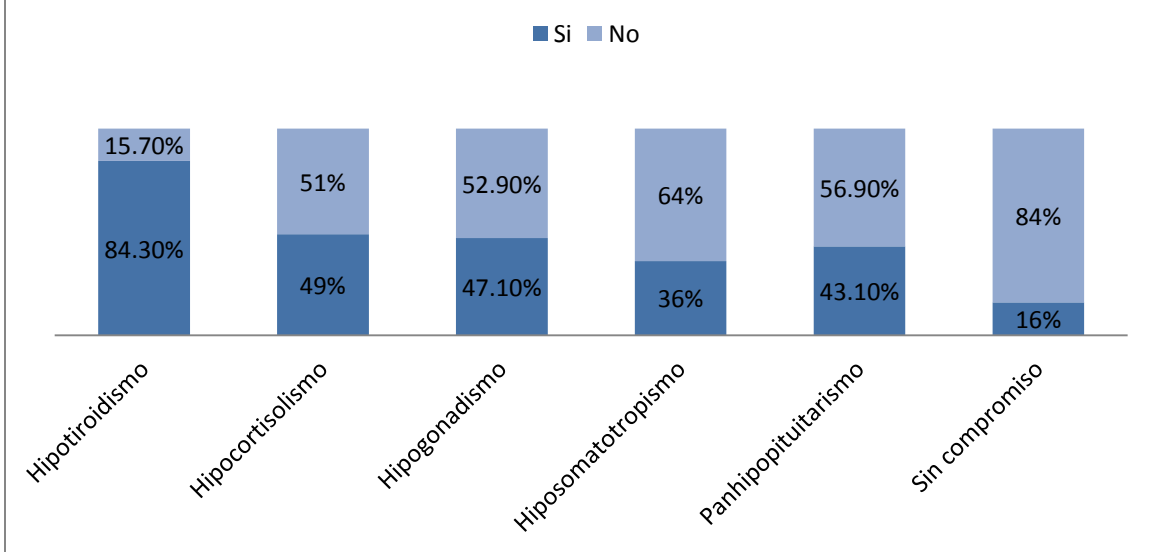
Gráfica 6: Complicaciones postquirúrgicas presentadas en pacientes con cirugía transesfenoidal de Hipofisis.



Previo al inicio de radioterapia ya sea Gamma Knife o Cyber Knife se tuvo un promedio de una cirugía 56.3% (27 casos), el 35.4% (17 casos) requirió dos cirugías y el 8.3% (4 casos) tres cirugías, antes de ser elegidos para radiocirugía.

Antes de iniciar la radiocirugía se tomaron estudios hormonales para determinar los ejes afectados, los resultados fueron los siguientes: 84.3% (43 casos) presentaron hipotiroidismo, 49% (25 casos) hipocortisolismo, 47.1% (24 casos) hipogonadismo, de dichos casos, se obtuvo que el 43.1% (22 casos) presento panhipopituitarismo, 36% (18 casos) hiposomatotropismo y solo 8 casos (16%) no tenía compromiso hormonal antes de la radiocirugía.

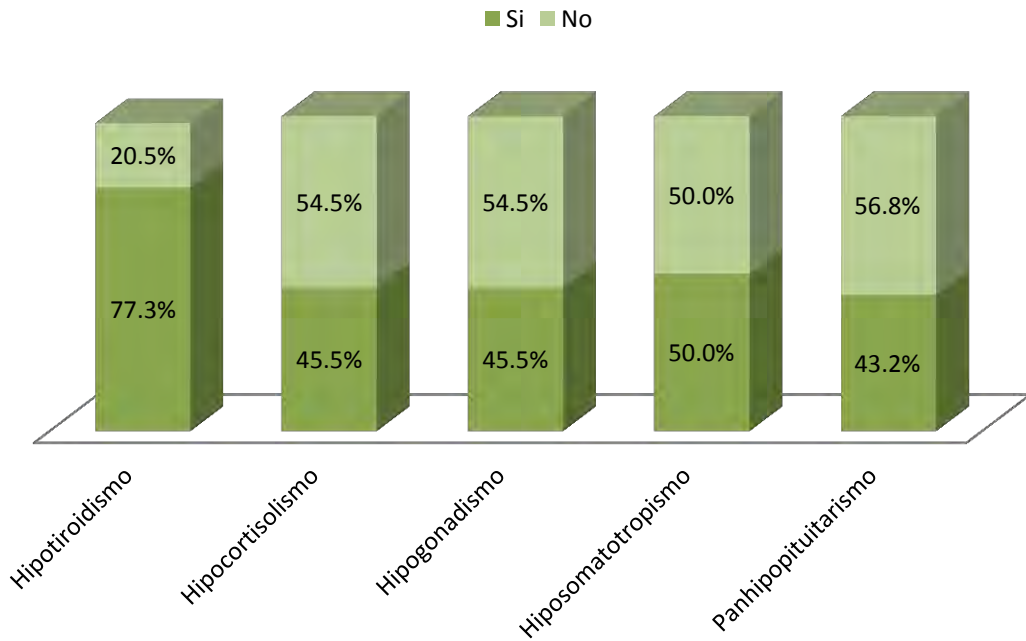
Gráfica 7: Compromiso Hormonal pre-radiocirugía en pacientes con tumores de Hipófisis.



El análisis posterior a un año de radiocirugía en cuanto a la conservación de los ejes hormonales y perfil metabólico fue el siguiente: 77.3% (34 casos) presentaron hipotiroidismo, solo el 20.5% (9 casos) permanecieron con el eje tirotróico sin alteraciones, el 45.5% (20 casos) presentaron hipocortisolismo, 45.5% (20 casos) con hipogonadotropismo, 43.2% (19 casos) con alteración de tres ejes hormonales (panhipopituitarismo), 50% (22 casos) con hiposomatotropismo.

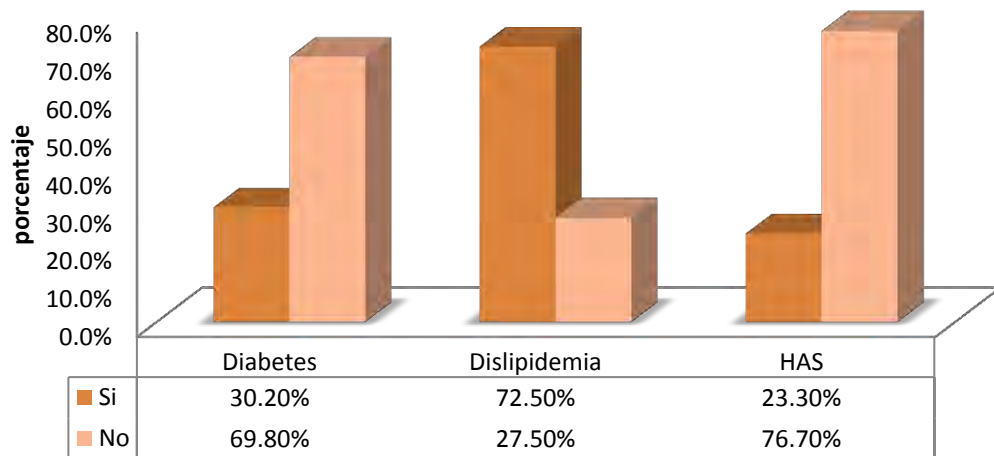
En cuanto al perfil metabólico, el 30.2% (13 casos) se reportaron con Diabetes Mellitus, el 72.5% (29 casos) con dislipidemia y el 23.3% (10 casos) con hipertensión arterial, todos estos en los doce meses siguientes a la aplicación de radiocirugía.

Gráfica 8: Compromiso Hormonal 12 meses posteriores a la aplicación de Radiocirugía.



PERFIL METABÓLICO

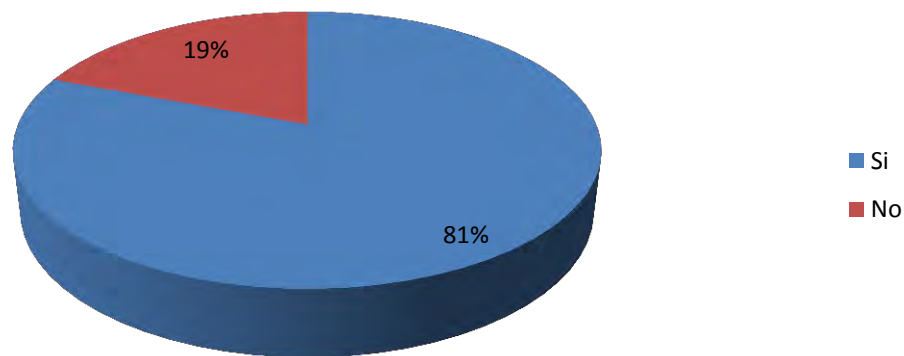
Gráfica 9: Compromiso metabólico 12 meses posteriores a Radiocirugía de Hipófisis.



Al comparar el volumen tumoral con la prueba t de student para grupos pareados relacionados, se obtuvo que la media de volumen inicial fue de 12014.22mm³, al compararlo con un volumen promedio de 3001.21mm³ un año posterior a la aplicación de radiocirugía, reduciendo 9013.00mm³, teniendo un valor inferior de 5233.06mm³ y un valor superior de 12792mm³, con una p<0.05, por lo que se encuentra significancia estadística en la disminución del tamaño tumoral con la aplicación de radiocirugía.

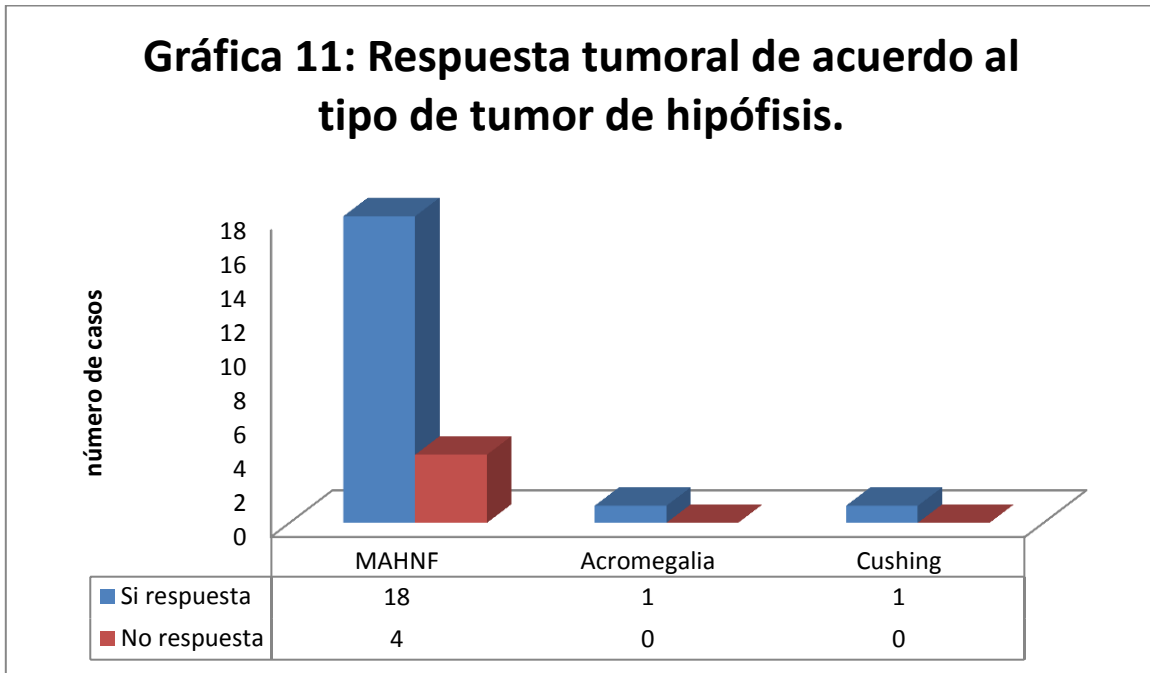
De acuerdo a la respuesta tumoral se obtuvo que 21 pacientes (80.8%) presentaron reducción del tamaño tumoral un año posterior a la realización de radiocirugía y 5 pacientes (19.2%) no mostraron respuesta adecuada, e incluso en uno de ellos se observó mayor crecimiento tumoral. De la muestra total obtenida, se descartaron 25 casos debido a que en el expediente radiológico no se encontró tomografía realizada o reportada para la fecha requerida de la evaluación.

Gráfica 10: Porcentaje de respuesta con reducción del tamaño tumoral 12 meses posteriores a Radiocirugía.



Al analizarlo por tipo de tumores, tenemos que 18 casos de MAHNF presentaron reducción volumétrica y 4 casos no tuvieron una buena respuesta, del

resto de tumores (acromegalia y Enfermedad de Cushing) se tiene un solo caso respectivamente y se evidencio reducción de tejido neoplásico.



De acuerdo a la afección de ejes hormonales comparándose registros previos a la realización de radiocirugía y un año posterior a la misma, se evidencio que 32 pacientes con hipotiroidismo previo al procedimiento, persistieron con la misma condición, mientras que 5 pacientes con hipotiroidismo pre radiocirugía, recuperaron la funcionalidad del eje tirotrópo al continuar el seguimiento doce meses posteriores al procedimiento de radiocirugía. 4 pacientes eutiroides no mostraron cambios y 3 pacientes eutiroides viraron a hipotiroidismo secundario a radiocirugía.

17 pacientes mostraron al inicio hipocortisolismo y continuaron de la misma forma al año de seguimiento posterior a radiocirugía, 19 pacientes no tuvieron afección de dicho eje al inicio de su padecimiento y mucho menos posterior a la RC, 3 pacientes mostraron afección secundaria a RC, previamente con una buena respuesta de eje corticotropo, y 5 pacientes al inicio del diagnóstico se

encontraban con afección del eje de cortisol y 12 meses posteriores a aplicación de radiocirugía, recuperaron la funcionalidad del mismo.

La afección del eje de gonadotrofinas se encontró en 17 pacientes en ambas mediciones, tanto preradiocirugía y sin mostrar cambios post radiocirugía. 20 pacientes no tuvieron involucro del mismo, 4 pacientes recuperaron la función hormonal 12 meses posteriores a la aplicación de radiocirugía, y 3 pacientes que previamente no habían tenido alteraciones, 1 años después de la RC, las mostraron.

En términos generales, de los 14 pacientes de los cuales se describe panhipopituitarismo inicial, continuaron sin cambios posteriores a RC, 4 pacientes con afección de más de tres ejes hormonales previo a radiocirugía, recuperaron la funcionalidad de alguno de ellos, sin cumplir criterios de panhipopituitarismo posterior a la radiocirugía y 5 pacientes sin panhipopituitarismo previo, al evaluarlos a los doce meses siguientes de la RC, tuvieron afección de más de tres ejes hormonales.

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

De acuerdo a los resultados que obtuvimos al realizar este trabajo de investigación no se obtuvo diferencia significativa en cuanto a la distribución de los tumores de hipófisis por sexo, ya que el 53% de los mismos se presentaron en hombres y el resto (47%) en mujeres, con una edad promedio de 44 años al momento del diagnóstico.

En relación a la literatura, pudimos igualmente obtener un porcentaje similar entre adenomas no funcionales y funcionales, con un 89.8% de casos de MAHNF, 8.2% de tumores secretores de GH y solo 2% de tumores asociados a enfermedad de Cushing. En relación al comportamiento clínico, es de esperarse y también ha sido reportado en la literatura, que los macroadenomas no funcionales son reportados como hallazgo radiológico más que sintomático, obteniendo que en el 83.7% fueron reportados como incidentalomas, solo el 6.1% de los pacientes que tenían MAHNF manifestaron alteraciones como cefalea, alteración de la agudeza visual o datos de cráneo hipertensivo. De los tumores de hipófisis funcionales, ninguno fue incidentaloma.

El 85% de los pacientes se enviaron a realización de Cyber Knife y 15.2% a Gamma Knife.

Obtuvimos que al momento de ser diagnosticados los pacientes con tumores de hipófisis, la manifestación más frecuente fue el déficit campamentico y esto se encontró muy en relación a la invasión subyacente del tumor hacia otras estructuras, y la mitad de los casos (45.1%) se asociaron con Hipertensión endocraneana, únicamente 4% presentaron parálisis ocular y el 11.8% se presentó como una urgencia quirúrgica con el diagnóstico de apoplejía hipofisaria.

Previo a la realización de radiocirugía se obtuvo que el eje con mayor afección en nuestros pacientes fue el tirotrópico, mostrando 84.3% de casos, seguido de hipocortisolismo en 49%, hipogonadismo en 47.1%, hiposomatotropismo en 36%, y de estos pacientes en un 43% mostraron afección a 3 o más ejes hormonales. Solo el 16% se presentó sin compromiso hormonal.

12 meses posteriores a la realización de radiocirugía (aplicación de Gamma knife o Cyber knife), no hubo reporte de pacientes con conservación de la función

hormonal, se encontró mayor prevalencia de hiposomatotropismo, con ligera disminución de la afección de las otras hormonas.

Encontramos significancia estadística ($p < 0.05$) al comparar la reducción tumoral de los adenomas de hipófisis no funcionales, al desglosar dicho análisis, obtuvimos que el 80.8% de los pacientes presentaron reducción del tamaño tumoral, que de acuerdo a la literatura los podemos clasificar como pacientes con “respuesta radiológica”, 19.2% no presentaron respuesta adecuada, clasificándose como pacientes con “estasis radiológica” e incluso uno de ellos mostrando mayor crecimiento tumoral.

Al analizar la respuesta por tipo de tumor hipofisario, se reportó respuesta radiológica en tumores secretores (Acromegalia y Cushing), aunque debemos tener en cuenta que solo un paciente de cada grupo fue incluido en nuestra muestra debido a la ausencia de datos en el expediente clínico. Y de los demás casos, siendo MAHNF, 18 pacientes tuvieron respuesta radiológica y 4 pacientes, estasis radiológica.

Comparándose con lo descrito en la literatura, obtuvimos una respuesta ligeramente menor, ya que se presenta en un 90% control tumoral, y en cuanto a la supervivencia libre de progresión tumoral al año, coincide con lo que nosotros reportamos (88-95%) al año de la radiocirugía.

Se obtuvo que de la afección a los ejes hormonales 5 pacientes recuperaron la función tirotrópica 12 meses posteriores a la aplicación de radiocirugía, 4 pacientes eutiroides permanecieron sin cambios, y 3 pacientes eutiroides viraron a hipotiroidismo secundario. En cuanto a la función del eje corticotrópico, 3 pacientes mostraron afección secundaria a la radiocirugía, y 5 pacientes con hipocortisolismo previo a radiocirugía, recuperaron la funcionalidad del mismo.

Del eje somatotrópico, 4 pacientes recuperaron la funcionalidad del mismo posterior a radiocirugía y 3 pacientes presentaron déficit hormonal 12 meses posteriores a la intervención quirúrgica.

Al evaluar la funcionalidad hormonal en conjunto; 4 pacientes con diagnóstico de panhipopituitarismo recuperaron la función de alguno de ellos 12 meses posteriores a la radiocirugía y tres pacientes mostraron mayor afección hormonal,

de forma que cumplieron la definición de panhipopituitarismo posterior a la radiocirugía.

Aun no se ha descrito el porcentaje de afección a ejes hormonales, debido al seguimiento corto de los pacientes en la mayoría de las series reportadas, igualmente, en nuestra serie de casos, el seguimiento únicamente se pudo realizar 12 meses posteriores a radiocirugía, con reporte de un ligero incremento en el deterioro de la función de ejes hormonales, mayormente el tirotrópico, sin embargo no se observó compromiso significativo, y solo una recuperación parcial del eje previamente mencionado.

De los tumores funcionales de hipófisis, únicamente pudimos incluir dos, uno productor de GH y otro productor de enfermedad de Cushing, no fue posible analizar la respuesta hormonal debido a que la muestra no es significativamente estadística. Únicamente se puede describir que de ambos, hubo respuesta radiológica al presentar reducción tumoral a los 12 meses posteriores a la radiocirugía. Con disminución de la GH e IGF-1 en el caso de acromegalia y con hipocortisolismo a los 12 meses posteriores a radiocirugía en el caso de enfermedad de Cushing.

Se ha propuesto que los objetivos de la radiocirugía son el control de crecimiento del tumor y/o la normalización de la secreción hormonal, el mantenimiento de la función pituitaria y la preservación de la función neurológica, especialmente agudeza visual.

En nuestro país este tipo de procedimiento se ha introducido recientemente, sin embargo aun sin tener una descripción sobre la respuesta hormonal y de volumen tumoral en los tumores de hipófisis, siendo de acuerdo a las series publicadas un procedimiento prometedor, por el tiempo de la aplicación de esta terapia quirúrgica, el inconveniente es que el seguimiento de los pacientes se obtuvo en su mayoría a los 12 meses posteriores, sin poder evaluar mayor tiempo de acción del tratamiento.

Al realizar nuestra recolección de datos, el principal problema que se presentó fue que el expediente clínico no se encuentra completo, tanto la descripción

imagenologica, que en algunos casos no fue posible recabar de forma electrónica, por el tiempo de realización del mismo y la solicitud de perfil hormonal, la cual no siempre es completa en el caso de tumores funcionales de hipófisis. Además de la pérdida de seguimiento por la consulta externa de algunos casos más, sin poder determinar el por qué (muerte, asistencia a la consulta externa, cambio de domicilio del paciente).

Se trata de una terapia prometedora a mediano y largo plazo para los pacientes que se presentan con tumores de hipófisis no candidatos a cirugía transesfenoidal o con múltiples recaídas, o que incluso presenten una ubicación anatómica muy relacionada con estructuras de sistema nervioso o vasculares inaccesibles para cirugía convencional y para el beneficio en cuanto a la funcionalidad postquirúrgica del paciente. Sin embargo aún requerimos continuar con el seguimiento de nuestra muestra de pacientes para el siguiente corte en el tiempo (3 años), tanto para la descripción de efectos benéficos de la radiocirugía como los efectos adversos de la misma.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente	Hipotiroid inicial	Hipocortisol inicial	Hipogonad inicial	Panhipo inicial	Hiposomato inicial	Sin compro inicial	Vol 1 año RT	Vol 3 años RT	Vol 5 años RT	Vol 8 años RT	Vol 10 años RT

Paciente	GH pre RT	GH 1 año posRT	GH 3 año posRT	GH 5 año posRT	GH 8 año posRT	GH 10 año posRT	IGF1 1año posRT	IGF1 3años posRT	IGF1 5años posRT	IGF1 8años posRT	IGF1 10 años posRT

Paciente	Hipotiroid preRT	Hipotiroid 1 año postRT	Hipotiroid 3 años postRT	Hipotiroid 5 años postRT	Hipotiroid 8 años postRT	Hipotiroid 10 años postRT	Hipocort preRT	Hipocort 1 año postRT	Hipocort 3 años postRT	Hipocort 5 años postRT	Hipocort 8 años postRT

Paciente	Hipocort 10 años postRT	Hipogonadis preRT	Hipogonad 1año postRT	Hipogonad 3 años postRT	Hipogonad 5 años postRT	Hipogonad 8 años postRT	Hipogonad 10 años postRT	Panhipo preRT	Panhipo 1 año postRT	Panhipo 3 años postRT	Panhipo 5 años postRT

Paciente	Panhipo 8 años postRT	Panhipo 10 años postRT	Hiposomat preRT	Hiposomat 1 año postRT	Hiposomat 5 años postRT	Hiposomat 8 años postRT	Hiposomat 10 años postRT

BIBLIOGRAFIA:

- (1). Kopczak A, Renner U, Stalla GK. Advances in understanding pituitary tumors. <http://f1000.com/prime/reports/m/6/5>.
- (2). Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE: The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004, 101:613-9.
- (3). Scheithauer BW, Laws ER, Kovacs K, Horvath E, Randall RV, Carney JA: Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type I syndrome. *Semin Diagn Pathol* 1987, 4:205-11.
- (4). Prevedello DM, Pouratian N, Sherman J, Jane JA Jr, Vance ML, Lopes MB & Laws ER Jr. Management of Cushing's disease: outcome in patients with microadenoma detected on pituitary magnetic resonance imaging. *Journal of Neurosurgery* 2008 109 751–759.
- (5). Castinetti F, Morange I, Dubois N, Albarel F, Conte-Devolx B, Dufour H & Brue T. Does first-line surgery still have its place in the treatment of acromegaly? *Annales d' Endocrinologie* 2009 70 107–112.
- (6). Gittoes NJ, Bates AS, TseW, Bullivant B, Sheppard MC, Clayton RN & Stewart PM. Radiotherapy for non-functioning pituitary tumours. *Clinical Endocrinology* 1998 48 331–337.
- (9). Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, Foote RL, Abboud CF: Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization. *J Neurosurg* 2002, 97:525-530.
- (10). Castro DG, Cecilio SAJ, Canteras MM. "Radiosurgery for pituitary adenomas: evaluation of its efficacy and safety". *Radiation Oncology* 2010, 5:109.
- (11). Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, Jane JA Jr, Laws ER, Kondziolka D: Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *J Neurosurg* 2005, 102:678-691.
- (12). Swords M, Monson JP, Besser GM, et al. Gamma knife radiosurgery: a safe and effective salvage treatment for pituitary tumours not controlled despite

conventional radiotherapy. *European Society of Endocrinology* (2009). 161; 819-828

(13). Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, Zee CS, Apuzzo ML: Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenoma: early results. *Neurosurgery* 2003,53:51-59.

(14). Chai Hong Rim, Dae Sik Yang, Young Je Park, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term outcome and complications. *Radiation Oncology Journal* (2011);29(3): 156-163.

(15). Swords M, Monson JP, Besser GM, et al. Gamma knife radiosurgery: a safe and effective salvage treatment for pituitary tumours not controlled despite conventional radiotherapy. *European Society of Endocrinology* (2009). 161; 819-828

(16). Prasad D: Clinical results of conformal radiotherapy and radiosurgery for pituitary adenoma. *Neurosurg Clin N Am* 2006, 17:129-141.

(17). Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Holmes-Sellors PJ, Nussey S, Uttley D: The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993, 38:571-578.

(18). Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res* 2010;174:865-9.

(19). Ono Y, Maehara F. Complication of irradiation in brain tumors. *Gan No Rinsho* 1989;35:1347-53.

(20). Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G: Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004, 25:102-152.

(21). Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Santoro A, Tamburrano G, Cantore G: Evolving criteria for post-operative biochemical remission of acromegaly: can we achieve a definitive cure? An audit of surgical results on a large series and a review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2003, 10:611-619.

(22). K. Kajiwara et al. Stereotactic Radiosurgery/Radiotherapy for Pituitary Adenomas: A review of recent Literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50, 749-755, 2010.

- (23). Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Santoro A, Affricano C, Cantore G, Tamburrano G, Cassone R: Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2001, 55:307-313.
- (24). Losa M, Gioia L, Picozzi P, Franzin A, Valle M, Giovanelli M, Mortini P: The role of stereotactic radiotherapy in patients with growth hormone secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:2546-2552.
- (25) Catinetti F, Nagai M, Dufour H, et al. "Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease" *European Journal of Endocrinology* (2007) 156 91–98.
- (26). Thoren M, Hoybye C, Grenback E, Degerblad M, Rahn T, Hulting AL: The role of gamma knife radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2001,54:197-203.
- (29). Petit JH, Biller BM, Coen JJ, Swearingen B, Ancukiewicz M, Bussiere M, Chapman P, Klibanski A, Loeffler JS: Proton stereotactic radiosurgery in management of persistent acromegaly. *Endocr Pract* 2007, 13:726-734.
- (30). Leenstra JL, Tanaka S, Kline RW, Brown PD, Link MJ, Nippoldt TB, *et al.* Factors associated with endocrine deficits after stereotactic radiosurgery of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2010;67:27-32; discussion 32-3.
- (31). C. G. Patil, D. M. Prevedello, S. P. Lad et al., "Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 93, no. 2, pp. 358–362, 2008.
- (32) G. Zada, D. F. Kelly, P. Cohan, C. Wang, and R. Swerdloff, "Endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas and other sellar lesions: an assessment of efficacy, safety, and patient impressions," *Journal of Neurosurgery*, vol. 98, no. 2, pp. 350–358, 2003.
- (33). Zada G. Diagnosis and Multimodality Management of Cushing's Disease: A Practical Review. *International Journal of Endocrinology*. Vol 2013, 7 pages. 2013.

- (34). Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER Jr, Steiner L, Vance ML: Gamma knife radiosurgery for acromegaly: outcomes after failed transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* 2008, 62:1262-1269.
- (35). Jezková J, Marek J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, Lisák R, Vymazal J, Pecen L: Gamma knife radiosurgery for acromegaly—long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, 64:588-595.
- (36). Vik-Mo EO, Oksnes M, Pedersen PH, Wentzel-Larsen T, Rødahl E, Thorsen F, Schreiner T, Aanderud S, Lund-Johansen M: Gamma knife stereotactic radiosurgery for acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2007, 157:255-263.
- (37). Castinetti F, Taieb D, Kuhn JM, Chanson P, Tamura M, Jaquet P, Conte-Devolx B, Régis J, Dufour H, Brue T: Outcome of gamma knife radiosurgery in 82 patients with acromegaly: correlation with initial hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:4483-4488.
- (38). M. J. Banasiak and A. R. Malek, "Nelson syndrome: comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and management," *Neurosurgical Focus*, vol. 23, no. 3, p. E13, 2007.
- (39) A. Gil-Cárdenas, M. F. Herrera, A. D'íaz-Polanco, J. M. Rios, and J. P. Pantoja, "Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease," *Surgery*, vol. 141, no. 2, pp. 147–152, 2007.
- (40). A. Gil-Cárdenas, M. F. Herrera, A. D'íaz-Polanco, J. M. Rios, and J. P. Pantoja, "Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease," *Surgery*, vol. 141, no. 2, pp. 147–152, 2007.
- (41). P. A. Kelly, G. Samandouras, A. B. Grossman, F. Afshar, G. M. Besser, and P. J. Jenkins, "Neurosurgical treatment of Nelson's syndrome," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 87, no. 12, pp. 5465–5469, 2002.
- (42). Asa SL, Ezzat S: The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev Pathol* 2009, 4:97-126.
- (43). Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JAH: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96:273-88.

- (44). Brochier S, Galland F, Kujas M, Parker F, Gaillard S, Raftopoulos C, *et al.* Factors predicting relapse of nonfunctioning pituitary macroadenomas after neurosurgery: A study of 142 patients. *Eur J Endocrinol* 2010;163:193-200.
- (45). Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JH, Neelis KJ, Schroijen MA, *et al.* Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1796-801.
- (46). Jane JA Jr, Laws ER Jr. The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3,093 patients. *J Am Coll Surg* 2001;193:651-9.
- (47). Marek J, Jezkova J, Hana V, Krsek M, Bandurova L, Pecen L, *et al.* Is it possible to avoid hypopituitarism after irradiation of pituitary adenomas by the Leksell gamma knife? *Eur J Endocrinol* 2011;164:169-78.
- (48). Park P, Chandler WF, Barkan AL, Orrego JJ, Cowan JA, Griffith KA, *et al.* The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 2004;55:100-6; discussion 106-7.
- (49). Turner HE, Stratton IM, Byrne JV, Adams CB, Wass JA. Audit of selected patients with nonfunctioning pituitary adenomas treated without irradiation - A follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:281-4.
- (50). Van den Bergh AC, van den Berg G, Schoorl MA, Sluiter WJ, van der Vliet AM, Hoving EW, *et al.* Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: Beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:863-9.
- (51). Losa M, Valle M, Mortini P, Franzin A, da Passano CF, Cenzato M, *et al.* Gamma knife surgery for treatment of residual nonfunctioning pituitary adenomas after surgical debulking. *J Neurosurg* 2004;100:438-44.