



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: " INTENSIDAD DE LA SEÑAL PONDERADA EN SECUENCIA EN T2
DE LA IMAGEN DE RESONANCIA MAGNETICA COMO FACTOR
PREDICTOR DE RESPUESTA A ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA EN
PACIENTES CON ACROMEGALIA EN POBLACIÓN MEXICANA. "**

P R E S E N T A :
SARA IVET BAUTISTA PADRÓN

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:
ENDOCRINOLOGÍA**

TUTOR:
DR. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO. 2024



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.

HOJA DE DATOS

Alumno:

Sara Ivet Bautista Padrón

Medico Cirujano

Residente de Endocrinología

Teléfono: 56276900 ext. 21053

E-mail: sara.i.bautistapadron@gmail.com

Tutor:

Dr. Baldomero José Gregorio González Virla

Especialista en Endocrinología

Subespecialista en Biología de la Reproducción.

Maestro en Ciencias Médicas, UNAM.

Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM.

Jefe del servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 ext. 21551

E-mail: baldogonzal@hotmail.com

CONTENIDO

	TEMA	PÁGINA
1	Hoja de abreviaturas	4
2	Resumen	5
3	Marco teórico	6
4	Planteamiento del problema	11
5	Pregunta de investigación	12
6	Justificación	12
7	Hipótesis	12
8	Objetivos	12
9	Material y métodos	12
10	Criterios de selección	13
11	Metodología	13
12	Análisis estadístico	13
13	Definición de variables	14
14	Calculo de la muestra	15
15	Factibilidad	15
16	Aspectos éticos	16
17	Resultados	17
18	Discusión	23
19	Conclusión	25
20	Referencias bibliográficas	25

HOJA DE ABREVIATURAS

AIP: Proteína interactiva con el receptor de hidrocarburo de arilo

CAM5.2: Anticuerpo anti-citoqueratina

cAMP: Monofosfato de adenosina cíclico

CMN Siglo XXI: Centro Médico Nacional Siglo XXI

E: Especificidad

ECV: Enfermedad cardiovascular

FIPA: Adenoma pituitario aislado familiar

GH: Hormona de crecimiento

GHRH: Hormona liberadora de hormona de crecimiento

GNAS: Proteína de unión a nucleótidos de guanina, estimulante alfa

G α : Subunidad alfa activadora de la proteína G

IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina 1

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

LSN: Límite superior del rango de normalidad

MEN1: Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1

MEN4: Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 4

n: numero de casos o pacientes

ng/ml: nanogramos/mililitro

OR: Razón de momios

RMI: Imágenes de resonancia magnética

RIC: Rango intercuartil

S: Sensibilidad

SSA: Análogos de somatostatina

SSTR: Receptor somatostatinérgico

STTR2: Receptor somatostatinérgico tipo 2

STTR5: Receptor somatostatinérgico tipo 5

X-LAG: Acrogigantismo ligado al cromosoma X

μ g/l: microgramos/litro

RESUMEN:

Marco teórico:

La acromegalia es una enfermedad crónica y sistémica causada por un tumor hipofisario secretor de hormona de crecimiento (GH). La cirugía hipofisaria transesfenoidal es el tratamiento de primera elección. Sin embargo, la terapia con análogos de somatostatina (SSA) ha adquirido importancia, especialmente para los pacientes sin remisión posterior a la cirugía. Por lo cual se han buscado predictores radiológicos de respuesta al tratamiento con SSA. Los somatotropinomas densamente granulados suelen presentar una señal hipointensa ponderada en T2, mientras que los escasamente granulados suelen ser hiperintensos en T2. Los tumores densamente granulados se han asociado con adecuada respuesta a la terapia con SSA en un 65-90%.

Objetivos:

Describir la asociación que existe entre las intensidades de la señal ponderada en T2 en la imagen de resonancia magnética (RMI) y la respuesta a SSA de primera generación en una cohorte de pacientes con acromegalia en población mexicana.

Determinar la magnitud de la asociación entre hipointensidad y/o isointensidad de la señal ponderada en T2 en IRM y la respuesta a SSA de primera generación.

Material y métodos:

Se realizó un estudio clínico observacional, analítico y retrospectivo con muestreo no probabilístico de casos consecutivos, en un centro de atención de tercer nivel entre febrero de 2018 y febrero de 2023. Se recabó información del expediente clínico de los pacientes con diagnóstico de acromegalia que estén o hayan estado en tratamiento con SSA de primera generación y que contaran con RMI en T2 previo al manejo farmacológico. Las imágenes con señal ponderada en T2 se evaluaron cualitativamente en comparación con la sustancia gris del lóbulo temporal por un neuroradiólogo experimentado.

Resultados:

Pacientes con hipointensidad e isointensidad en T2 en RMI presentaron adecuada respuesta al tratamiento con SSA de primera generación, 85 y 79% respectivamente, con o sin tratamiento quirúrgico previo ($P < 0.001$). Se obtuvo un OR 2.5 [P 0.47, IC 95% (0.19 – 34.17)] para la respuesta al tratamiento a SSA de primera generación en pacientes con hipointensidad e isointensidad en comparación con la hiperintensidad.

Conclusiones:

La señal de hipointensidad e isointensidad en T2 en la IRM se asocian a una adecuada respuesta a SSA de primera generación en una cohorte de pacientes con acromegalia en población mexicana.

MARCO TEÓRICO:

La acromegalia es una enfermedad crónica y sistémica causada en su mayoría por un tumor hipofisario secretor de hormona de crecimiento (GH), dicha patología se asocia a diferentes manifestaciones clínicas y comorbilidades, que incluyen deterioro metabólico, enfermedades cardiovasculares, respiratorias, osteoarticulares, neoplasias, entre otras, lo cual conduce a una reducción de la calidad de vida y un mayor riesgo de mortalidad en comparación con la población general (1,2).

Epidemiología

Su prevalencia global era menos de 7 casos por cada 100,000 individuos antes del año 2000, posteriormente con el incremento de estudios diagnósticos bioquímicos y radiológicos en ciertas regiones se ha observado un aumento, en Islandia y Malta se ha observado más de 13 casos por 100,000 habitantes. En Suiza, España y Dinamarca interesantemente se encontró una prevalencia de 3 a 4 casos por 100,000 habitantes (3). En México se reporta una prevalencia de 18 casos por un millón, de los cuales un 57.3% han sido atendidos en unidades del Instituto Mexicano del Seguro Social (4). Su incidencia es aproximadamente de 3 a 11 nuevos casos por millón de habitantes por año. De acuerdo con reportes italianos su incidencia es mayor a 6.9 por 100,000 y de 7.7 pacientes por millón por año en Islandia.

Etiopatogenia

La causa más frecuente de acromegalia son tumores hipofisarios en un 90 a 95%, que induce una producción excesiva de GH. La producción ectópica de GH es excepcionalmente rara; Se han reportado casos pocos comunes de tumores neuroendocrinos pancreáticos o linfomas como fuente extrapituitaria de GH. También se han reportado casos de tumor hipofisario secretor de GH en el seno esfenoidal. Por otra parte, el exceso de producción de hormona liberadora de GH (GHRH) es un fenómeno inusual pero bien documentado como causa de acromegalia en <1% de los casos, y puede estar asociado con tumores neuroendocrinos de pulmón, páncreas, cáncer medular de tiroides y feocromocitomas. Así como se han reportado tumores hipotalámicos conocidos como gangliocitomas que pueden producir un exceso de GHRH y generalmente se diagnostican en niños y adultos jóvenes, el diagnóstico de acromegalia se asocia a gangliocitomas selares. (5)

En la mayoría de los casos la aparición de tumores hipofisarios productores de GH es esporádica en un 90-95%, asociada a mutaciones somáticas del gen GNAS (proteína de unión a nucleótidos de guanina, estimulante alfa), que codifica la subunidad α activadora de la proteína G ($G_{s\alpha}$), promueven el desarrollo tumoral y la hipersecreción de GH en un 30 a 40 % de los adenomas somatotrofos (6).

En contraste existen varios síndromes familiares, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) y 4 (MEN4), el adenoma pituitario aislado familiar (FIPA), el complejo de Carney, así como la enfermedad de McCune-Albright trastorno esporádico del mosaico de la línea germinal, hiperplasia y neoplasia pituitaria, causando acromegalia o gigantismo. En estos casos la presentación clínica puede ser severa, con inicio a edad temprana, niveles elevados de GH y mala respuesta al tratamiento médico (7). Un síndrome genético raro, el acrogigantismo ligado al cromosoma X (X-LAG), también se ha implicado recientemente en el gigantismo infantil de aparición temprana.

Tipo de tumores hipofisarios productores de GH

Existen diferentes tipos de tumores hipofisarios que pueden ser causa de acromegalia y presentan distinta fisiopatología, entre los más frecuentes se encuentran los siguientes:

Tumores somatotropos densamente granulados: Son los tumores hipofisarios secretores de GH más frecuentes (30-40%), presentan tinción eosinofílica, con una positividad perinuclear fuerte y difusa para las citoqueratinas de bajo peso molecular utilizando el anticuerpo Cam 5.2. En la microscopia de electrón se identifica el predominio de gránulos secretores grandes (300-600 nm) y densos que contienen GH. Se presentan en edad adulta en mayores de 50 años, se asocian a niveles más altos de GH, pero usualmente de crecimiento lento, con adecuada respuesta a la terapia con análogos de somatostatina (SSA) en un 65-90%, posiblemente relacionado a niveles altos de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) en estos tumores que albergan mutaciones activadoras de GNAS que causan la activación constitutiva de G α . Así mismo los tumores densamente granulados se han asociado con una hipointensidad en T2 en comparación con los tumores escasamente granulados.

Tumores somatotropos escasamente granulados: Es el segundo tipo de tumor más común en un 15-35%, presenta tinción ligeramente eosinofílica, caracterizado por agregados de queratina yuxtaneurales llamados como "cuerpos fibrosos". En la microscopía electrónica se muestran grandes agregados de filamentos de queratina que forman una estructura vertical en la región yuxtaneurales. Estas estructuras atrapan el complejo de Golgi y también pueden contener pequeños gránulos secretores dispersos que contienen GH. Se presenta con niveles más bajos de GH, en pacientes menores de 50 años, pero con comportamiento del tumor más agresivo, más invasivos, con índices de proliferación Ki67 >3%, con un crecimiento más rápido y de mayor tamaño, asociados a menor respuesta a la terapia SSA, relacionado con una expresión reducida de cadherina E y SSTR2. Igualmente se ha asociado con hiperintensidad en T2 en las imágenes de resonancia magnética (IRM). (5)

Presentación clínica

La acromegalia expresa diferentes manifestaciones clínicas desde signos sutiles de sobrecrecimiento acral, edema de tejidos blandos, artralgias, prognatismo mandibular,

hiperglucemia leve, trastornos menstruales, disfunción eréctil e hiperhidrosis hasta desfiguración facial y esquelética, osteoartritis florida, cefalea severa, apnea del sueño, hipertensión arterial sistémica, cetoacidosis diabética e insuficiencia respiratoria y cardíaca. También son comunes los efectos tumorales locales, la visceromegalia y la disfunción reproductiva. Además, el crecimiento acelerado y el gigantismo pueden desarrollarse cuando el tumor surge en pacientes jóvenes antes del cierre del hueso epifisario.

Entre las comorbilidades más frecuentes se encuentran la hipertensión arterial sistémica con una prevalencia entre 20 al 50% y la enfermedad cardiovascular (ECV) con una prevalencia que varía entre 26 a 75%. La ECV contribuye con una mortalidad de hasta el 60%, no obstante, también se ha reportado en los últimos años un aumento de las neoplasias malignas como factor de mortalidad. La presencia de ECV al momento del diagnóstico predice una mortalidad casi del 100% a 15 años 20 (8,9).

Diagnóstico

La determinación del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) es la mejor prueba de escrutinio de acromegalia debido a que solo se requiere una muestra sanguínea y sus niveles varían poco durante el día. Dichos niveles varían con la edad: los valores máximos se presentan durante la pubertad y disminuyen conforme avanza la edad del paciente. La edad promedio al diagnóstico es de 40 a 50 años, pacientes menores de 20 años representan solo el 5% de los casos. Se determinan niveles de IGF-1, 1.2 veces por arriba del límite superior del rango de normalidad (LSN) para la edad, como criterio diagnóstico de acromegalia.

La determinación de los niveles basales de GH por su pulsatilidad durante el día no son de utilidad para el diagnóstico de acromegalia, sin embargo son de importancia por su valor pronóstico, valores mayores de 10 µg/l se asocia a persistencia de la enfermedad posterior al manejo quirúrgico.

El estudio diagnóstico más específico es la determinación de GH después de una carga de 75 gramos de glucosa, donde se espera una falta de supresión de la hormona del crecimiento sérica a un nivel mayor de 0,4 ng/ml en inmunoensayo sensible o mayor a 1 µg/l. Dicho estudio confirmara el diagnóstico de acromegalia en pacientes con niveles de IGF-1 elevados.

Existen también marcadores inmunohistoquímicos con valor pronóstico como el patrón de granulación establecido por inmunotinción con anticuerpos frente a citoqueratina CAM5.2, con el cual los tumores densamente granulados presentan positividad difusa en el citoplasma, contrario de los tumores escasamente granulados donde muestran los llamados cuerpos fibrosos con inmunorreactividad intensa en el núcleo. Otro marcador que podría utilizarse son los anticuerpos frente al receptor somatostatinérgico tipo 2

(SSTR2) prediciendo la respuesta a análogos de la somatostatina de primera generación. (10)

Tratamiento

La cirugía hipofisaria transesfenoidal realizada por un neurocirujano experimentado es el tratamiento primario de elección con una tasa de remisión del 78% en microadenomas y 53% en macroadenomas. Sin embargo, la terapia farmacológica ha adquirido importancia, especialmente para los pacientes sin remisión posterior a la cirugía o para quienes la cirugía está contraindicada. Los SSA de primera generación son los fármacos más utilizados como tratamiento médico primario, adyuvante y preoperatorio de la acromegalia (11). La eficacia general es satisfactoria, pero un tercio de los pacientes responden mal o son resistentes (12). Su mecanismo de acción está mediado por receptores acoplados a proteína G, de los cuales existen 5 subtipos (SSTR1- 5). Se ha identificado en los somatotropinomas expresión predominante de SSTR2 y SSTR5. La expresión de SSTR se correlaciona con la respuesta bioquímica a SSA, ya que los SSA de primera generación alta afinidad a SSTR2. Por otra parte, como último eslabón terapéutico, se encuentra la radioterapia para casos con tumor residual o recurrente, con resistencia al tratamiento médico o no candidatos quirúrgicos

Respuesta al tratamiento

Se considera respuesta bioquímica completa a una GH aleatoria $< 1 \mu\text{g/l}$, con IGF-1 normal para edad y sexo (o Index IGF-1 < 1.2 del límite superior de lo normal, LSN). Durante el seguimiento, los niveles de IGF-I reflejan la actividad clínica de la enfermedad. Sin embargo, se ha informado una amplia variabilidad entre los ensayos debido a varios factores de confusión preanalíticos y analíticos, particularmente en el período postoperatorio temprano o después de cambios en el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda utilizar el mismo ensayo de IGF-I validado en todo el seguimiento. Existen informes de pacientes parcialmente respondedores, con disminución $> 50\%$ GH y $> 30\%$ de IGF-1, que son casos en los que el incrementar la dosis o disminuir el intervalo en la aplicación de SSA podría ser una medida eficaz para lograr control bioquímico. (13,14)

Predictores de respuesta al tratamiento

Del mismo modo que los tumores hipofisarios pueden presentar una expresión clínica variable así también su respuesta terapéutica, desde un microadenoma localizado con actividad bioquímica controlable hasta un macroadenoma invasivo con mala respuesta al tratamiento (3). Debido a esta heterogeneidad en la respuesta clínica se han realizado varios estudios investigando el papel potencial de los determinantes clínicos, radiológicos y moleculares capaces de predecir la respuesta bioquímica al tratamiento con SSA. Entre los principales predictores clínicos de la respuesta bioquímica al tratamiento son los niveles basales bajos de IGF-1 y GH, así como la edad al momento del diagnóstico (6). En los predictores moleculares se ha asociado menor respuesta terapéutica en presencia de

mutación de SSTR5, isoformas SSTR5TMD4 y SSTR5TMD5, polimorfismo en el gen SSTR5 (C1004T y T-461C), así como mutaciones del gen AIP (proteína interactiva con el receptor de hidrocarburo de arilo). En cuanto a las características radiológicas, una señal hipointensa ponderada en T2 de la lesión hipofisaria en la resonancia magnética se ha asociado con una mejor respuesta a la terapia. El uso de estudios radiológicos como predictores de respuesta al tratamiento presentan como ventaja la accesibilidad de estos estudios durante la evaluación del paciente, ya que para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad se usan estudios de resonancia magnética. Como previamente se había comentado los somatotropinomas expresan receptores de somatostatina, especialmente SSTR2 y SSTR5. La expresión de SSTR se correlaciona con la respuesta bioquímica a SSA, y varios estudios demostraron que el subtipo SSTR se correlaciona con patrones granulares (15,16). Los somatotropinomas densamente granulados suelen presentar una señal hipointensa ponderada en T2, mientras que la mayoría de los somatotropinomas escasamente granulados suelen ser isointensos o hiperintensos en comparación con la señal de la corteza cerebral (17-19). Así mismo la expresión de SSTR5 se ha correlacionado a una señal hipointensa en T2, por lo cual se correlaciona a una adecuada respuesta a SSA (20). Algunos estudios han informado sobre el realce de contraste con menor avidez en los tumores densamente granulados en comparación a los escasamente granulados (21). Aunque el mecanismo fisiopatológico de la relación entre la señal T2 y el subtipo patológico de somatotropinoma no se comprende completamente, una señal T2 baja se asocia con un alto contenido de colágeno dentro de los tumores (22). Además, la diferencia en los gránulos secretados puede afectar la señal T2, y los tumores densamente granulados contienen una gran cantidad de gránulos secretores, que puede ser la razón principal de la baja señal T2 (23).

Estudios recientes demostraron en adenomas hipofisarios secretores de GH que la presencia en la IRM hipofisaria de señal hipointensa en T2, se correlaciona con la granularidad tumoral densa, lo cual estima predecir una respuesta favorable a la SSA (24). De los primeros estudios realizados, se encontró mayor disminución de los niveles de IGF-1 en un 51% en pacientes con adenomas hipointensos en comparación a un 13% en pacientes con adenoma hipertensos, después de 6 meses de tratamiento con SSA de primera línea en una serie de 25 pacientes. (7). Otro estudio principal, demostró en una cohorte de 120 pacientes con diagnóstico de acromegalia, que los pacientes con adenomas hipointensos tenían una disminución de los niveles de GH e IGF-I del 88 % y el 59 %, respectivamente, mientras que los pacientes con adenomas hiperintensos tenían una disminución de los niveles de GH e IGF-I del 36,1 % y el 33,2 %, después de 6 meses de tratamiento con SSA de primera línea. Sin embargo, la normalización de IGF-I ocurrió en el 25% del grupo hipointenso y en el 37% del grupo hiperintenso, y la normalización tanto de GH como de IGF-I se informó en el 16,7% del grupo hipointenso y en el 15,8% del grupo hiperintenso, lo cual no demostró correlación entre la intensidad de la señal ponderada en T2 del tumor hipofisario y la normalización de los parámetros bioquímicos de la acromegalia, probablemente debido a los diferentes niveles basales entre los dos grupos

de pacientes (20). Por otra parte, con respecto a disminución de volumen tumoral, en un grupo de 22 pacientes con diagnóstico de acromegalia durante un tratamiento de 12 meses con SSA de primera línea se observó una reducción significativa del volumen tumoral (reducción $\geq 20\%$) en 12 pacientes (75%) con hipointensidad hipofisaria y solo en 2 pacientes (33,3%) con hiperintensidad (24), lo cual reafirma una mayor reducción asociada a tumores hipointensos en comparación con tumores hiperintensos observados en estudios previos (20,8). Por el contrario, en una revisión retrospectiva en pacientes con acromegalia en tratamiento con SSA de primera línea a corto plazo (3 meses) no se encontró ninguna correlación significativa entre la reducción del volumen tumoral y la intensidad de la señal tumoral ponderada en T2 (9). Así mismo, en estudios recientes se ha realizado una evaluación cuantitativa de la intensidad de la señal en T2 de los tumores hipofisarios, calculando los puntos de corte predictivos de las señales ponderadas en T2 para la eficacia bioquímica del tratamiento con SSA de primera línea, confirmando así la asociación entre intensidad de señal tumoral más baja en T2 con una mejor respuesta en términos de reducciones de GH e IGF-I después de 3 meses (16) y 6 meses (19) de terapia con SSA. A su vez Potorac et al. no encontró diferencia significativa entre la evaluación cuantitativa y cualitativa de la intensidad de la señal tumoral ponderada en T2 como predictores de la respuesta bioquímica a la terapia SSA (18).

La controversia entre resultados de los estudios previos probablemente dependa de las diferentes definiciones de las variables a lo largo de los estudios, sobre todo de las definiciones de las tres intensidades del tumor en T2 evaluadas, debido al empleo de tejidos de referencia distintos. Hagiwara et al. definió la hipointensidad en T2 como una intensidad de señal inferior a la sustancia blanca, mientras que la hiperintensidad en T2 como una intensidad de señal superior a la sustancia gris y, en consecuencia, la isointensidad en T2 resultó ser todo el rango de intensidades de señal entre la materia blanca y la gris (23). Esta definición empleada posteriormente por diferentes estudios (3,7) sitúa a muchos adenomas en la categoría de isointensos. Otros estudios han comparado la intensidad de la señal tumoral con la de la sustancia blanca (9,25). La definición de intensidad de señal en T2 comparando la intensidad del tumor con la del tejido hipofisario normal y con la sustancia gris del lóbulo temporal cuando no se ve tejido hipofisario normal permite una fácil clasificación visual de los somatotropinomas. Esta última definición representa una referencia estándar útil y lógica, ya que la materia gris del lóbulo temporal tiene una intensidad de señal muy similar a la del tejido pituitario normal (19,25).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Los tumores hipofisarios productores de hormona de crecimiento tienen respuesta terapéutica heterogénea (3), con resistencia al tratamiento a análogos de somatostatina en un tercio de los pacientes (4,5). Por lo cual es de importancia evaluar el valor predictivo de las intensidades en T2 en la resonancia magnética en los pacientes con acromegalia y

su asociación a la respuesta bioquímica al tratamiento con análogos de somatostatina de primera generación, con el objetivo de individualizar y dirigir el manejo médico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la señal de intensidad ponderada en T2 en la IRM que se asocia a mayor respuesta a SSA de primera generación en pacientes con acromegalia en población mexicana?

JUSTIFICACIÓN:

En los últimos años se ha identificado la asociación entre lesiones hipofisarias productoras de hormona de crecimiento con señal hipointensa en T2 en la resonancia magnética con una mejor respuesta a la terapia con SSA. Sin embargo, existe una gran variabilidad entre estudios en cuanto a la evaluación de las imágenes de forma cualitativa o cuantitativa, así como las diferencias en las definiciones para determinar la hipointensidad en T2, debido a lo cual no pueden ser los estudios comparables entre si. Además, cabe señalar que no existe estudio donde se evalué población latinoamericana, de manera que es de importancia comprobar y replicar dicho factor pronóstico de respuesta al tratamiento médico en población mexicana en un centro de atención de tercer nivel para poder individualizar y dirigir el manejo médico, mejorar los resultados bioquímicos y optimizar recursos.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN:

La hipointensidad ponderada en T2 en la IRM de los tumores hipofisarios productores de GH se asocia a una mayor respuesta bioquímica con los SSA de primera generación en pacientes con acromegalia en población mexicana.

OBJETIVOS:

Objetivo principal:

Describir la asociación que existe entre las intensidades de la señal ponderada en T2 en la IRM y la respuesta a SSA de primera generación en una cohorte de pacientes con acromegalia en población mexicana.

Objetivo secundario:

Determinar la magnitud de la asociación entre hipointensidad y/o isointensidad de la señal ponderada en T2 en IRM y la respuesta a SSA de primera generación.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Por finalidad del estudio: Analítico.

Por control del factor de estudio: Observacional.

De acuerdo a la medición de variables en la secuencia del tiempo: Estudio antes y después del tratamiento.

De acuerdo a la cronología: retrospectivo.

Por la naturaleza del estudio: Clínico.

Aleatorización: Ninguna.

Universo de trabajo: Pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Población blanco: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de acromegalia, atendidos en la Clínica de Acromegalia del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI entre febrero del 2018 y febrero del 2023.

Población de estudio: Todos los pacientes tratados en la clínica de acromegalia del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI con el diagnóstico de acromegalia, tratados con análogos de somatostatina de primera generación.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos géneros.
- Edad mayor 18 años.
- Evidencia de tumor hipofisiario en resonancia magnética.
- Imágenes de resonancia magnética previo al tratamiento con análogos de somatostatina de primera generación.
- Seguimiento mínimo un año posterior al inicio de tratamiento con SSA.

Criterios de exclusión

- Pacientes con imagen heterogénea (hemorragia, apoplejía, quística), no interpretable o baja calidad de IRM.
- Pacientes sin tratamiento continuo con análogos de somatostatina de primera generación (por lo menos 6 meses).
- Pacientes con uso previo de antagonista dopaminérgico o radioterapia.

METODOLOGÍA:

Se realizó un estudio clínico retrospectivo, analítico y observacional sin aleatorización, en un centro de atención de tercer nivel, entre febrero de 2018 y febrero de 2023. Se recabó información del expediente clínico y electrónico de los pacientes con diagnóstico de acromegalia que hayan estado en tratamiento con análogos de somatostatina de primera generación y que contaban con imágenes de resonancia magnética en T2 previo al tratamiento farmacológico. Las imágenes con señal en T2 en la resonancia magnética (Siemens Healththinners, 3 teslas, corte 1 mm) se evaluaron cualitativamente en comparación con la sustancia gris del lóbulo temporal por un neuroradiólogo experimentado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para el análisis de los datos se utilizó medidas de tendencia central y dispersión. Se utilizó para establecer normalidad la prueba de Shapiro Wilk. Para comparación de medianas se realizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Para la estimación de la asociación

controlando factores de confusión se utilizó el análisis estratificado de Mantel y Haenszel (OR). Se estableció valor de $P < 0.05$ para significancia estadística. Se utilizó paquete estadístico STATA versión 17 y SPSS versión 26.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
VARIABLES DEMOGRÁFICAS					
Edad	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en la hoja de registro	1 = hombre 2 = mujer
VARIABLE DEPENDIENTE					
IGF-1	Cuantitativa Continua	Razón	Hormona polipeptídica que regula los efectos de la GH, sus niveles aumentan en la acromegalia	Determinación sérica mediante técnica de ELISA	ng/ml
Hormona de crecimiento	Cuantitativa Continua	Razón	Hormona secretada por adenohipófisis que regula el crecimiento y metabolismo, sus niveles aumentan en la acromegalia	Determinación sérica mediante técnica de ELISA	µg/l
Respuesta al tratamiento	Cualitativa dicotómica	Nominal	Disminución de niveles de GH $< 1 \mu\text{g/l}$, IGF-1 normal para edad y sexo, Index IGF-1 < 1.2 del LSN o disminución GH $> 50\%$ e IGF-1 $> 30\%$ del basal previo al tratamiento.	Control bioquímico de GH, IGF-1 e Index IGF-1 posterior al tratamiento con SSA	1: Respondedor 2: No respondedor
VARIABLES INDEPENDIENTES					
Intensidad en T2 en la IRM	Categórica	Nominal	Señal en la imagen de resonancia magnética que emiten los protones de átomos de hidrógeno que forman parte del	Señal emitida en la imagen de resonancia magnética por los distintos	1= Hipointenso 2= Isointenso 3= Hiperintenso

			agua y la grasa, en una secuencia ponderada en T2	tejidos	
Tamaño tumoral	Cuantitativa Continua	Razón	Dimensión de la lesión tumoral que puede medirse en longitud, ancho, altura, diámetro o volumen. Microadenomas <10 milímetros. Macroadenomas >10 milímetros.	Dimensión de la lesión tumoral medida por la fórmula Di Chiro-Nelson, en la imagen de resonancia magnética (volumen = $\frac{1}{2}$ longitud x ancho x altura).	Milímetros
OTRAS VARIABLES					
Tiempo de tratamiento	Cuantitativa	Razón	Diferencia de tiempo entre el inicio del tratamiento y el término del tratamiento	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el término del tratamiento con análogos de somatostatina de primera generación	Años y meses

CÁLCULO DE LA MUESTRA:

Tamaño de muestra estimada para una comparación de proporciones, $n= 25$

Prueba H0: $p= 0.2100$

p Alternativa: 0.5

Alpha: 0.05

Poder: 0.9

Basados en el artículo de Shen M, et al. donde se evaluó a 92 pacientes con diagnóstico de acromegalia y se identificó un punto de corte de la intensidad de señal de T2 para distinguir grupos bioquímicamente sensibles y resistentes.

FACTIBILIDAD:

El Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI cuenta con más de 200 pacientes con diagnóstico de acromegalia en la clínica de acromegalia. Dicha clínica, cuenta con la infraestructura y los recursos humanos necesarios para la atención

integral de los pacientes con acromegalia, tanto para la obtención de datos clínicos como para la evaluación de sus características bioquímicas. Aunado a lo anterior, se cuenta con un abordaje multidisciplinario para el abordaje diagnóstico y terapéutico, destacando el papel de radiología. El grupo de investigadores tiene amplia experiencia en el abordaje clínico de pacientes con acromegalia, así como en el ámbito de la investigación.

ASPECTOS ÉTICOS:

Nuestro protocolo cumplió con los principios éticos generales de la Declaración de Helsinki 2013, al promover la salud, bienestar y derechos de los pacientes participantes en la investigación médica, la cual tuvo como objetivo mejorar las intervenciones predictivas y terapéuticas de la enfermedad en estudio, dicho objetivo no tuvo primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participo en el protocolo. Así mismo se tiene en cuenta la responsabilidad de la protección de la vida, la salud, la dignidad, la integridad, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de los participantes de la investigación. De igual forma se consideró las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos nacionales e internacionales. Esta investigación se basa en información científica reciente y estudios con resultados significativos. Se comparó los riesgos y beneficios para los participantes concluyendo que el riesgo posible de la investigación es mínimo y no se afecto de manera adversa la salud de los participantes. Este protocolo se llevó a cabo por profesionales de la salud competentes, con educación, formación y calificaciones científicas y éticas apropiadas. Este estudio no contó con financiamiento, afiliaciones institucionales o conflictos de intereses (26).

Del mismo modo, en este protocolo de investigación retrospectivo, observacional y analítico se cumplió y se dio seguimiento a los principios éticos del Informe de Belmont, al diseñarse un protocolo en el cual se minimizo el riesgo de daño a los participantes, y el uso de datos fue de forma anónima (no maleficencia). El objetivo de esta investigación fue mejorar la atención medica de los pacientes, al mejorar el conocimiento de los factores predictivos de la enfermedad en estudio, haciendo esfuerzos para asegurar su bienestar sin exponerlos al riesgo de daños (beneficencia). Debido a que la información recopilada fue de manera retrospectiva los pacientes en estudio pueden no ser conscientes de que se recopilaron o utilizaron sus datos sin embargo se proporcionó a los participantes la oportunidad de optar que sus datos no se utilicen con fines de investigación y se tomaron medidas para garantizar que los datos sean anónimos de forma que las personas no puedan ser identificadas (autonomía). Esta investigación no excluyo participantes en función de su raza, etnia, género u otras características personales, así mismo no se involucró a personas de grupos vulnerables (justicia) (27).

Igualmente, se cumplió los lineamientos de la Ley General de Salud de México DOF 29-05-2023, sometiéndose a evaluación el protocolo presente al Comité de Ética de Investigación correspondiente y siguiendo sus recomendaciones dictaminadas. Con propósito de contribuir y mejorar el conocimiento de la enfermedad en estudio y de la atención médica pública de los pacientes con dicho diagnóstico (28).

En base a la metodología del protocolo el cual fue retrospectivo, observacional y analítico, el tipo de riesgo del estudio de acuerdo con el Art. 17 del Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, se clasifico como investigación sin riesgo por su método de investigación documental retrospectivo, sin realizar intervención directa con los pacientes en estudio, recolectando información del expediente clínico incluyendo estudios de imágenes, los participantes no son identificables en los resultados de la investigación ni se trataron aspectos sensitivos de su conducta (29).

Toda la información recopilada para el presente estudio es confidencial, utilizada únicamente para fines de investigación, teniendo acceso a los datos solo el alumno y tutor de tesis. A cada paciente se le asigno un código alfanumérico para asegurar la privacidad de los datos.

Si bien los beneficios de este estudio no favorecen directamente a los participantes, si contribuyo en el generar conocimiento clínico y científico para dirigir y optimizar el tratamiento médico en pacientes con diagnóstico de acromegalia, al confirmar factores predictivos de respuesta a análogos de somatostatina de primera generación, en estudios de imagen que se obtienen durante el abordaje diagnóstico y seguimiento del paciente.

RESULTADOS:

Dentro de las características generales observadas en el grupo estudiado de 41 pacientes con tumores productores de GH, se encontró un total de 25 hombres (60.9%) y 16 mujeres (39.02%), con una mediana de edad al diagnóstico de 52 años (RIC 42-58), con tamaño del tumor hipofisario en su mayoría clasificado como macroadenoma en un 70.7% (n:29). En cuanto a la distribución en los tres grupos de intensidades de la RMI un 58.5% (n:24) se encontró en el grupo de isointensidad, 34.1% (n:14) en hipointensidad y 7.3% (n:3) en hiperintensidad. La mediana del tiempo de tratamiento fue de 7 meses (RIC 6-10). Bioquímicamente se detectó una mediana de GH al diagnóstico de 5.76 $\mu\text{g/l}$ (RIC 2.2- 17) y una mediana de GH posterior al tratamiento de 1.7 $\mu\text{g/l}$ (RIC 0.72-3.63), una mediana de IGF-1 al diagnóstico de 708.8 ng/ml (RIC 460.2-942.9) y una mediana de IGF-1 posterior al tratamiento de 336.9 ng/ml (RIC 223.4 – 574.8), así como mediana de Índice IGF-1 al diagnóstico de 3.58 (RIC 2.37-4.82) y al tratamiento de 1.89 (RIC 1.22-2.77) (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la población

Característica	Mediana y frecuencias
Género, n (%)	Hombres 25 (60.9%)
	Mujeres 16 (39.02%)
Edad al diagnóstico, años, mediana (RIC)	52 (42- 58)
Tamaño de tumor hipofisiario, n (%)	Macroadenoma 29 (70.7%)
	Microadenoma 12 (29.2%)
Tiempo del tratamiento, meses, mediana (RIC)	7 (6-10)
Intensidad en RMN, n (%)	Isointensidad 24 (58.54 %)
	Hipointensidad 14 (34.15%)
	Hiperintensidad 3 (7.32%)
GH al diagnóstico, µg/l, mediana (RIC)	5.76 (2.2- 17)
IGF-1 al diagnóstico, ng/ml, mediana (RIC)	708.8 (460.2- 942.9)
IGF-1 Index al diagnóstico	3.58 (RIQ 2.37- 4.82)
GH al tratamiento, µg/l, mediana (RIC)	1.7 (0.72-3.63)
IGF-1 al tratamiento, ng/ml, mediana (RIC)	336.9 (223.4 – 574.8)
IGF-1 Index al tratamiento, mediana (RIC)	1.89 (1.22- 2.77)

Asimismo, se analizó los distintos hallazgos en cada uno de los grupos de intensidades encontrando los siguientes resultados; en las características clínicas el grupo de hipointensidad presentó una mayor mediana de edad al diagnóstico de 55 años (RIC 42-64) y menor tiempo de tratamiento de 6 meses (RIC 6-9) en comparación a los otros dos grupos de intensidad, sin diferencia significativa. Respecto a los hallazgos bioquímicos en el grupo de hiperintensidad se observó mayores niveles de GH e IGF-1 al diagnóstico, 13 µg/l (RIC 7.8- 55.5) y 942.9 ng/ml (RIC 861.4- 1023) respectivamente, sin diferencia significativa. Por otra parte, se detectó niveles similares de GH, IGF-1 e Índice IGF-1 posteriores al tratamiento tanto en el grupo de hipointensidad como el de isointensidad, con medianas menores en hipointensidad, sin diferencia significativa. (Tabla 2)

Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas de cada grupo de intensidad en T2 en la RMI

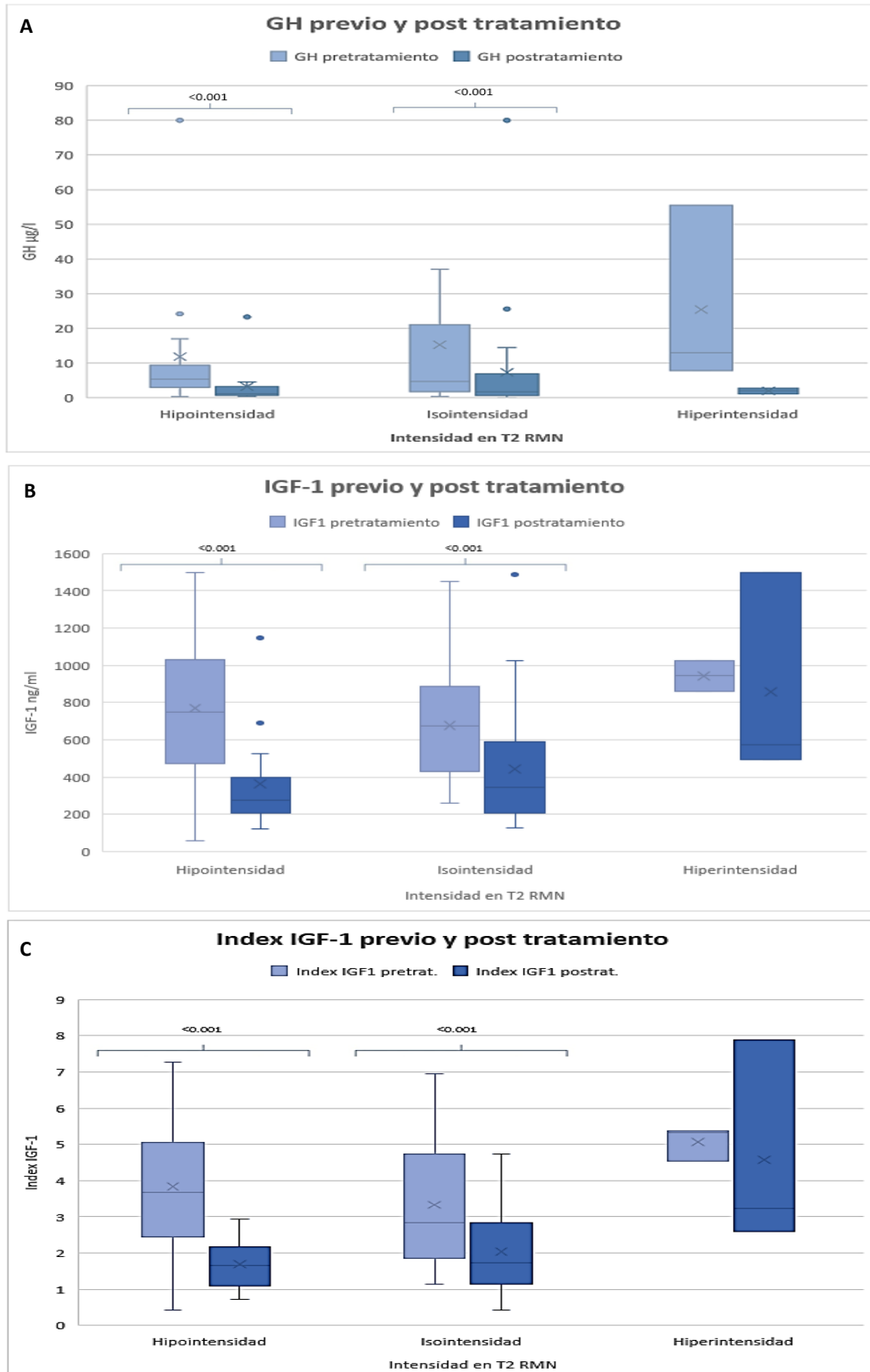
	HIPOINTENSIDAD (n=14)	ISOINTENSIDAD (n=24)	HIPERINTENSIDAD (n=3)	P *
Género, n (%)				0.124
Hombre	6 (42%)	16 (66.6%)	3 (100%)	
Mujer	8 (57.1%)	8 (33.3%)	0 (0%)	
Edad al diagnóstico, años, mediana (RIC)	55 (42- 64)	40.5 (27-51)	48 (45-55)	0.570
Tamaño de tumor hipofisario, n (%)				0.259
Microadenoma	6 (42.86%)	6 (25%).	0 (0%)	
Macroadenoma	8 (57.1%)	18 (75%)	3 (100%)	
Tiempo de tratamiento, meses mediana (RIC)	6 (6-9)	8 (6-12)	8 (6-8)	0.439
GH al diagnóstico, µg/l, mediana (RIC)	5.32 (3.3- 6.8)	4.68 (1.86- 20.1)	13 (7.8- 55.5)	0.299
IGF1 al diagnóstico, ng/ml, mediana (RIC)	751.25 (480.8- 1020)	671.8 (437.8- 874.1)	942.9 (861.4- 1023)	0.103
IGF-1 Index al diagnóstico, mediana (RIC)	3.67 (2.46-4.64)	2.84 (1.86- 4.63)	5.32 (4.53-5.38)	0.118
GH al tratamiento, µg/l, mediana (RIC)	1.13 (0.72- 3.06)	1.71 (0.69- 6.4)	2.04 (1.11- 2.76)	0.771
IGF1 al tratamiento, ng/ml, mediana (RIC)	277.15 (219.9- 359.2)	346.6 (127.7-586)	575.1 (495.8-1500)	0.103
IGF-1 Index al tratamiento, mediana (RIC)	1.66 (1.17-2)	1.73 (1.22- 2.82)	3.24 (2.6- 7.8)	0.063

Se realizó una comparación de medianas de los niveles de GH, IGF-1 e Índice IGF-1 en los tres grupos de intensidades en T2 para evaluar las diferencias bioquímicas previas y posteriores al tratamiento con SSA de primera generación encontrando diferencias significativas ($P < 0.001$) en cada una de las determinaciones hormonales tanto en el grupo de hipointensidad y de isointensidad, en comparación con el grupo de hiperintensidad donde no se encontró diferencias con el manejo farmacológico (Tabla 3). Representado en una grafica de cajas y bigotes las medianas y cuartiles de los niveles de GH, IGF-1 e Índice IGF-1 se observa las comparaciones entre las intensidades en T2 (Imagen 1).

Tabla 3. Comparación de medianas de GH, IGF-1 e IGF-1 Index previo y posterior al tratamiento con SSA en cada categoría de intensidad en T2 de la IRM

	Pretratamiento	Postratamiento	DIFF (IC 95%)	P
Hipointensidad, mediana (RIC)				
GH	5.32 (3.3- 6.8)	1.13 (0.72- 3.06)	4.19(1.18-15.73)	<0.001
IGF-1	751.25 (480.8- 1020)	277.15 (219.9- 359.2)	474.1 (216.3-843)	<0.001
IGF-1 Index	3.67 (2.46-4.64)	1.66 (1.17-2)	2.01(0.99-4.33)	<0.001
Isointensidad, mediana (RIC)				
GH	4.68 (1.86- 20.1)	1.71 (0.69- 6.4)	2.97(0.78- 5.76)	<0.001
IGF-1	671.8 (437.8- 874.1)	346.6 (127.7-586)	325.2 (91.9-365.6)	<0.001
IGF-1 Index	2.84 (1.86- 4.63)	1.73 (1.22- 2.82)	1.11 (0.36-2.07)	<0.001
Hiperintensidad, mediana (IC 95%)				
GH	13 (7.8- 55.5)	2.04 (1.11- 2.76)	10.96 (5.76-52.74)	0.25
IGF-1	942.9 (861.4- 1023)	575.1 (495.8-1500)	367.8 (-477-367.8)	1
IGF-1 Index	5.32 (4.53-5.38)	3.24 (2.6- 7.8)	2.08 (-2.51-2.08)	1

Imagen 1. Gráfico de cajas y bigotes de los niveles de (A) GH, (B) IGF-1 e (C) Índice IGF-1 previo y posterior al tratamiento con SSA en cada grupo de intensidad en T2



De igual forma se evaluó la comparación de medianas de los niveles de GH, IGF-1 e Índice IGF-1 en los tres grupos de intensidades en T2 tomando en cuenta si habían sido tratados con cirugía previo al manejo con SSA (n:20) o no (n:21), considerando el tratamiento quirúrgico previo como un factor de confusión para los resultados bioquímicos. No obstante, se encontró asimismo diferencias significativas ($P < 0.05$) en las determinaciones hormonales en el grupo de hipointensidad e isointensidad (Tabla 3.1).

Tabla 3.1 Comparación de medianas de GH, IGF-1 e IGF-1 Index previo y posterior al tratamiento con SSA en pacientes con o sin tratamiento quirúrgico, en cada categoría de intensidad en T2 de la IRM

	Pretratamiento	Posttratamiento	Diff (IC 95%)	P
Hipointensidad, mediana (RIC)				
<i>Sin cirugía</i>				
GH	5.82 (4.86-6.83)	2.61(0.89-3.63)	3.21 (1.18-21.59)	0.01
IGF 1	937.8 (685.1-1202.2)	336.9 (172.1-359.2)	600.9(216.3-1163.1)	0.01
IGF-1 Index	3.76 (3.47-6.32)	1.43 (0.77-1.95)	2.33 (0.99-6.06)	0.01
<i>Con cirugía</i>				
GH	3.32 (1.55-17)	0.74 (0.46-1.58)	2.58 (-0.18- 56.7)	0.03
IGF 1	650.7 (454-879.2)	274.3 (219.9-523.4)	376.4 (-82 - 604.9)	0.07
IGF-1 Index	2.71 (2.37 - 4.64)	1.95 (1.17 - 1.95)	0.76 (-0.45 - 4.33)	0.07
Isointensidad, mediana (RIC)				
<i>Sin cirugía</i>				
GH	7.22 (2.08- 22)	4.98 (0.77-11)	2.24 (0.4 - 4.67)	<0.001
IGF 1	708.8 (475- 844.2)	405 (241.4- 655.9)	303.8(-7.9- 328.8)	0.04
IGF-1 Index	2.75 (1.89-4.82)	2.71 (1.36- 2.86)	0.04 (-0.03-2.35)	0.01
<i>Con cirugía</i>				
GH	2.88 (1.65-18.2)	1.58 (0.6-1.72)	1.3 (0.15-28.8)	0.002
IGF 1	528.4 (418.7-1079)	290.4 (177.1-379.9)	238 (-2.8-504.2)	0.004
IGF-1 Index	2.93 (1.68- 4.1)	1.59 (1-1.98)	1.34 (-0.02 - 2.85)	0.004
Hiperintensidad, mediana (IC 95%)				
<i>Sin cirugía</i>				
GH	7.8	2.04	5.76 (5.76-5.76)	1
IGF 1	942.9	575.1	367.8	1
IGF-1 Index	5.32	3.24	2.08	1
<i>Con cirugía</i>				
GH	34.25 (13-55.5)	1.95 (1.11-2.76)	32.3 (11.89-52)	0.5
IGF 1	942.2 (861.4-1023)	997.9 (495.8-1500)	-55.7 (-477 - 36)*	1
IGF-1 Index	4.95 (4.53- 5.38)	5.24 (2.6- 7.89)	- 0.29 (-2.51 - 1)	1

Se observó respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina de primera generación en un 85.7% (n:12) de los pacientes con hipointensidad y en un 79.1% (n:19) de los pacientes con isointensidad. Ahora bien, se observó respuesta en el grupo de hiperintensidad en un 66.6% pero en dos de tres de los pacientes evaluados. Se categorizó la respuesta al tratamiento en parcial (disminución GH >50% e IGF-1 >30% de la basal) o completa (GH < 1 µg/l, IGF-1 ng/ml normal para edad y sexo y/o Index IGF-1 <1.2 del LSN) encontrando mayor frecuencia de respuesta parcial en 54.1% (n:13) en los pacientes con isointensidad y mayor respuesta completa en un 42.86% (n:6) en el grupo de hipointensidad (Tabla 4).

Tabla 4. Respuesta y tipo de respuesta al tratamiento en cada grupo de intensidad en T2 en la RMI

	HIPOINTENSIDAD % (n: 14)	ISOINTENSIDAD % (n:24)	HIPERINTENSIDAD % (n:3)	P
Respuesta al tratamiento				0.728
Respondedor:	85.71% (12)	79.17% (19)	66.67% (2)	
No respondedor:	14.29% (2)	20.83% (5)	33.3% (1)	
Tipo de respuesta al tratamiento				0.593
Respuesta parcial:	42.86% (6)	54.17% (13)	66.67% (2)	
Respuesta completa:	42.86% (6)	25% (6)	0% (0)	

Se analizó la magnitud de asociación entre la respuesta al tratamiento con SSA de primera generación con la presencia de hipointensidad e isointensidad en T2 en la RMI y tratamiento quirúrgico previo, obteniendo una probabilidad de respuesta al tratamiento farmacológico con un OR 2.55 (P 0.47, IC 95% (0.19 – 34.17)) (Tabla 5).

Tabla 5. Probabilidad de respuesta al tratamiento con SSA de primera generación en pacientes con hipointensidad e isointensidad y con tratamiento quirúrgico previo

Variable	OR	P	IC 95%
Hipointensidad o isointensidad RMN en T2	2.55	0.47	(0.19 – 34.17)

DISCUSIÓN:

En este estudio clínico se encontró que los pacientes con hipointensidad e isointensidad ponderada en T2 en la RMI presentaron adecuada respuesta al tratamiento con SSA de primera generación, con o sin tratamiento quirúrgico previo, en una cohorte de pacientes con acromegalia en población mexicana, cabe mencionar dicho estudio es el primero

realizado en población latinoamericana. Estos resultados se distinguen con lo observado en estudios reportados en la literatura que representan otro tipo de poblaciones, tomando en cuenta también la heterogeneidad que existe entre los estudios tanto en el tipo de evaluación cualitativa o cuantitativa de la intensidad en T2 en la IRM, la definición de hipointensidad en T2, la presencia de imágenes heterogéneas o no interpretables (quísticas, necrosis o hemorragias), la calidad o resolución de las imágenes, la evaluación de las imágenes previo o posterior a una intervención quirúrgicas y/o al tratamiento farmacológico, así como la experticia de neuroradiólogo evaluador (30). Por lo cual en este estudio se intento minimizar dicha heterogeneidad seleccionando pacientes con una adecuada calidad en las IRM previo al tratamiento con SSA, excluyendo aquellos con imágenes no interpretables o heterogéneas, previo tratamiento con agonista de dopamina o radioterapia, y teniendo como definición de intensidad de señal en T2 a la comparación de la intensidad del tumor con la de la sustancia gris del lóbulo temporal, una referencia estándar útil y lógica ya que la materia gris del lóbulo temporal tiene una intensidad de señal muy similar a la del tejido hipofisiario normal, el cual en muchas ocasiones no puede ser visualizado correctamente en este tipo de lesiones y en pacientes con cirugías previas (17,23). Es de resaltar que nuestra cohorte de pacientes presento en mayor frecuencia isointensidad en T2 y mayor tamaño tumoral con presencia de macroadenomas, lo cual puede contribuir a los resultados obtenidos. Así mismo se ha visto la presencia de tumores densamente granulados y expresión de receptores de STTR2 en imágenes isointensas en T2, aunque en menor frecuencia en comparación a la hipointensidad(30), lo cual puede relacionarse a su capacidad de respuesta al SSA de primera generación, pero sin descartar posiblemente otros mecanismos y vías de señalización implicados (31,32).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de los niveles de GH, IGF-1 e Índice IGF-1 previas y posteriores al tratamiento con SSA de primera generación, con o sin tratamiento quirúrgico en el grupo de hipointensidad e isointensidad, sin valores significativos en el grupo de hiperintensidad. Solo los niveles de IGF-1 e Índice IGF-1 en el grupo de hipointensidad en pacientes con cirugía previa tuvieron una tendencia marginal hacia la significancia estadística ($P=0.07$).

Por otra parte, contrario a lo esperado la hiperintensidad presento respuesta parcial al tratamiento en 66.6%, sin embargo, el tamaño de la muestra fue insuficiente en este grupo de pacientes ($n:3$), de los cuales dos de tres tuvieron respuesta al SSA.

La probabilidad de responder al tratamiento con SSA de primera generación en pacientes con hipointensidad e isointensidad con tratamiento quirúrgico previo resulto con un OR 2.55, no obstante, sin alcanzar la significancia estadística ($P 0.47$) y presentar un intervalo de confianza amplio que pasa la unidad, posiblemente debido por el tamaño de la muestra, lo cual puede interferir en el valor de los resultados y predisponer a un error tipo 1 o α . Por lo cual es importante tomar en consideración diferentes aspectos para mejorar

el desarrollo de futuros estudios y disminuir su heterogeneidad, como es el tamaño de la muestra, consensuar una definición estándar para la clasificación de intensidad en T2, la calidad de las imágenes, reducir la variabilidad interobservador con pruebas de concordancia, así como poder asociar las características clínicas, bioquímicas y de imagen, con pruebas de inmunohistoquímica (SSTR2, SSTR5, anti CAM 5.2) y la respuesta al tratamiento con SSA.

Este estudio se realizó tomando en cuenta la disponibilidad de recursos en países en vías de desarrollados donde la clínica, los niveles de hormonas y las imágenes de RMI en T2 que se obtienen durante el abordaje diagnóstico y seguimiento del paciente, pueden ser los recursos accesibles en su mayoría en los centros de atención médica especializada, sin requerir otros procedimientos de intervención en el paciente.

CONCLUSIÓN

La señal de hipointensidad e isointensidad ponderada en T2 en la IRM se asocian a una adecuada respuesta, 85% y 79% respectivamente, a SSA de primera generación en una cohorte de población mexicana. La presencia de dichas intensidades en la población estudiada, son un factor potencial de predicción para la respuesta farmacológica, apoyo clínico para individualizar y dirigir el manejo médico, así como para optimizar los recursos disponibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Katznelson L, Laws ER Jr, et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3933–51. doi: 10.1210/jc.2014-2700.
- 2.- Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Engl J Med.* 2020; 382:937–50. doi: 10.1056/NEJMra1810772.
- 3.- Puig-Domingo M, Bernabeu I, et al. Pasireotide in the Personalized Treatment of Acromegaly. *Front. Endocrinol.* 2021; 16:12:648411. doi: 10.3389/fendo.2021.648411
- 4.- Melmed S, Bronstein MD, et al. A Consensus Statement on Acromegaly Therapeutic Outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14:552–61. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5.
- 5.- Colao A, Auriemma RS, et al. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev.* 2011;32(2):247–271. doi:10.1210/er.2010-0002
- 6.- Eva C Coopmans, Gatto F. Clinical and Radiological Predictors of Biochemical Response to First-Line Treatment With Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly: A Real-Life Perspective. *Front. Endocrinol.* 2021; 12:677919.
- 7.- Heck A, Ringstad G, et al. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77:72–8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04286.x

- 8.- Heck A, Emblem KE, et al. Quantitative analyses of T2-weighted MRI as a potential marker for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Endocrine*. 2016; 52(2):333–343. doi:10.1007/s12020-015-0766-8
- 9.- Shen M, Zhang Q, et al. Predictive value of T2 relative signal intensity for response to somatostatin analogs in newly diagnosed acromegaly. *Neuroradiology*. 2016;58:1057–1065.
- 10.- Esposito D, Ragnarsson O, et al. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):459-469.
- 11.- Wildemberg, Luiz Eduardo et al. “Machine Learning-based Prediction Model for Treatment of Acromegaly With First-generation Somatostatin Receptor Ligands.” *J Clin Endocrinol Metabol*. 2021; 16:106(7): 2047-2056. doi:10.1210/clinem/dgab125.
- 12.- Coopmans, Eva C, et al. Multivariable Prediction Model for Biochemical Response to First-Generation Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2020; 1:105(9): dgaa387. doi:10.1210/clinem/dgaa387.
- 13.- C. Abreu Rosario, et al. Tercer Consenso Nacional de Acromegalia: recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento, *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2021;8:(SUPL. 1):3-21.
- 14.- Giustina A, Barkhoudarian G, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):667-678.
- 15.- Kasuki L, Wildemberg LE, Gadelha MR. Management of endocrine disease: personalized medicine in the treatment of acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):R89-R100.
- 16.- Potorac I, Beckers A, et al. T2-Weighted MRI Signal Intensity as a Predictor of Hormonal and Tumoral Responses to Somatostatin Receptor Ligands in Acromegaly: A Perspective. *Pituitary*. 2017;20:116–20. doi: 10.1007/s11102-017-0788-8.
- 17.- Alhambra MR, Ibanez A, et al. Association between radiological parameters and clinical and molecular characteristics in human somatotropinomas. *Sci Rep*. 2018;8:6173
- 18.- Tortora F, Negro A, et al. Pituitary Magnetic Resonance Imaging Predictive Role in the Therapeutic Response of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas. *Gland Surg*. 2019;8:S150–S8. doi: 10.21037/gs.2019.06.04.
- 19.- Potorac I, Petrossians P, et al. Pituitary MRI Characteristics in 297 Acromegaly Patients Based on T2-weighted Sequences. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22:169–77. doi: 10.1530/ERC-14-0305.

- 20.- Potorac I, Petrossians P, et al. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23:871–881. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0356>.
- 21.- Tortora F, Negro A, Grasso LFS, Colao A, Pivonello R, Splendiani A, et al. Pituitary Magnetic Resonance Imaging Predictive Role in the Therapeutic Response of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas. *Gland Surg* (2019) 8:S150–S8. doi: 10.21037/gs.2019.06.04.
- 22.- Zeynalova A, Kocak B, et al. Preoperative evaluation of tumour consistency in pituitary macroadenomas: a machine learning-based histogram analysis on conventional T2-weighted MRI. *Neuroradiology*. 2019;61(7):767-774.
- 23.- Hagiwara A, Inoue Y, et al. Comparison of growth hormone–producing and non-growth hormone–producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. *Radiology*. 2003;228:533–538.
- 24.- Tortora F, Negro A, Grasso LFS, Colao A, Pivonello R, Splendiani A, et al. Pituitary Magnetic Resonance Imaging Predictive Role in the Therapeutic Response of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenomas. *Gland Surg* (2019) 8:S150–S8. doi: 10.21037/gs.2019.06.04.
- 25.- Bakhtiar Y, Hanaya R, Tokimura H, et al. Geometric survey on magnetic resonance imaging of growth hormone producing pituitary adenoma. *Pituitary* 2014;17:142-9.
- 26.- Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones con seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 [en línea]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
- 27.- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. El Informe Belmont. Principios y Guías éticas para la protección de los sujetos humanos de investigación. Washington. 1979. Disponible en: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/informe-belmont-spanish.pdf>
- 28.- Ley General de Salud, Reformada, Diario Oficial de la Federación, 29 de mayo de 2023, (México).
- 29.- Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Reformada, Diario Oficial de la Federación, 2 de abril de 2014, (México).
- 30.- Ilie M.D, Tabarin A, et al. Predictive factors of somatostatin receptor ligand response in acromegaly, *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Sep;107(11):.doi: 10.1210/jc.2982-2991. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac512>

31.- Colao A, et al. Resistance to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Rev.* 2011; 32:247-71.

32.- Tulipano G, Shulz S. Novel insights in somatostatin receptor physiology. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156 Suppl. 1:S3-11.