

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA**

TESIS

**ESTUDIO COMPARATIVO DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA
CONVENCIONAL FRACCIONADA Y ESTEREOTÁCTICA EN PACIENTES
POSTOPERADOS CON ACROMEGALIA PARA EVALUAR REMISIÓN Y
COMPLICACIONES A LARGO PLAZO**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:
DR. JUAN RAMÓN MADRIGAL SANROMÁN

ASESOR:
**DRA. LISNDEY ALAMILLA LUGO
DR ANDRÉS MUÑOZ SOLÍS
DRA. MARISELA JIMÉNEZ SÁNCHEZ
DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES TAPIA GONZÁLEZ**

CDMX

2020



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Andrés Muñoz Solís
Titular del curso de especialización en Endocrinología

Dra. Lisndey Alamilla Lugo
Asesor de Tesis

Dr. Juan Ramón Madrigal Sanromán
**Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología del
Centro Médico Nacional La Raza**

R-2019-3501-106

INDICE

1. RESUMEN	4
2. SUMMARY	5
3. INTRODUCCIÓN	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS	11
5. RESULTADOS	12
6. DISCUSIÓN	13
7. CONCLUSIONES	14
8. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS	15
9. ANEXOS	19

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Acromegalia es una enfermedad causada por una producción excesiva de hormona de crecimiento asociada a alta morbilidad, en literatura internacional la radioterapia (RT) está inidicada como tercer linea de tratamiento, sin embargo, aún se desconocen los efectos terapeuticos a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS: El diseño del estudio fue observacional, retrospectivo, comparativo, longitudinal y descriptivo. Se incluyeron pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN La Raza, con diagnóstico de Acromegalia, postoperados y sometidos a RT convencional fraccionada o RT estereotáctica, el objetivo primario fue evaluar la remisión entre estas dos intervenciones a 3, 5 y 5 a 10 años después del tratamiento, además de identificar las complicaciones. Se realizó estadística descriptiva y frecuencias simples, se utilizó Chi² para comparar ambos grupos.

RESULTADOS: Se incluyeron 43 pacientes: 27 mujeres (62.8%), con una media de 56 años (\pm 12.3). El 93% sometidos a cirugía transesfenoidal, 7% transcraneal, de los cuales 22 recibieron RT convencional, y 21 RT estereotáctica. Se obtuvo remisión absoluta en el 51.1% de los pacientes, con discordancia en 18, siendo mayor la remisión en RT convencional en el periodo a 5 – 10 años post exposición (36.4%, $p=0.037$). Las complicaciones encontradas fueron hipocortisolismo (11.6%) hipotiroidismo (32.6%) y evento vascular cerebral (14.6%), sin encontrar diferencia entre los grupos.

CONCLUSIONES: La radioterapia en ambas modalidades se asoció a remisión bioquímica de la enfermedad a largo plazo, sin presentar diferencia significativa entre las complicaciones.

PALABRAS CLAVE: Acromegalia, radioterapia, remisión, efectos secundarios.

2. SUMMARY

INTRODUCTION: Acromegaly is a disease caused by an excessive production of growth hormone associated with high morbidity, in international literature radiotherapy (RT) is indicated as a third line of treatment, however, the long-term therapeutic effects are still unknown.

MATERIAL AND METHODS: The study design was observational, retrospective, comparative, longitudinal and descriptive. Patients were included in the Endocrinology service of the CMN La Raza Specialty Hospital, with a diagnosis of Acromegaly, postoperated and undergoing conventional fractional RT or stereotactic RT, the primary objective was to evaluate the remission between these two interventions at 3, 5 and 5 to 10 years after treatment, in addition to identifying complications. Descriptive statistics and simple frequencies were performed, Chi2 was used to compare both groups.

RESULTS: 43 patients were included: 27 women (62.8%), with an average of 56 years (± 12.3). 93% underwent transsphenoidal surgery, 7% transcranial surgery, of which 22 received conventional RT, and 21 stereotactic RT. Absolute remission was obtained in 51.1% of the patients, with disagreement in 18, with remission in conventional RT being greater in the period at 5 - 10 years post exposure (36.4%, $p = 0.037$). The complications found were hypocortisolism (11.6%) hypothyroidism (32.6%) and cerebral vascular event (14.6%), without finding a difference in both groups.

CONCLUSIONS: Radiation therapy in both modalities was associated with long term biochemical remission of the disease, without presenting a significant difference between complications.

KEY WORDS: Acromegaly, radiotherapy, remission, side effects.

3. INTRODUCCIÓN

La Acromegalia es una enfermedad rara, lentamente progresiva causada por una producción crónica excesiva de hormona de crecimiento (GH), la cual está asociada a una significativa morbilidad y un aumento en la mortalidad (1,2). Avances recientes en el diagnóstico y tratamiento de acromegalia han cambiado la epidemiología de la enfermedad, sin embargo, estos avances aún no se encuentran al alcance de toda la población ya que dependen de la disponibilidad del recurso humano y económico de cada país. (2, 3, 4). La epidemiología de la Acromegalia deriva de registros nacionales, o de reporte de centros con experiencia en la enfermedad y la mayoría de estos registros publicados se han desarrollado en países europeos (5). En México existe el Registro Mexicano de Acromegalia (MAR), creado en el 2009 por la Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición, cuyo propósito fue presentar un reporte actualizado de la epidemiología de Acromegalia que incluye una evaluación demográfica, clínica, bioquímica e imagenológica, además de información sobre las diferentes intervenciones terapéuticas utilizadas en la enfermedad. A partir de 1990, un total de 2057 pacientes (59% mujeres, 41% hombres) fueron diagnosticados con Acromegalia, con una prevalencia estimada de 18 casos por 1 millón de habitantes, de los cuales la mayoría son atendidos en hospitales de tercer nivel. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con Acromegalia son tratados en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en donde se brinda un manejo integral que incluye neurocirugía pituitaria, radioterapia (RT) y medicamentos de alto costo como análogos de somatostatina (SSA) (6). Los pacientes con Acromegalia, presentan características de sobrecrecimiento acral y en tejidos blandos (particularmente en cara y manos), artrialgias, crecimiento mandibular, apnea obstructiva, cefalea, hipertensión arterial, además de alteración en campo visual y parálisis de nervios craneales secundarias al efecto de masa tumoral (7). Alteraciones metabólicas, tales como resistencia a la insulina, incrementan el riesgo de padecer diabetes mellitus y elevan riesgo cardiovascular (1). El diagnóstico estándar de oro de Acromegalia se basa en la medición de un valor de IGF-1 basal elevado con ensayos ultrasensibles, y hormona de crecimiento (GH)

posterior a una carga oral de 75 gr de glucosa cada 30 minutos durante 2 horas, la GH debe suprimirse a un valor menor de 1 ng/dL a las 2 horas. El valor plasmático de IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1 sintetizado principalmente en el hígado y regulado por GH), mantiene concentraciones estables durante el día y tiene buena correlación con los niveles de GH. La medición de IGF-1 en plasma es el principal estudio bioquímico indicado en todos los pacientes con sospecha de Acromegalia activa, asociándose con niveles plasmáticos elevados en comparación con personas sin enfermedad basado en los rangos de referencia de edad y género en respecto al grupo etario (7,8,9). Una vez que se ha hecho el diagnóstico bioquímico, es necesario documentar por imagen el adenoma hipofisario responsable (causa más común de Acromegalia), su apariencia y el involucro de estructuras paraselares, utilizando resonancia magnética (RM) contrastada, o en caso de que esté contraindicada, o no disponible, una tomografía computada (8,9). Al momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes con Acromegalia presentan macroadenoma (74% en el registro nacional mexicano), y en algunos casos con extensión extraselar. En la RM, el tumor usualmente aparece hipointenso en T1 con un descenso en el realce en comparación con el tejido adyacente, y la hiperintensidad en T2 usualmente se correlaciona con tumores más agresivos (6, 8, 9, 10). Se requiere realizar estudios adicionales para evaluar el campo visual y se debe evaluar la función hipofisaria para sustituir cualquier deficiencia hormonal. Además, se deben descartar comorbilidades asociadas más frecuentes incluyendo evaluación cardiovascular. (8,9). El tratamiento tiene como objetivo reducir o controlar el crecimiento tumoral, inhibir la secreción de GH y normalizar las concentraciones de IGF-1 de acuerdo a rango de referencia para edad y sexo, además de tratar de conservar la función hipofisaria normal para disminuir la morbimortalidad. Los principales factores de comorbilidad son: GH basal mayor a 2.5 ng/mL, IGF-1 elevada, la edad del paciente, tiempo de duración de la enfermedad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus asociada y cardiopatía (11). El objetivo terapéutico ó remisión de enfermedad, ya sea postquirúrgico, farmacológico o post radioterapia, se logra cuando la GH basal se encuentra menor a 1 ng/mL o con una concentración de

GH nadir posterior a la curva de tolerancia oral a la glucosa 0.4 ng/mL, además de valores de IGF-1 dentro de rangos para la edad y sexo (8,9,12). El tratamiento de elección de primera línea es la resección del adenoma con abordaje transesfenoidal especialmente en aquellos pacientes con tumores potencialmente resecables o alteración visual, seguido de radioterapia y tratamiento médico. El abordaje quirúrgico contribuye a la normalización de IGF-1 en pacientes con microadenomas intraselares en 75-95% de los casos y en pacientes con macroadenomas no invasivos en 40-68% de los casos, sin embargo en el 40-60% de los macroadenomas, la cirugía no es suficiente para el control de la enfermedad, por lo que el uso de análogos de somatostatina y radioterapia incrementan la proporción de pacientes en niveles adecuados de GH e IGF-1 (8,9,12,13). La recurrencia a largo plazo alcanzada generalmente es baja (0.4 – 1.1%), pero en algunas series alcanza el 10% a los 15 años, reflejando el crecimiento lento de remanentes no resecados (9). El tratamiento médico con análogos de somatostatina, usualmente es iniciado cuando hay enfermedad persistente posterior a la cirugía, y en algunos casos, puede ser iniciado como primera línea de tratamiento (14). Los análogos de somatostatina actúan en los receptores SS (SSR) en la hipófisis, y tienen efectos antisecretores y antiproliferativos (15). Una minoría significativa de pacientes no alcanzan remisión bioquímica aún con tratamiento con análogos de somatostatina. La variabilidad en la expresión de receptores de somatostatina, pudiera explicar la respuesta parcial a los análogos con receptores SSR2 (receptores de somatostatina tipo 2), en estos casos la iniciación de Pegvisomant o Cabergolina está recomendada (16, 17). El tratamiento a largo plazo con cabergolina, ha resultado seguro normalizando IGF1 hasta en un 36% (18).

Los beneficios de la Radioterapia, como tercera línea de tratamiento, tales como, reducción tumoral y descenso en secreción hormonal, deben ser valorados en contra de los efectos a largo plazo y el alto riesgo de eventos adversos, especialmente disfunción pituitaria. La radioterapia se ha reservado para pacientes con enfermedad persistente a pesar de la cirugía y/o tratamiento médico, o si el tratamiento médico no ha sido tolerado o no se encuentra disponible (8). La

radioterapia convencional fraccionada, con dosis promedio de 45-50 Gy, se asocia a una lenta aparición de efectos (5-15 años de máximo beneficio), y eventualmente el control tumoral se alcanza en un 95%, y la respuesta bioquímica reportada en series de seguimiento a largo plazo (más de 10 años) ha sido adecuada: 60-77% (19, 20), sin embargo se han reportado altas tasas de desarrollo de hipopituitarismo, con seguimiento de algunas series de hasta 10 años (20).

Nuevas técnicas de radioterapia con técnicas esterotácticas como radiocirugía esterotáctica en monodosis, y radioterapia esterotáctica fraccionada, han demostrado adecuada eficacia, y menor frecuencia de efectos secundarios debido a radiación más localizada (21), la radiocirugía esterotáctica en monodosis puede ser administrada por gamma-knife (acelerador lineal por unidad de cobalto). Las tasas bioquímicas y de respuesta tumoral pueden ser muy variables en ambas, según los reportes van de 17-82% y 37-100% respectivamente, como se reportó en el análisis crítico de Stapleton y colaboradores (22). Jezkova y colaboradores reportaron que la radioterapia con gamma-knife induce remisión tumoral en 60-75% de los casos a los 5-6 años, Lee y colaboradores también demostraron que el porcentaje aumenta lentamente al 82% a los 8 años (23,24). La prevalencia de hipopituitarismo con técnicas esterotácticas es considerablemente baja, sin embargo, en series reportadas, se observó hipopituitarismo en casi la mitad de los pacientes durante el seguimiento a largo plazo (25). Attanasio y colaboradores, demostraron que cohortes de pacientes tratados con métodos esterotácticos, se alcanzaron tasas variables de hipopituitarismo, cerca del 10% a 3.8 años y 31% a los 8 años, y 12- 20% en la mayoría de las series, especialmente con masas tumorales grandes. (26, 27, 28) Debido a la posibilidad de hipopituitarismo tardío, se debe hacer seguimiento bioquímico a largo plazo posterior a la radioterapia. Además del hipopituitarismo, se pueden presentar otras complicaciones asociadas a radioterapia, tales como, tumores cerebrales secundarios que se han descrito posterior a la exposición, de 2 a 30 años, en 2.4% de los casos (21). Brada y colaboradores, demostraron que la prevalencia de eventos cerebrovasculares se incrementa con el tiempo de exposición: 4% a 5 años, 11% a 10 años, 21% a 20

años (29). Otras complicaciones raras reportadas son déficits en pares craneales, cefalea, necrosis por radiación, estenosis de arteria carótida y neuralgia del trigémino. A la fecha, si la radioterapia está indicada, se deben usar métodos esterotáticos, a menos que el remanente tumoral sea muy grande o se encuentre cerca del sistema óptico (8). Factores pronósticos favorables para remisión post radioterapia incluyen margen alto de radiación, dosis máxima de radiación, y niveles iniciales bajos de IGF1 (24).

La eficacia clínica de la radioterapia se evalúa mediante la supervivencia global y libre de progresión, el tamaño tumoral y la calidad de vida, en adenomas funcionantes también se evalúa la disminución hormonal. La radioterapia convencional fraccionada generalmente se administra en dosis de 1.8 cGy con una dosis acumulada de 40 a 50 cGy, pero la respuesta máxima se logra 10-15 años después de su administración (30, 31). La sobrevida libre de progresión llega a ser del 80% al 90% a los 10 años y del 75% al 90% a los 20 años. Para la acromegalia, la radioterapia en general logra la normalización de niveles de GH/IGF1 en el 30-50% de los pacientes a los 5 a 10 años, y en el 75% de los pacientes a los 15 años después del tratamiento en los estudios publicados en el año 2000 (32). El tiempo para lograr una reducción del 50% en niveles de GH, es de alrededor de 2 años, posteriormente se normaliza. La radioterapia gamma-knife alcanza tasa de remisión a 5 años de 29-60%. En un estudio unicéntrico de 20 pacientes con una mediana de seguimiento de 26 meses, se documentó normalización de niveles de GH en un 70% y control local del tumor en el 100% de los pacientes (33, 27, 34).

La Acromegalia es una enfermedad lentamente progresiva causada por una producción crónica excesiva de hormona de crecimiento (GH), la cual está asociada a una significativa morbilidad y un aumento en la mortalidad. El tratamiento quirúrgico tiene como objetivo reducir o controlar el crecimiento tumoral, inhibir la secreción de GH y normalizar las concentraciones de IGF-1 de acuerdo a rango de referencia para edad y sexo, sin embargo, gran parte de los pacientes persisten activos bioquímicamente a pesar del tratamiento

farmacológico con análogos de somatostatina y/o agonista dopaminérgico. Es aquí donde la radioterapia, ya sea en modalidad convencional fraccionada ó estereotáctica, es una alternativa accesible y segura para control de la enfermedad a 5 y 10 años posteriores, aunque se han reportado complicaciones asociadas a la misma como hipopituitarismo, eventos vasculares cerebrales, neoplasias cerebrales, entre otras. Aún hay pocos reportes sobre el desenlace de la radioterapia convencional fraccionada y estereotáctica a la fecha, por lo que es importante comparar la remisión de la enfermedad a 5 y 10 años, entre ambas modalidades de radioterapia, así como evaluar las complicaciones asociadas de las mismas.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, comparativo y descriptivo (cohorte retrospectiva), realizado en el departamento clínico de Endocrinología de la Unidad médica de alta especialidad, Hospital de especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional (CMN) La Raza en la ciudad de México. El objetivo fue determinar y comparar la frecuencia de remisión entre radioterapia (RT) convencional fraccionada y RT estereotáctica en un periodo entre 3, 5 y 5 a 10 años post exposición en paciente postoperados con Acromegalia, además de comprar la frecuencia de complicaciones asociadas. La población de estudio seleccionada incluyó a pacientes vigentes en el servicio de Endocrinología CMN La Raza, mayores de 18 años, con diagnóstico de Acromegalia, postoperados y sometidos a RT convencional fraccionada o RT estereotáctica, con seguimiento a 3, 5 y 5-10 años en el periodo 2008 a 2018. No se incluyeron en nuestro estudio pacientes cuyo expediente clínico estuviera incompleto y con pérdida de seguimiento al tiempo requerido.

Se revisaron expedientes, se obtuvieron datos sobre inicio, tipo y dosis de radioterapia, se registraron niveles hormonales previo al tratamiento con RT, a los 5 y 5-10 años. Adicionalmente se realizó registro de la presencia de complicaciones asociadas (enfermedad cerebrovascular, neoplasias cerebrales, deficiencias hormonales) el mismo periodo de evaluación.

Los datos fueron recabados en el programa Microsoft Excel 2009, posteriormente se realizó el análisis estadístico en el paquete estadístico informático SPSS (Programa de paquete estadístico para Ciencias Sociales, 24 Inc. Chicago, IL).

Se obtuvo estadística descriptiva con medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas, y frecuencias simples (porcentajes) para variables cualitativas. Para comparar la frecuencia de remisión y complicaciones asociadas de los sujetos sometidos a radioterapia convencional y estereotáctica se utilizó χ^2 y se tomó un valor de $p < 0.05$ para significancia estadística.

5. RESULTADOS

Se realizó una revisión de 192 expedientes correspondientes a pacientes con diagnóstico de Acromegalia, de los cuales 51 fueron postoperados y tratados con radioterapia (RT), de estos 8 fueron excluidos por no contar con expediente completo, obteniendo finalmente una población total de 43 pacientes, 22 para RT convencional y 21 para RT estereotáctica.

Del total ($n=43$) de pacientes que incluimos en el estudio, 27 fueron mujeres (62.8%) y 16 hombres (37.2%) con una edad promedio de 56 (± 12.3) años. El 93% ($n=40$) fueron sometidos a cirugía transesfenoidal, 7% ($n=3$) sometidos a cirugía transcraneal, de los cuales 22 pacientes fueron sometidos a RT convencional, y 21 a RT estereotáctica. La dosis promedio de RT fue de 22.9 grays para el grupo de RT estereotáctica y 54 grays para RT convencional. Se utilizó manejo farmacológico post exposición a RT para control de enfermedad en 48.8% ($n=21$) para cabergolina y 30.2% ($n=13$) para análogos de somatostatina, representando el 57.1% ($n=12$) para cabergolina y 19% ($n=4$) para análogos de somatostatina en el grupo de RT estereotáctica, y el 40.9% ($n=9$) para cabergolina y 40.9% ($n=9$) para análogos de somatostatina en el grupo de RT convencional. La frecuencia de promedio de niveles hormonales pre RT fueron: hormona de crecimiento (GH) de 6.86 ng/mL (4.32 – 15.7 ng/mL) y concentraciones de IGF-1 (somatomedina C) de 671 ng/mL (409 -952 ng/mL), correspondiente a descontrol bioquímico para ambos grupos. (Tabla 1).

Se obtuvo una remisión absoluta en ambos grupos en el 51.1% de los pacientes (n=11), con discordancia en 18 pacientes post exposición, siendo mayor la remisión en RT terapia convencional en el periodo a 5 – 10 años (36.4%, p=0.037). La frecuencia de remisión fue mayor a los 5 años para RT estereotáctica en un 23.8%, contra 4.5% en el grupo de RT convencional, sin embargo la frecuencia de remisión en el periodo a 5-10 años fue de 36.4% en el grupo de RT convencional contra 4.8% en el grupo de RT estereotáctica (Gráfica 1). La frecuencia de discordancia a 5 años fue mayor para el grupo de RT convencional (90.9%), observando reducción en el periodo a 5-10 años (40.9%), sin embargo, la frecuencia de discordancia fue mayor para RT estereotáctica a 5-10 años (66.7%) (Gráfica 2). La frecuencia total de complicaciones post RT encontradas fueron: hipocortisolismo en 11.6% (n=5), hipotiroidismo en 32.6% (n=14), hipopituitarismo en 27.9% (n= 12), además de eventos vasculares cerebrales en 14.6% (n=6). La frecuencia de complicaciones para RT estereotáctica fue de 4.8% (n=1) para hipocortisolismo, 28.6% (n=6) para hipotiroidismo, y 9.5% (n=2) para eventos vasculares cerebrales; la frecuencia de complicaciones para el grupo de RT convencional fue de 18.2% (n=4) para hipocortisolismo, 36.4% (n=8) para hipotiroidismo, y 18.2% (n=4) para eventos vasculares cerebrales. En ambos grupos no se encontró diferencia significativa (Tabla 2); cabe mencionar que no se encontró incidencia en aparición de neoplasias cerebrales.

6. DISCUSION

La acromegalia es una enfermedad poco frecuente, con prevalencia de 40 a 125 casos por millón, asociada a morbimortalidad elevada a causa de enfermedad cardiovascular, cerebro vascular y respiratoria. El tratamiento de primera línea es quirúrgico, sin embargo, al no cumplir con criterios de remisión de enfermedad, el siguiente paso es el tratamiento farmacológico, el cual no siempre es costo efectivo, por lo que, en caso de persistencia de enfermedad, intolerancia al tratamiento médico o al no poder prolongar éste último de por vida, la radioterapia es la tercera línea de tratamiento, ya sea convencional fraccionada o esterotáctica,

siendo una modalidad de tratamiento costo efectiva que permite el control bioquímico en más del 50% de los pacientes en 5 a 10 años de su administración. Es importante señalar, que este es el primer estudio realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Centro Médico Nacional “La Raza”, en donde gran parte de la población con diagnóstico de Acromegalia es atendida, reportando desenlaces del efecto de la radioterapia en cuanto a remisión y complicaciones asociadas. En la literatura mundial, aún hay pocos datos sobre los desenlaces post RT; a diferencia de Biermasz en el 2000, nosotros obtuvimos mayor tasa de remisión con RT convencional, sin embargo, los resultados fueron similares a 10 años pos RT como lo reportó Minniti en el 2005. Wilson en el 2013 obtuvo menor remisión a 10 años con RT estereotáctica a pesar de tomar valores de GH <2.5 ng/mL, a comparación de nosotros que fuimos más estrictos, tomando GH <1 ng/mL. Encontramos diferencia significativa en remisión post RT, en el periodo a 5-10 años, en la modalidad de RT convencional demostrando su alta efectividad, sin embargo, la remisión absoluta fue similar en ambas modalidades de RT. Llama la atención la discordancia en el grupo de RT estereotáctica a los 5-10 años, ya sea por incremento en GH o IGF-1, siendo menor para RT convencional, lo cual pudiera deberse al efecto latente de la RT descrito hasta por más de 10 años, representando una oportunidad para mantener en vigilancia a esta población. Por otro lado, la frecuencia de complicaciones reportadas fue muy similar a lo que se ha reportado en la literatura y estudios previos, sin ser estadísticamente significativo, sin embargo sugerimos continuar seguimiento a mayor plazo para valorar efectos por más de 10 años.

7. CONCLUSIONES

La radioterapia (RT) en ambas modalidades se asoció a remisión bioquímica de la enfermedad a largo plazo.

La frecuencia de remisión a los 5 a 10 años fue mayor en el grupo de RT convencional (36.4%) contra RT estereotáctica (4.8%).

Se observó mayor discordancia en RT estereotáctica a los 5 a 10 años, siendo menor para RT convencional.

Encontramos menor frecuencia de complicaciones asociadas a RT estereotáctica (EVC, hipotiroidismo, e hipocortisolismo), sin embargo, al comparar ambos grupos, no hubo significancia estadística.

La radioterapia en ambas modalidades es segura a largo plazo, ofreciendo remisión y pocos efectos secundarios.

En el periodo post RT se debe mantener vigilancia proporcionando manejo farmacológico para control de la enfermedad.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004; Feb;25(1):102-52.
2. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romjin JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):61-7.
3. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010 Jun;31(3):301-42. doi: 10.1210/er.2009-0033.
4. Mercado M, González B, Vargas G, Ramírez C, de los Monteros AL, Sosa E, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):4438-46. doi: 10.1210/jc.2014-2670.
5. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004 Oct;151(4):439-46.
6. Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-López A, Vidrio-Velázquez M, Uribe-Díaz AM, García-Domínguez A, Reza-Albarrán AA, et al. The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):3997-4004.

7. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N. Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(4):, 2558-73.
8. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):3933-51. doi: 10.1210/jc.2014-2700.
9. Capatina C, Wass JA. 60 years of Neuroendocrinology: Acromegaly. *J Endocrinol.* 2015 Aug;226(2):T141-60. doi: 10.1530/JOE-15-0109.
10. Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T, Miyamoto T. Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. *Radiology.* 2003 Aug;228(2):533-
11. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romjin JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):61-7.
12. Melmed S, Colao A, Barkan A, Moltich M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management. an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1509-17. doi: 10.1210/jc.2008-2421.
13. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical cure. *Eur J Endocrinol.* 2005 Mar;152(3):379-87.
14. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Fioriani I, Melemd S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e36411. doi: 10.1371/journal.pone.0036411.
15. Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin receptor subtype expression in human tumors. *Ann Oncol.* 2001;12(Suppl 2):S31-6.
16. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas. *J Mol Endocrinol.* 2014 Jun;52(3):R223-40. doi: 10.1530/JME-14-0011.
17. Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N, Jonson P, Koltowska-Haggstrom M, van der Lely AJ. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Endocr Pract.* 2015

Mar;21(3):264-74. doi: 10.4158/EP14330.OR.

18. Howlett TA, Willis D, Walker G, Wass JA, Trainer PJ, UK Acromegaly Register Study Group (UKAR-3), et al. Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Nov;79(5):689-99. doi: 10.1111/cen.12207.

19. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Long-term follow-up results of postoperative radiotherapy in 36 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul; 85(7):2476-82.

20. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Esposito V, Santoro A, Solda F. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Feb;62(2):210-6.

21. Minniti G, Scaringi C, Amelio D, Maurizi Enrici R. Stereotactic irradiation of GH-secreting pituitary adenomas. *Int J Endocrinol*. 2012 Feb;482861. doi: 10.1155/2012/482861.

22. Stapleton CJ, Liu CY, Weiss MH. The role of stereotactic radiosurgery in the multimodal management of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*. 2010 Oct;29(4):1-9. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10159.

23. Jezková J, Marek J, Hána V, Krsek M, Weiss V, Vladyka V, et al. Gamma knife radiosurgery for acromegaly-long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 May;64(5):588-95.

24. Lee CC, Vance ML, Xu Z, Yen CP, Schlesinger D, Dodson B, et al. Stereotactic radiosurgery for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr;99(4):1273-81. doi: 10.1210/jc.2013-3743.

25. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary*. 2007;10(1):53-9. doi: 10.1007/s11102-007-0002-5.

26. Milker-Zabel S, Debus J, Thilmann C, Schlegel W, Wannemacher M. Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug;50(5):1279-86.

27. 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 Sep;97(3):525-30. doi: 10.3171/jns.2002.97.3.0525.
28. Wilson PJ, De-Loyde KJ, Williams JR, Smee RI. Acromegaly: a single centre's experience of stereotactic radiosurgery and radiotherapy for growth hormone secreting pituitary tumors with the linear accelerator. *J Clin Neurosci.* 2013 Nov;20(11):1506-13. doi: 10.1016/j.jocn.2012.11.026.
29. Brada M, Burchell L, Ashley S, Traish D. The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Oct 1;45(3):693-8.
30. 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 Oct;85(10):3779-85. doi: 10.1210/jcem.85.10.6870.
31. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. 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 Apr;91(4):1239-45. doi: 10.1210/jc.2005-1616.
32. Barkan AL. Radiotherapy in acromegaly: the argument against. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Feb;58(2):132-5.
33. Arellano S, Aguilar P, Domínguez P, Espinoza de los MAN, González VB, Sosa E, et al. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Rev Endocrinol Nutr.* 2007;15(3, Supl 1):S7-S16.
34. Cuevas-Ramos D, Gómez Samano M, Gómez Pérez F, editores. *Hipófisis.* 1ª ed. México: Permanyer; 2016. 239

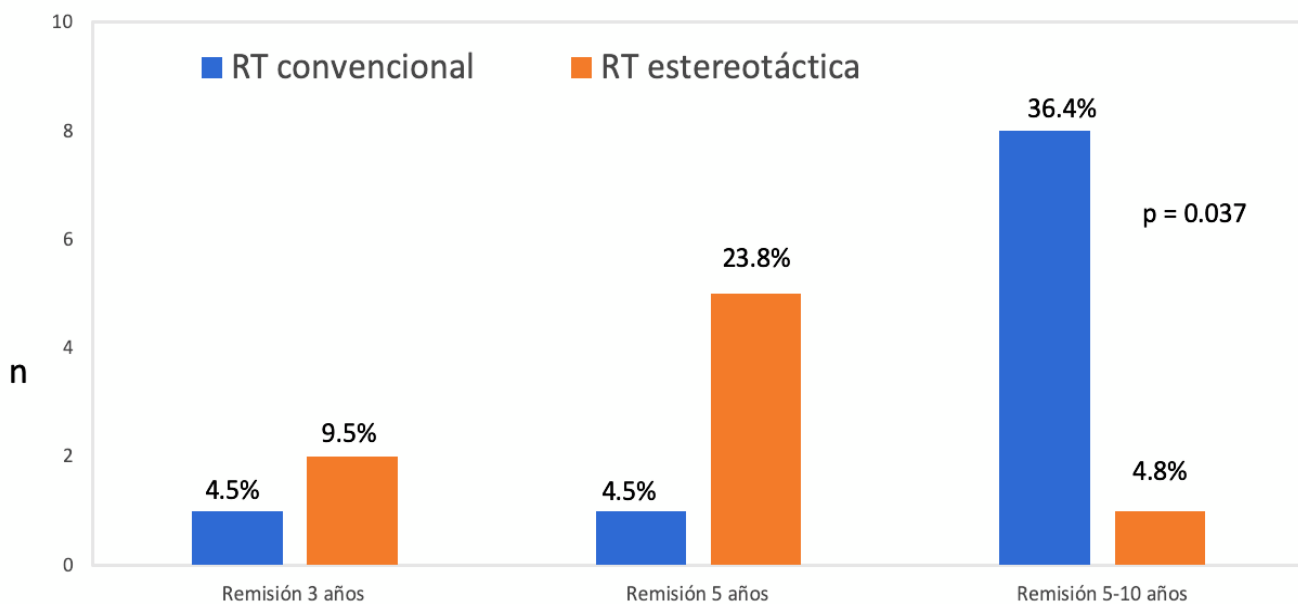
9. ANEXOS:

Características generales de la población

Parámetro	Total n = 43	Estereotáctica n = 21	Convencional n = 22	Valor P
Mujeres (%)	27 (62.8%)	14 (66.7%)	13 (59.1%)	0.607
Edad (años)	56 (12.3)	55.9 (12.2)	55.9 (12.7)	0.999
Tipo de Cirugía				0.125
<i>Transesfenoidal</i>	40 (93%)	21 (100%)	19 (86.4%)	
<i>Transcraneal</i>	3 (7%)	-	3 (13.6%)	
Dosis de RT (Gy)		22.9 (2.3)	54 (50.4-54.5)	<0.001
Medicamentos				
<i>Cabergolina</i>	21 (48.8%)	12 (57.1%)	9 (40.9%)	0.287
ASST	13 (30.2%)	4 (19%)	9 (40.9%)	0.119
Niveles basales				
<i>GH Pre-RT</i>	6.86 (4.32-15.7)	6.86 (5-11.)	7.08 (3.-35)	0.942
<i>IGF-1 Pre-RT</i>	671 (409-952)	725 (503-888)	594 (351-1.0)	0.375

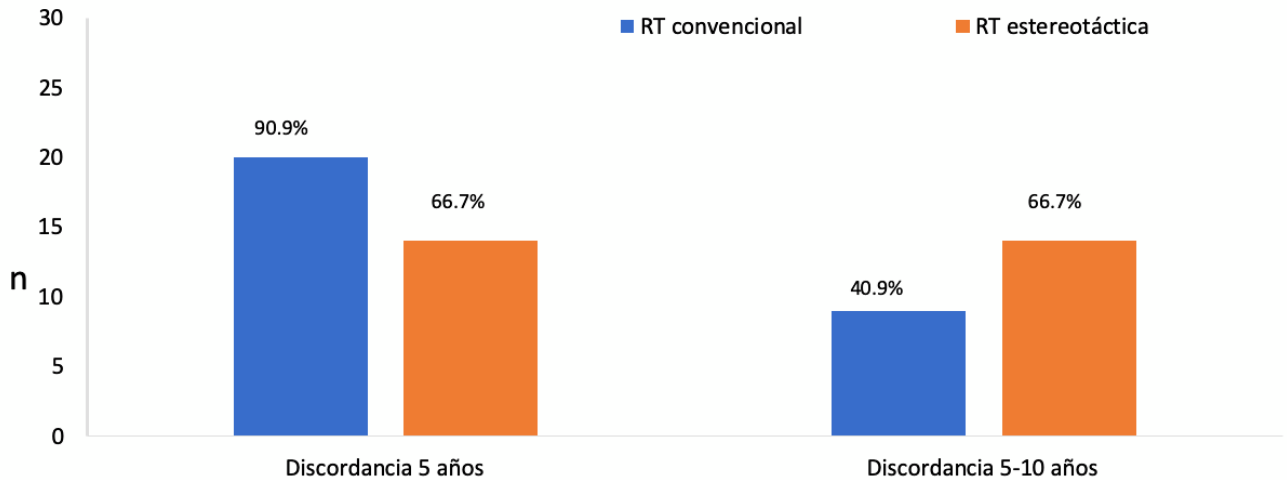
Tabla 1. Características, tipo de cirugía, tratamiento y niveles hormonales basales de la población en estudio de acuerdo al tipo de RT. Los datos se expresan como frecuencias simples y porcentajes. El valor de p se calculó con χ^2 . RT= radioterapia, ASST = análogo de somatostatina.

Remisión de acuerdo a tipo de Radioterapia



Gráfica 1. Número de pacientes con Acromegalia en remisión a 3,5 y 5-10 años, de acuerdo a tipo de RT. Frecuencia de desenlaces en RT estereotáctica vs RT convencional. Prueba estadística utilizada χ^2 . RT= radioterapia.

Discordancia de acuerdo a tipo de radioterapia



Gráfica 2. Número de pacientes discordantes a 5, y 5-10 años en pacientes con Acromegalia, de acuerdo a tipo de RT. RT = radioterapia.

Complicaciones post radioterapia

Complicaciones n (%)	Total n = 43	Estereotáctica n = 21	Convencional N =22	Valor P
EVC	6 (14.6)	2 (9.5)	4 (18.2)	0.355
Hipopituitarismo	12 (27.9)	6 (28.6)	6 (27.3)	0.221
Hipotiroidismo	14 (32.6)	6 (28.6)	8 (36.4)	0.663
Hipocortisolismo	5 (11.6)	1 (4.8)	4 (18.2)	0.416

Tabla 2. Complicaciones post RT en sujetos con Acromegalia, de acuerdo a tipo de RT. Los datos son presentados en frecuencia (porcentaje %). El valor de p se calculó con Chi².

RT= radioterapia, EVC = evento vascular cerebral.