



Club bibliográfico

Efectos a largo plazo de la radioterapia sobre el riesgo cardiovascular en acromegalia.

Baldomero González-Virla*

Ronchi CL, Verrua E, Ferrante E, Sala E, Lania AG, Fassnacht M, Beck-Peckcoz P, Spada A, Arosio M. Long-term effects of radiotherapy on cardiovascular risk factors in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 675-684.

Objetivos: La radioterapia es una herramienta adyuvante útil para pacientes con acromegalia no curados por medio de cirugía y/o que no responden a farmacoterapia. Sin embargo, sus efectos específicos sobre la morbilidad cardiovascular y cerebrovascular son aún motivo de discusión.

Diseño: Se analizaron retrospectivamente 42 pacientes curados después de radioterapia convencional (RTC, $n = 31$) o radiocirugía por gamma-Knife (GKRS, $n = 11$) los cuales fueron seguidos por una mediana de tiempo de 16.5 años (rango: 2-40). Cincuenta y seis pacientes curados sólo por medio de cirugía, con concentraciones similares de GH/IGF-1 y duración de la remisión de la enfermedad, se utilizaron como grupo control.

Métodos: Durante el seguimiento se investigaron cambios en factores de riesgo cardiovascular tales como IMC (índice de masa corporal), metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina, presión arterial y perfil de lípidos (desenlace primario pre-definido), y además la ocurrencia de nuevos eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores.

Resultados: El número de sujetos obesos, hipertensos y dislipidémicos incrementó durante el tiempo sólo en los pacientes curados con RT. En contraste, la respuesta a la prueba de tolerancia oral a la glucosa y el porcentaje de sujetos con alteraciones de la glucemia mejoraron sólo en los controles. Como era esperado, el porcentaje de pacientes con falla pituitaria fue significativamente más alto entre los pacientes tratados con RT que entre los controles (86% vs 30%, $p < 0.0005$). A pesar de estos hallazgos, un número similar de pacientes tratados con RT y controles desarrolló eventos cardio y cerebrovasculares (4/42 vs 3/56, p NS). No se encontraron diferencias entre los subgrupos de pacientes con RTC y GKRS.

Conclusiones: El tratamiento con RT en pacientes con acromegalia fue asociado con un peor perfil metabólico, evaluados después de un largo seguimiento; sin embargo, una relación directa entre RT y eventos cardiovasculares permanece aún sin ser dilucidada apropiadamente.

* Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional S.XXI, IMSS.

Fecha de recepción: 01-Enero-2011

Fecha de aceptación: 08-Enero-2011

Comentario

El hipersomatotropismo crónico que presentan los pacientes con acromegalia (GH e IGF-1 elevada) se ha asociado a un incremento de 2-3 veces del riesgo de mortalidad por enfermedades predominantemente cardiovasculares, en comparación con la población general (rango de tasas de mortalidad estandarizada: 1.2-3.6). La radioterapia convencional fraccionada (RTC) y la radiocirugía con gamma-Knife (GKRS) son estrategias de tratamiento adyuvantes que se utilizan en la acromegalia cuando las terapias quirúrgica y farmacológica han fallado para mantener el control de la enfermedad en los pacientes. La RTC es una herramienta terapéutica efectiva que logra la reducción del tamaño tumoral inicial postquirúrgico y un control bioquímico aceptable en los pacientes tratados, aunque a más largo plazo que con otras alternativas de tratamiento (GH < 1 ng/mL a 5 y 10 años post RTC: 46% y 57% de los casos, respectivamente). Es de bajo costo y un medio razonablemente seguro para el control de la enfermedad, con una incidencia relativamente elevada de panhipopituitarismo asociado, que limita en ocasiones su uso en la práctica clínica particularmente en regiones del mundo donde existe disponibilidad de otras opciones farmacológicas de manejo (análogos de somatostatina -AS- y Pegvisomant). La GKRS es una de las técnicas de radiocirugía estereotáctica aplicadas en una sola dosis, la cual está indicada en pacientes con remanentes tumorales pequeños, y que se encuentren lejos del quiasma óptico. La GKRS ha demostrado eficacia en el control bioquímico de la acromegalia en alrededor del 17-82% de los casos, en un período más corto de tiempo que con RTC, y con una tasa variable de deficiencias hormonales. Algunos estudios clínicos han asociado directamente a la radioterapia con la presencia de incremento en la morbilidad cardiovascular, específicamente por causas cardio o cerebrovasculares y deficiencias hormonales (panhipopituitarismo). No se conoce ciertamente si el efecto de este incremento de la morbilidad cardiovascular es efecto directo de la RT o por el contrario es producto del panhipopituitarismo que se presenta en los pacientes.

El presente estudio de Ronchi y cols, presenta la evaluación retrospectiva de una cohorte de 121 pacientes acromegálicos de dos centros diferentes (Alemania e Italia), tratados de manera primaria o secundaria con RTC (N = 97) y GKRS (n = 24). El objetivo primario del estudio fue comparar el efecto a largo plazo de la radioterapia exitosa

sobre el metabolismo de la glucosa y los factores de riesgo cardiovascular con aquellos encontrados en pacientes que fueron sólo sometidos a tratamiento quirúrgico exitoso; de manera secundaria se evaluó la presencia de eventos cardio y cerebrovasculares.

Los resultados del estudio reflejan un peor comportamiento metabólico entre los pacientes tratados con RT comparados con los tratados con cirugía transesfenoidal (CTE), ya que los pacientes radiados presentaron una mayor frecuencia de diabetes, glucosa alterada de ayuno e intolerancia a la glucosa, y un mayor número de pacientes con sobrepeso, dislipidemia e hipertensión. De tal manera que se incrementó en el grupo de RT la cantidad de pacientes que por lo menos tenían un factor de riesgo cardiovascular. Entre ambos grupos de pacientes tratados con RTC y GKRS no se observaron diferencias con respecto a la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, sólo exclusivamente en las concentraciones de triglicéridos, las cuales fueron mayores en el grupo de RT.

Con respecto a los eventos cardio y cerebrovasculares, no se encontraron diferencias entre los grupos de pacientes tratados con RT y los tratados con CTE. Es importante hacer notar que no se pudo establecer correlación entre las deficiencias hormonales (panhipopituitarismo) o las mismas sustituciones de esas deficiencias hormonales (particularmente hipocortisolismo) y las alteraciones metabólicas.

El estudio en referencia tiene limitaciones importantes y sesgos que pudieran confundir las asociaciones establecidas, entre las que podemos mencionar el tamaño de la muestra, el cual es pequeño, lo que limita el poder del estudio y por lo tanto sus inferencias. Es importante mencionar también, que los pacientes acromegálicos tratados y curados con RT tuvieron más tiempo de exposición a hipersomatotropismo que los tratados y curados con CTE; es decir, el tiempo transcurrido entre la RT y la curación fue más prolongado, lo que permite mayor posibilidad de alteraciones hemodinámicas y metabólicas atribuidas al período de exceso de GH.

Concluimos que es importante y necesario realizar estudios epidemiológicos metodológicamente más robustos, que controlen un mayor número de factores que puedan causar confusión, y que nos permitan aislar el efecto puro de la radioterapia sobre el riesgo cardiovascular en la acromegalia.

Correspondencia:
Baldomero González
E-mail: baldogonzal@hotmail.com