

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

Efecto de la radioterapia convencional fraccionada sobre la calidad de vida en pacientes
con macroadenomas de hipófisis no funcionales.

Tesis que presenta
Dra. Patsy Etual Espinosa Cárdenas
Para obtener el diploma en la especialidad en Endocrinología

Tutores:
Guadalupe Vargas Ortega
Baldomero José Gregorio González Virla

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



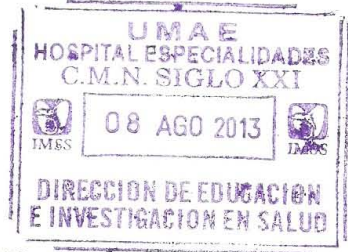
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. MOISÉS MERCADO ATRI
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA

DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA
ASESOR DE TESIS
MÉDICOS DE BASE ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

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

FECHA 31/05/2013

M.C. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA

P R E S E N T E

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

Efecto de la radioterapia convencional fraccionada sobre la calidad de vida en pacientes con macroadenomas de hipófisis no funcionales.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3601-79

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

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

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su ejemplo, su apoyo y por siempre creer en mí

A mi marido, por soportar mis rabietas, consolarme con cariño y darme ánimos todos los días.

A mis maestros, por sus enseñanzas y por siempre tenderme una mano cuando necesité apoyo.

Al Dr Moisés Mercado Atri y a la Dra. Victoria Mendoza Zubieta , por su genialidad y dedicación.

A la Dra. Guadalupe Vargas y al Dr. Baldomero González, por hacer posible este proyecto.

A mi hermana Mariana y a mis amigos, por mostrarme el lado positivo de las cosas y siempre hacerme reír hasta en los peores momentos.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres.

ÍNDICE

	TÍTULO	PAG.
1	Resumen	5
2	Antecedentes	9
3	Pregunta de investigación	19
4	Planteamiento y justificación del problema	20
6	Hipótesis de investigación	21
7	Objetivo	21
8	Material y métodos	21
9	Criterios de selección	21
10	Variables del estudio	22
11	Descripción del estudio	26
12	Análisis estadístico	28
13	Factibilidad	28
14	Aspectos éticos	28
15	Resultados	29
16	Discusión	36
17	Conclusiones	41
18	Bibliografía	42
19	Anexos	44

RESUMEN

Los macroadenomas hipofisarios no funcionantes (MAHNF), son los adenomas hipofisarios más frecuentes, representando el 30-50% de los casos en series quirúrgicas y patológicas (1,2). El tratamiento de primera línea constituye la resección de la lesión, generalmente de forma transesfenoidal. Posterior a la cirugía las opciones de tratamiento para los remanentes tumorales o las recidivas son una nueva cirugía, la radioterapia o el tratamiento médico.

Varios estudios han establecido que la calidad de vida está disminuida en los pacientes con adenomas hipofisarios, incluyendo a los adenomas no funcionantes (13,14,15).

Se ha intentado explicar la disminución en la calidad de vida por varios factores, resaltando el hipopituitarismo, particularmente la deficiencia de GH y la afección en la visión.

El efecto de la radioterapia no ha sido bien establecido, si bien es cierto, tanto la radioterapia como la cirugía pueden producir deficiencias hormonales. Existe poca información con respecto a pacientes con MAHNF y su papel en la calidad de vida.

Objetivo

Evaluar la calidad de vida en pacientes posoperados de MAHNF que recibieron tratamiento coadyuvante con radioterapia convencional fraccionada.

Teniendo como objetivos secundarios, comparar la escala de calidad de vida SF-36 en pacientes posoperados de MAHNF que recibieron radioterapia de forma coadyuvante y un grupo de pacientes no radiados.

Material y Métodos

Se realizará un estudio transversal analítico, donde se incluirán pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, posoperados de resección de MAHNF y que hayan recibido posteriormente radioterapia fraccionada convencional, con expediente clínico y hormonal completo, con sustitución adecuada de los ejes hipofisarios afectados por el padecimiento de fondo. Se evaluará la calidad de vida a través de la aplicación de la Encuesta de Salud SF-36 y se recopilarán otros datos clínicos (edad, género, panhipopituitarismo, hiposomatotropismo y defectos visuales), para caracterizar esta población y finalmente se comparará con sujetos de las mismas características de inclusión que no hayan recibido radioterapia convencional fraccionada.

Resultados

Se incluyeron 177 pacientes, con una edad media de 54.9 ± 13 ; 89 (50%) fueron hombres y 88 (50%) mujeres; 50 pacientes (28%) habían recibido radioterapia convencional, conformando el grupo de radiados.

Al realizar la comparación de los valores obtenidos en las diferentes dimensiones evaluadas en la encuesta de salud SF-36 para calidad de vida; no se encontró diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa en ninguna de ellas. Funcionamiento físico (47 vs 49 $p= 0.94$), desempeño físico (53 vs 56 $p= 0.45$),

dolor corporal (48 vs 49 $p= 0.90$), salud general (43.9 vs 43 $p= 0.59$), vitalidad (50.2 vs 50.6 $p= 0.84$), funcionamiento social (52 vs 46 $p= 0.26$), desempeño emocional (55 vs 55 $p= 0.78$) y salud mental(48 vs 47 $p= 0.68$).

Conclusiones

Al comparar la calidad de vida de pacientes con macroadenoma hipofisiario no funcional, posoperados de resección de la lesión y posteriormente radiados, contra aquellos pacientes que no recibieron radioterapia; no hay diferencia estadísticamente significativa en la calidad de vida entre ambos grupos.

La radioterapia es una opción terapéutica que puede indicarse de forma coadyuvante en el tratamiento quirúrgico de los remanentes tumorales de MAHNF sin tener un efecto importante en la calidad de vida de los pacientes.

Datos del alumno	
Apellido paterno:	Espinosa
Apellido Materno:	Cárdenas
Nombre (s):	Pattsy Etual
Teléfono:	55 41 30 02 82 / 58492250
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Médico Cirujano
Número de cuenta:	404010375
Datos de los Asesores	
Apellido paterno	Vargas
Apellido materno	Ortega
Nombre(s)	Guadalupe
	González
	Virla
	Baldomero José Gregorio
Datos de la Tesis	
Título:	Efecto de la radioterapia convencional fraccionada sobre la calidad de vida en pacientes con macroadenomas de hipófisis no funcionales
No. De páginas:	55
Año:	2014
Número de registro:	R- 2013-3601-79

ANTECEDENTES

Los macroadenomas hipofisarios no funcionantes (MAHNF), son los adenomas hipofisarios más frecuentes, representando el 30-50% de los casos en series quirúrgicas y patológicas (1,2). Su definición es clínica, indicando la ausencia de signos y síntomas secundarios a la hipersecreción hormonal por el tumor; sin embargo la mayoría de ellos sintetizan gonadotropinas o subunidades de gonadotropinas (2).

Los MAHNF clásicamente se han dividido en adenomas gonadotropos, adenomas de células nulas y adenomas silentes, basados en su estructura y características inmunohistoquímicas. Los más frecuentes son los adenomas gonadotropos. Los adenomas silentes constituyen el 15%, siendo los más prevalentes aquellos productores de ACTH (2). La identificación de adenomas silentes mediante inmunohistoquímica ha adquirido importancia debido a que algunos estudios muestran que este tipo de tumores usualmente son más agresivos, se presentan como macroadenomas, invaden con mayor frecuencia el seno cavernoso y tienen una mayor tendencia a la recidiva (3).

La edad promedio de presentación es entre los 50 y 55 años. La mayoría de ellos buscan atención médica por presentar signos y síntomas asociados a los efectos de masa del tumor sobre los tejidos circundantes. Aproximadamente el 25% de los pacientes se presentan con cefalea, secundaria al estiramiento de las meninges y a un incremento gradual de la presión intraselar (2). La extensión supraselar con compresión en el quisma óptico produce defectos en el campo

visual, siendo la hemianopsia bitemporal el más frecuente. La invasión al seno cavernoso produce síntomas con menor frecuencia, pero dentro de éstos se encuentran la afección del tercero, sexto y cuarto nervios craneales, manifestándose como ptosis, oftalmoplejia y diplopía. La extensión paraselar con compresión del lóbulo temporal es muy rara pero puede causar convulsiones (2).

La presencia de astenia, disminución de la libido, impotencia o alteraciones menstruales, secundarios a hipopituitarismo parcial o panhipopituitarismo, se presentan aproximadamente en el 50% de los pacientes. Por lo que la evaluación de los ejes hormonales es una parte fundamental del protocolo diagnóstico. El eje gonadal es el más frecuentemente afectado (77%), seguido por el adrenal (28%) y el tiroideo (22%)(2); en la mayoría de las series, no se evalúa la secreción de GH, sin embargo Dekkers et al. (4) reportaron una deficiencia de GH en el 77% de sus casos de MAHNF.

La resonancia magnética con gadolinio con foco en silla turca, es el estudio de imagen de elección, debido a una resolución superior, permitiendo una mejor delineación del contenido de la silla turca, del quiasma óptico, del tallo hipofisario y del seno cavernoso; claramente estableciendo el grado de invasión a las estructuras vecinas del tumor. (2).

En relación al tratamiento, algunos pacientes asintomáticos y con microadenomas son candidatos a vigilancia, dado que su propensión al crecimiento es lenta (3.2-12.5%). Por otro lado, el 50% de los macroadenomas presentan crecimiento del tumor.

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de primera línea para los MAHNF, dejando a la cirugía transcraneal como una opción en el caso de que el seno esfenoidal no esté neumatizado o que el tumor tenga una extensión predominantemente extraselar. Las complicaciones posquirúrgicas y la mortalidad están directamente asociadas con la experiencia del neurocirujano. Las complicaciones graves, son poco frecuentes, incluyen, empeoramiento de la visión (0.4-1.4%), fístula de líquido cefalorraquídeo (1.5-4.2%), lesión a la arteria carótida (0.4-1.4%), meningitis (0.5-1.9%), oftalmoplejia (0.4-1.9%) y hemorragia residual en lecho quirúrgico (0.8-2.8%). El 15% de las cirugías se complica con diabetes insípida transitoria, pero es permanente sólo en el 5% de los casos. La mortalidad perioperatoria oscila entre 0.2-1.2%. (2).

Posterior a la cirugía las opciones de tratamiento para los remanentes tumorales o las recidivas son una nueva cirugía, la radioterapia o el tratamiento médico.

Debido a la expresión de receptores dopaminérgicos, específicamente el subtipo 2 y la expresión de receptores para somatostatina, predominantemente el SSTR3 y SSTR2 en los MAHNF; se ha estudiado la terapia tanto con agonistas dopaminérgicos (AD) y análogos de somatostatina. Colao et al. (5) reportó con el uso de AD en 199 MAHNF una disminución en el tamaño del tumor en 27.6% y estabilidad en el tamaño tumoral en el 63.5%. El mismo grupo reportó una disminución del tamaño del tumor de 5% y estabilidad en el 83% de los pacientes con MAHNF tratados con análogos de somatostatina. Sin embargo se necesitan

estudios a largo plazo para establecer el papel de la terapia médica en el tratamiento de los MAHNF.

Finalmente, la radioterapia se ha establecido como una de las opciones de tratamiento para MAHNF posterior a la cirugía; sin embargo hasta el momento permanece controversial el momento indicado para aplicarla.

Park et al. (6) reportó una recurrencia de tumor de 3.2% contra 50.5% a 10 años en el grupo de MAHNF tratado con radioterapia inmediata posquirúrgica contra el grupo que únicamente se dio seguimiento por imagen. De igual forma Sheline et al. (7) reportó una recurrencia del 34% contra recurrencia de 100% a 15 años en pacientes en los que se aplicó radioterapia posquirúrgica inmediata y a los que no. Como éstos, existen varios estudios en los que se ha reportado una disminución significativa en la recurrencia de tumor tras la aplicación de radioterapia inmediatamente después de la cirugía contra aquellos en los que no la recibieron, lo cual llevó a la radioterapia inmediata posquirúrgica a ser una práctica común (8, 9).

Sin embargo, desde hace algunos años, avances en las técnicas quirúrgicas han llevado a la reevaluación de la radioterapia posquirúrgica inmediata de rutina. En estudios más recientes se han observado recurrencias menores en aquellos pacientes en los que no se administra radioterapia posquirúrgica, entre 12 y 21% con un seguimiento a 6 años (10). Es probable que esta disminución en la recurrencia se asocie a la posibilidad de una resección más

completa de los tumores que ofrece el refinamiento en las técnicas quirúrgicas, incluyendo el uso del microscopio y la guía fluoroscópica.

La mejoría en los índices de recurrencia en los pacientes tratados únicamente con cirugía, así como la reciente disposición de resonancia magnética de alta resolución, ha llevado a que la postergación de radioterapia posquirúrgica sea una opción viable en aquellos pacientes en los que hubo una resección total o casi-total de la lesión y que disponen de neuroimagen de alta resolución para seguimiento (11, 12).

Al parecer el control del tumor no se ve afectado por el retraso en la aplicación de radioterapia; incluso tumores agresivos pueden ser tratados eficaz y seguramente con radioterapia al momento en que se demuestra por imagen progresión de la enfermedad o recurrencia (6).

Existen factores de riesgo para la recurrencia después de la resección quirúrgica, siendo los más importantes la presencia de un remanente importante tras la cirugía y la invasión al seno cavernoso. Se han descrito algunos otros factores de riesgo como son ser un paciente joven, el tamaño del tumor, que se trate de un tumor variante oncocitoma y cirugía hipofisiaria previa (6). El índice de proliferación también se ha propuesto como un predictor significativo de recurrencia, sin embargo su valor como único marcador es incierto.

Parte de la revaloración de la utilidad de la radioterapia posquirúrgica inmediata, fue el riesgo contra beneficio de exponer a un paciente a los efectos adversos de la radioterapia sin que esto modificara el control de la enfermedad.

Dentro de los efectos adversos más importantes, encontramos el desarrollo de hipopituitarismo, cuya incidencia se ha reportado de un 30-50% de los casos (6). Con el uso de las técnicas modernas de radioterapia y dosis totales de radiación menores a 50 Gy, la incidencia de daño al nervio óptico o necrosis del lóbulo temporal con las consiguientes alteraciones cognitivas son extremadamente bajas. El incremento del riesgo de una segunda neoplasia maligna por exposición a radiación y vasculopatía, son complicaciones raras, pero reconocidas (11). También se ha reportado un incremento en el riesgo de enfermedad cerebrovascular (2).

Cualquier condición médica es capaz de restringir la vida de un paciente, incluyendo aspectos físicos, emocionales y sociales. Recientemente la calidad de vida se ha considerado un importante marcador de salud; siendo un reflejo de los efectos que tiene tanto la enfermedad como el tratamiento sobre el funcionamiento del individuo.

Varios estudios han establecido que la calidad de vida está disminuida en los pacientes con adenomas hipofisarios, incluyendo a los adenomas no funcionantes (13,14,15).

Se han conducido estudios de casos y controles comparando MAHNF y adenomas funcionantes contra pacientes sanos o contra pacientes crónicamente enfermos; se ha evaluado la calidad de vida antes y después de tratamiento; presentando afecciones variables dependiendo del tipo de hormona que producen o si son no funcionantes (13).

Dekkers et al. (16) encontró una disminución considerable en la calidad de vida en los pacientes con MAHNF exitosamente tratados, al compararlos contra controles sanos; se reportó incremento en la fatiga, disminución de energía, limitaciones de rol por problemas físicos, así como una reducción en la actividad y en la motivación.

Al parecer los pacientes con enfermedad de Cushing son los más severamente afectados (13); incluso en aquellos que cumplen criterios de curación a largo plazo (promedio de 13 años), experimentan una disminución considerable en la calidad de vida, con alteraciones físicas y psicosociales, especialmente en la presencia de hipopituitarismo (17).

Varios estudios encontraron una disminución en la calidad de vida en pacientes con acromegalia al compararlos contra controles sanos; sobretodo en los rubros de salud general y vitalidad (18). Incluso en aquellos en remisión a largo plazo (12 años en promedio), se encontró una disminución en la calidad de vida, siendo la duración de la enfermedad, tratamiento con radioterapia y presencia de problemas articulares factores que correlacionaban negativamente con la calidad de vida (19).

No todos los estudios son consistentes, Page et al. (20), no encontró diferencia al evaluar la calidad de vida entre pacientes tratados de MAHNF y pacientes que habían sido sometidos a cirugía de mastoides.

Se ha intentado explicar la disminución en la calidad de vida por varios factores, resaltando el hipopituitarismo, particularmente la deficiencia de GH y la afeción en la visión.

Se encontró al hipopituitarismo como un factor independiente de la calidad de vida en pacientes tratados por enfermedad de Cushing, afectando tanto el área física como psicosocial (14,17). Dekkers et al. (16) encontró al hipopituitarismo y a la edad como factores predominantes de la disminución de la calidad de vida en pacientes con MAHNF; siendo la deficiencia de LH/FSH un factor independiente en la reducción de la actividad e incremento de la fatiga física. En un estudio realizado en pacientes acromegálicos se encontró que aquellos pacientes que desarrollaban deficiencia de hormona de crecimiento tras la curación de acromegalia, tenían una disminución en la calidad de vida importante en comparación con aquellos que no habían hecho deficiencia (21).

Incluso en pacientes sin adenoma hipofisiario, pero con hipopituitarismo por otras causas (traumatismo cerebral), se ha encontrado que tienen una disminución en la calidad de vida, al compararlos con pacientes hormonalmente suficientes (22).

No en todos los estudios se ha encontrado al hipopituitarismo como factor independiente para la disminución en la calidad de vida (20). Dekkers et al (16) no reportaron asociación entre la deficiencia de GH y la calidad de vida; incluso se ha visto que la sustitución con rHGH no mejora la calidad de vida al compararla con placebo en pacientes con deficiencia de la misma (23).

Tenemura et al. (14) encontraron que la calidad de vida en pacientes con deterioro de la función visual se reducía de forma importante en comparación con aquellos con una función visual normal, sobretodo afectando el aspecto físico. De igual forma se encontró que la calidad de vida asociada a la visión se encontraba significativamente deteriorada en pacientes con adenomas hipofisarios, al compararlos con controles sanos; siendo el grado de defecto visual y la duración de los síntomas oculares, los factores más significativamente relacionados con la afección en la calidad de vida (24).

El efecto de la radioterapia no ha sido bien establecido, si bien es cierto, tanto la radioterapia como la cirugía pueden producir deficiencias hormonales. Existe poca información con respecto a pacientes con MAHNF y su papel en la calidad de vida.

Page et al. encontraron una disminución en la calidad de vida por una mayor incidencia de depresión y disminución en el control de las emociones en aquellos pacientes que habían sido tratados con radioterapia en contraste con pacientes operados de mastoides. En un estudio realizado en pacientes acromegálicos con criterios de curación, se estableció que el antecedente de radioterapia se asociaba a una disminución en la calidad de vida de todas las subescalas, sobretodo en los que estaban asociados a fatiga (19).

Existen cuestionarios generales que pueden ser aplicados a la población general o a diferentes grupos de pacientes, comparando posteriormente cuánto afecta su

calidad de vida la enfermedad que padecen; uno de estos cuestionarios es la Encuesta de Salud SF-36 (Short Form 36 Health Survey).

La SF-36 fue desarrollada como resultado de 2 grandes estudios en Estados Unidos, el Health Insurance Experiment y el Medical Outcomes Study. En 1991, con el fin de obtener un instrumento estandarizado que permitiera comparar el estado de salud en poblaciones de diferentes países; se inició el proyecto “Evaluación internacional de la calidad de vida” (International Quality of life assesment Project, IQOLA), para traducir, adaptar y probar la aplicabilidad intercultural de la SF-36.

El instrumento del SF-36 incluye 36 preguntas, que una vez calificadas, generan ocho dimensiones diferentes sobre la calidad de vida relacionada con la salud, incluyendo funcionamiento físico, desempeño físico, desempeño emocional, dolor corporal, vitalidad, funcionamiento social, salud mental y percepción general de salud. Todas las dimensiones son calificadas en una escala que varía de 0 a 100, con el valor de 100 que representa el mejor estado posible de salud. A partir de estas dimensiones es posible estimar dos componentes de la calidad de vida relacionada con la salud, uno físico y otro mental (25). Además la SF-36 incluye el concepto de cambio global en la percepción del estado de salud actual respecto al año anterior o conocida también como pregunta del estado de transición.

La versión autorizada de la SF-36 para su uso en México siguió un proceso estandarizado de traducción/retraducción por expertos bilingües; así mismo, se

hicieron análisis por grupos focales representativos y se llevó a cabo una evaluación formal de la calidad de cada traducción (26).

Se ha analizado psicométricamente la validez y confiabilidad de la adaptación de la SF-36 para su uso en México, mostrando que es consistente en todos los supuestos de manera satisfactoria; siendo un instrumento muy adecuado para su uso en investigación y en la práctica clínica (27,28).

Sin embargo, una limitación significativa de la SF-36 en pacientes con adenomas hipofisarios es la falta de preguntas específicas relacionadas con la función sexual y gonadal (13).

Está bien establecido que los pacientes con adenomas hipofisarios, tanto funcionantes, como no funcionantes, presentan una disminución en la calidad de vida. El papel de la radioterapia en este ámbito aún es incierto, sin embargo existen algunos estudios que establecen que aquellos pacientes radiados presentan puntuaciones menores en las encuestas que evalúan calidad de vida, sin saberse bien a bien porqué. La mayoría de los estudios existentes comparan pacientes con MAHNF contra controles sanos o sometidos a alguna otra cirugía de cráneo, sin embargo no existen estudios que comparen pacientes con MAHNF radiados contra pacientes con MAHNF no radiados.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿La radioterapia convencional fraccionada aplicada a pacientes posoperados de macroadenoma de hipófisis no funcional disminuye los índices de calidad de vida en comparación con los pacientes no radiados?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

En el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI se cuenta con una clínica de aproximadamente 500 pacientes portadores de MAHNF. En nuestro Servicio, se le brinda al paciente una atención integral que incluye los manejos neuroendocrinológico, neurooftalmológico y neuroquirúrgico. La primera opción terapéutica de estos pacientes es el tratamiento quirúrgico el cual logra la desmasificación tumoral de un 80% de la lesión. El seguimiento posoperatorio de los pacientes consiste en realizar RMN anuales con la finalidad de detectar recidivas tumorales. El 30% de nuestros pacientes han requerido una segunda intervención quirúrgica por recidiva tumoral y un 7% una tercera cirugía. Una opción terapéutica coadyuvante posquirúrgica es la aplicación de radioterapia en pacientes con remanentes tumores y evidencia de recidiva tumoral, sin embargo el uso de la misma se asocia a la presencia de tumores secundarios, atrofia del nervio óptico y aumento de enfermedades cardiovasculares como el EVC. De igual forma existe un aumento de las deficiencias hormonales relacionadas con el uso de la RT. El panhipopituitarismo y el hiposomatotropismo juegan un papel importante en el aumento de las comorbilidades metabólicas y se ha documentado una disminución en la calidad de vida en los pacientes con MAHNF.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

1. La radioterapia disminuye la calidad de vida en los pacientes posoperados de MAHNF comparados con los pacientes no radiados.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la calidad de vida en pacientes posoperados de MAHNF que recibieron tratamiento coadyuvante con radioterapia convencional fraccionada.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar la escala de calidad de vida SF-36 en pacientes posoperados de MAHNF que recibieron radioterapia de forma coadyuvante y un grupo de pacientes no radiados.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio. Estudio transversal analítico.
2. Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.
3. Población y lugar de estudio: Adultos mayores de 18 años, posoperados de MAHNF que acuden al servicio de Endocrinología del HECMNSXXI.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- De ambos sexos.
- Pacientes posoperados de MAHNF que recibieron radioterapia fraccionada de forma posquirúrgica.
- Con expediente clínico y hormonal completo.
- Con sustitución adecuada de los ejes hipofisarios afectados por el padecimiento de fondo.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan recibido radio-cirugía (Gamma-Knife).
- Pacientes que hayan recibido radioterapia de forma primaria.

Criterios de eliminación:

- Pacientes cuyos cuestionarios no sean legibles o estén con información incompleta.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Edad

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua

Unidad de medición: Años

Definición conceptual: Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.

Definición operacional: Años cumplidos a la fecha de estudio.

Género

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica

Unidad de medición: masculino y femenino

Definición conceptual: construcción simbólica que alude al conjunto de atributos socioculturales asignados a las personas a partir del sexo biológico que convierten la diferencia sexual en una desigualdad social entre hombres y mujeres.

Definición operacional: género definido de acuerdo al agregado en su número de afiliación.

Panhipopituitarismo

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica

Unidad de medición: si/no

Definición con conceptual: deficiencia de al menos 3 hormonas hipofisarias.

Definición operacional: deficiencia de al menos 3 hormonas hipofisarias al momento de realizar la encuesta de salud SF-36.

Hiposomatotropismo

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica

Unidad de medición: si/ no

Definición con conceptual: deficiencia de secreción de hormona de crecimiento.

Definición operacional: Valor de IGF-1 menor al límite normal bajo establecido para la edad y género al momento de contestar encuesta de salud SF-36.

Calidad de vida

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: continua

Unidad de medición: puntos

Definición conceptual: de acuerdo a la OMS es la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno.

Definición operacional: puntuaciones obtenidas de las 36 preguntas incluidas en la encuesta de salud SF-36, divididas en 8 dimensiones diferentes sobre la calidad de vida relacionada con la salud: funcionamiento físico, desempeño físico, desempeño emocional, dolor corporal, vitalidad, funcionamiento social, salud mental y percepción general de salud. Todas las dimensiones son calificadas en una escala que varía de 0 a 100, con el valor de 100 que representa el mejor estado posible de salud. Las puntuaciones son normalizadas de acuerdo a puntuaciones de población general. A partir de estas dimensiones es posible estimar dos componentes de la calidad de vida relacionada con la salud, uno físico y otro mental. (Para mayor información para definición de dimensiones incluidas y calificación de la encuesta de salud SF-36 ver anexo1-3).

Radioterapia convencional fraccionada

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica

Unidad de medición: si/no

Definición con conceptual: Haber recibido tratamiento con radiación ionizante, en el que la fuente de radiación está a cierta distancia del paciente y se aplica en varias sesiones.

Definición operacional: tener registro en expediente de haber recibido tratamiento con radiación ionizante, en el que la fuente de radiación está a cierta distancia del paciente y se aplica en varias sesiones.

Alteraciones visuales

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica

Unidad de medición: si/no

Definición con conceptual: presencia de alteraciones en el campo visual debido a compresión del quiasma óptico por el macroadenoma.

Definición operacional: presencia de puntos ciegos en el campo visual definidos por campimetría.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Se incluirán pacientes mayores de 18 años posoperados de resección de MAHNF que recibieron radioterapia fraccionada de forma posquirúrgica, atendidos en el servicio de endocrinología del HECMNSXXI, que cuenten con expediente clínico y hormonal completo. Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión se les otorgará encuesta de salud SF-36, para ser autocontestada, previa firma de consentimiento informado. El reclutamiento tendrá lugar en el periodo comprendido entre noviembre de 2012 y abril de 2013.

1. Reclutamiento e inclusión de pacientes.

Todos los pacientes consecutivos que acudan a la consulta externa de la clínica de macroadenomas hipofisarios no funcionantes del HECMNSXXI.

2. Recolección de datos

- Personal capacitado sobre la aplicación de la encuesta, estará presente durante la entrega y llenado de la misma, para resolver dudas de los pacientes, en cuanto a su contenido y forma de llenado.
- Los cuestionarios serán entregados a médico investigador, quien llevará a cabo la puntuación del mismo, los promedios de las 8 dimensiones del cuestionario y normalización de las puntuaciones. Con los datos obtenidos se llenarán las hojas de recolección de datos para posteriormente vaciarlas en programa estadístico.
- El médico investigador recolectará la información sobre el resto de variables (edad, género, panhipopituitarismo, hiposomatotropismo, alteraciones visuales) del expediente clínico.

3. Análisis de resultados.

- El médico investigador recibirá los datos sobre la encuesta de salud SF-36, así como el resto de variables obtenidas de expediente clínico para llevar a cabo análisis estadístico; con el objetivo de determinar la afección de la radioterapia en la calidad de vida de los pacientes con MAHNF.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizarán medidas de tendencia central y de dispersión de las variables de acuerdo a la distribución de las mismas. En caso de media se utilizará desviación estandar y para las medianas se reportaran los rangos intercuartílios. Para establecer normalidad se utilizará la prueba de Shapiro-Wilks. La comparación de proporciones se hará con una prueba de Chi cuadrada. Se realizará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

FACTIBILIDAD Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

La clínica de MAHNF cuenta con aproximadamente 500 pacientes. El HECMNSXXI, cuenta con la infraestructura necesaria, para adquirir los datos en cuanto a perfil hormonal, campimetría y sustitución de deficiencias hormonales de los pacientes. La entrega de los cuestionarios y la recolección de datos serán llevadas a cabo por médicos residentes del servicio, sin implicar un costo extra a la institución.

A todos los pacientes se les solicitará su autorización para participar en el estudio mediante una carta de consentimiento informado. Se mantendrá completa discreción sobre la identidad de los participantes así como la confidencialidad de los resultados.

El estudio se someterá a revisión por los comités de Ética e Investigación de la Coordinación de Nacional de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social. No habrá remuneración económica para los participantes

RECURSOS DISPONIBLES

Se cuenta en la institución con los recursos humanos, materiales y logísticos para llevar a cabo el proyecto. El cuadro básico del IMSS cuenta con los medicamentos necesarios para la sustitución hormonal en caso necesario. Los estudios de laboratorio forman parte de la evaluación habitual de los pacientes y no implica un costo para el paciente.

RESULTADOS

Se incluyeron 177 pacientes, con una edad media de 54.9 ± 13 ; 89 (50%) fueron hombres y 88 (50%) mujeres; 50 pacientes (28%) habían recibido radioterapia convencional, conformando el grupo de radiados; en este grupo predominó el género masculino, constituyendo el 60%, mientras que en el grupo de no radiados predominó el género femenino (54%), sin existir diferencia estadísticamente

significativa entre ambos grupos ($p= 0.10$). La edad promedio en el grupo de radiados fue de 55.7 ± 12.8 años, y de 54.63 ± 13.13 años en los no radiados, sin existir diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (Tabla 1)

En cuanto a la presencia de comorbilidades, en el grupo de radiados se encontró a 12 (24%) de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) , 15 (30%) de los pacientes padecían hipertensión arterial sistémica (HAS), 13 (26%) cursaban con dislipidemia y 8 (16%) presentaron diabetes insípida posquirúrgica. En el grupo de los no radiados 20 (16%) presentaron diagnóstico de DM2 al momento de responder la encuesta, 27 (29%) HAS, 39 (31%) cursaban con dislipidemia y 16 (13%) con diabetes insípida. Al comparar ambos grupos, no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la presencia de estas comorbilidades (Tabla1, Figura 1)

Sin embargo al evaluar los diferentes ejes hipofisarios, se encontró predominio de deficiencia del tirotrópo, gonadotrópo y somatotrópo, así como panhipopituitarismo en los pacientes que habían recibido radioterapia, resultando estas diferencias entre los grupos estadísticamente significativas. En el grupo de radiados 45 (92%) presentaron hipotiroidismo, en comparación con 94 (74%) en el grupo de no radiados ($p= 0.009$). Deficiencia del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se presentó en 31 (63%) de los radiados, 61 (48%) en el grupo de no radiados ($p=0.07$). Se observó hipogonadismo hipogonadotrópico en 38 (76%) de los radiados y sólo en 73 (57%) en los no radiados ($p=0.02$). Treinta y tres (70%) de los pacientes radiados presentaban deficiencia en la secreción de hormona de crecimiento, contra 56 (47%) de hiposomatotropismo en el grupo de no radiados

($p= 0.009$). Al evaluar el panhipopituitarsismo, se encontró que lo presentaban 34 (71%) de los pacientes que habían recibido radioterapia convencional y en 63 (51%) en los no radiados ($p=0.01$) (Tabla 1, Figura 2).

Se encontró que 45 (92%) de los pacientes radiados cursaban con déficit en el campo visual detectado por campimetría, mientras que se encontraron 105 (83%) pacientes con déficit visual en el grupo de no radiados, sin existir diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.12$).

Al realizar la comparación de los valores obtenidos en las diferentes dimensiones evaluadas en la encuesta de salud SF-36 para calidad de vida; no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguna de ellas (Tabla 2). En cuanto al funcionamiento físico, que evalúa el grado en el que la falta de salud afecta actividades de la vida diaria, como el cuidado personal o subir escaleras, la mediana fue de 47 (38-55) puntos en el grupo de radiados, contra una mediana de 49 (41-53) puntos en los no radiados ($p= 0.94$).

En cuanto a la dimensión de desempeño físico, que evalúa el grado en el que la falta de salud interfiere en el trabajo y otras actividades diarias, produciendo un rendimiento menor al deseado, la mediana en el grupo radiado fue de 53 (28-56) puntos, contra una de 56 (28.56) puntos en el grupo no radiado ($p= 0.45$).

La medida de la intensidad del dolor padecido y su efecto en el trabajo habitual y en las actividades del hogar, evaluada en la dimensión de dolor corporal, se obtuvo una mediana de 48 (39-56) puntos en el grupo de radiados vs una mediana de 49 (41-56) puntos en los no radiados, sin existir diferencia con significancia estadística entre ellos ($p= 0.90$).

En la dimensión de salud general, que representa una valoración personal del estado de salud, que incluye la situación actual y las perspectivas futuras y la resistencia a enfermar, la media en el grupo de radiados fue de 43.9 (± 10) puntos, contra una media de 43.09 (± 8.8) en el grupo de no radiados ($p= 0.59$).

En relación a la dimensión de vitalidad, entendiéndose como el sentimiento de energía, frente al de cansancio y desánimo, el grupo de radiados obtuvo una puntuación media de 50.62 (± 12), frente a una puntuación media muy similar en el grupo de no radiados de 50.23 (± 11.3), sin existir diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($p= 0.84$).

El grado en el que los problemas físicos o emocionales derivados de la falta de salud interfieren en la vida social habitual, fue evaluado en el rubro de funcionamiento social, la mediana obtenida en el grupo de radiados fue de 52 (35-57), contra una mediana de 46 (37-52) en el grupo de no radiados ($p= 0.26$).

Al evaluar el desempeño emocional, es decir, el grado en el que los problemas emocionales afectaban al trabajo y otras actividades diarias, considerando la reducción del tiempo dedicado, disminución del rendimiento y del esmero en el trabajo; se obtuvo una mediana de 55 (24-55) en ambos grupos ($p= 0.78$).

Finalmente en el rubro de salud mental, considerando la depresión, ansiedad, autocontrol y bienestar general, se obtuvo una mediana de 48 (37-59) en los radiados y una mediana de 44(37-55), sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

El componente de salud física, resultado de la conjunción de los valores obtenidos en las escalas de funcionamiento físico, desempeño físico, dolor

corporal y salud general; proporciona una idea general de la salud física del paciente incluyendo las limitaciones en la vida diaria y en el trabajo que genera la enfermedad y el dolor, así como la percepción general de salud; la mediana obtenida en este componente para el grupo de radiados fue de 48 (36-54) vs una mediana de 47 (39-54) puntos en los no radiados ($p= 0.68$).

En el componente de salud mental, resultado de la conjunción de los valores obtenidos en las escalas de vitalidad, funcionamiento social, desempeño social y salud mental; proporciona una idea general de la salud mental del paciente incluyendo las limitaciones en la vida diaria y en el trabajo que generan las alteraciones en el estado de ánimo; se obtuvo una mediana de 52 (36-59) puntos en el grupo de radiados, contra una mediana de 48 (36-55) en el grupo de no radiados, una diferencia sin significancia estadística ($p=0.29$).

Tabla 1. Características basales de los pacientes (n= 177)			
	Radiados n= 50 (28%)	No Radiados n= 127 (72%)	P
Edad, años (media ± DE)	55.7 (12.8)	54.6 (13.13)	0.60
Género, masculino (n)%	(30) 60%	(59) 46%	0.10
Diabetes Mellitus (n)%	(12) 24%	(20) 16%	0.19
Hipertensión arterial sistémica (n)%	(15) 30%	(37) 29%	0.90
Dislipidemia (n)%	(13) 26%	(39) 31%	0.53
Diabetes insípida (n)%	(8) 16%	(16) 13%	0.55
Hipotiroidismo (n)%	(45) 92%	(94) 74%	0.009
Hipocortisolismo (n) %	(31) 63%	(61) 48%	0.07
Hipogonadismo (n)%	(38) 76%	(73) 57%	0.02
Hiposomatotropismo (n)%	(33) 70%	(56) 47%	0.009
Panhipopituitarismo (n)%	(34) 71%	(63) 51%	0.01
Déficit campimétrico (n)%	(45) 92%	(105) 83%	0.12

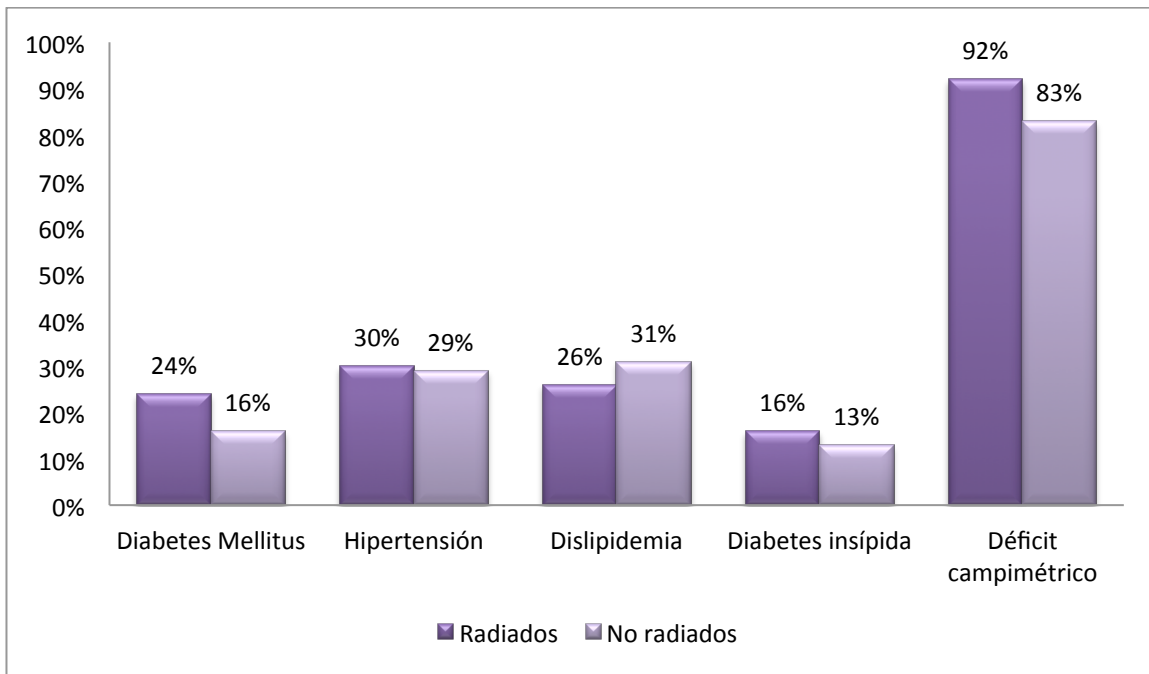


Figura 1. Presencia de comorbilidades en pacientes radiados y no radiados

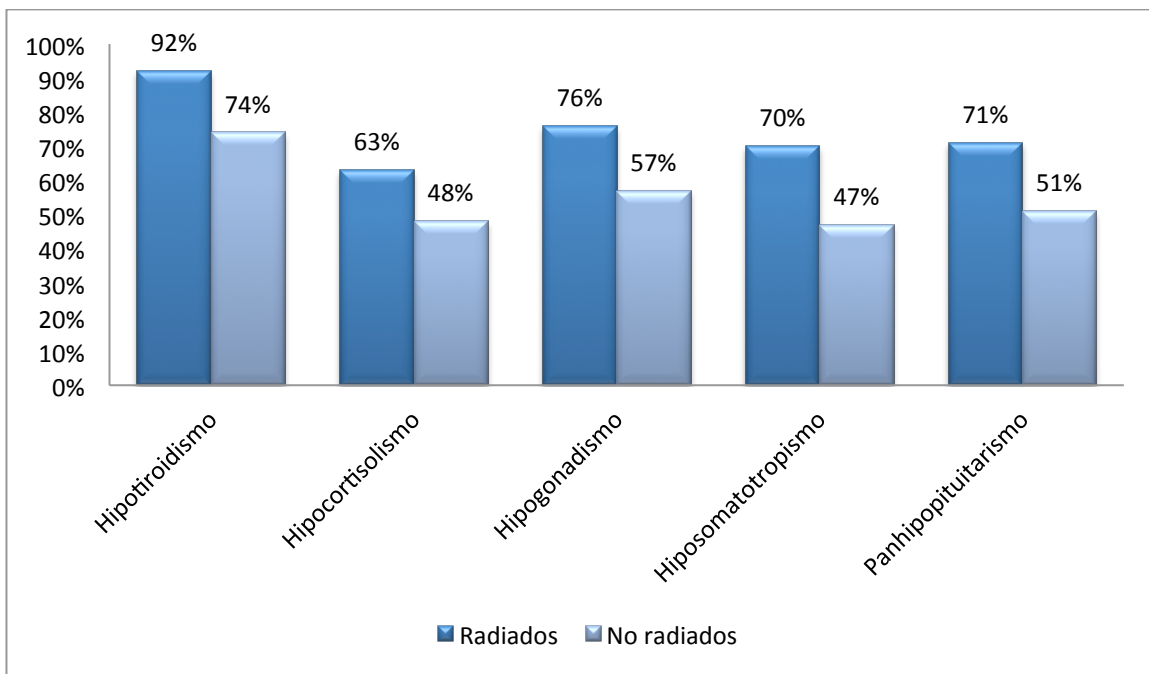


Figura 2. Alteraciones en ejes hipofisarios en pacientes radiados y no radiados.

Tabla 2. Resultados de Encuesta SF-36			
Dimensión de Salud	Radiados n=50 (28%)	No Radiados n= 127 (72%)	<i>p</i>
Funcionamiento físico (mediana, RI)	47 (38-55)	49 (41-53)	0.94
Desempeño físico (mediana, RI)	53 (28-56)	56 (28-56)	0.45
Dolor corporal (mediana, RI)	48 (39-56)	49 (41-56)	0.90
Salud General (media, ±DE)	43.9 ±10	43.09 ±8.8	0.59
Vitalidad (media , ±DE)	50.62 ± 12	50.23 ±11.3	0.84
Funcionamiento social (mediana, RI)	52 (35-57)	46 (37-52)	0.26
Desempeño emocional (mediana, RI)	55 (24-55)	55 (24-55)	0.78
Salud mental (mediana, RI)	48 (37-59)	44 (37-55)	0.24
Componente físico (mediana, RI)	48 (36-54)	47 (39-54)	0.68
Componente Mental (mediana, RI)	52 (36-59)	48 (36-55)	0.29

DISCUSIÓN

En este estudio los resultados muestran que al evaluar la calidad de vida en pacientes posoperados de resección de macroadenoma hipofisario no funcionante que recibieron radioterapia, comparados con aquellos que no recibieron radioterapia; no existe diferencia en ninguna de las dimensiones evaluadas por la encuesta de salud SF-36, entre ambos grupos.

Al revisar la literatura, la mayoría de los estudios sobre calidad de vida realizan una comparación de pacientes con MAHNF contra pacientes sanos; no hay estudios que se hayan dirigido únicamente a evaluar el efecto de la radioterapia sobre la calidad de vida en pacientes con MAHNF.

En su estudio Page et al (20) evaluó la calidad de vida en pacientes tratados y en seguimiento por MAHNF contra pacientes posoperados de cirugía de mastoides, sin encontrar diferencia entre ellos. Se hizo el análisis de un subgrupo en el que incluían pacientes que habían recibido radioterapia, 18 pacientes en total; se encontró que únicamente presentaban un menor puntaje en la dimensión de salud mental evaluada por la encuesta de salud SF 36 en comparación con aquellos que habían sido sometidos a cirugía de mastoides (71 vs 81 $p < 0.05$); el resto de las dimensiones evaluadas no presentó diferencia estadísticamente significativa, al igual que en este estudio.

Por otra parte, Dekkers et al (16) evaluó la calidad de vida en pacientes con MAHNF exitosamente tratados contra controles de la población sana; a diferencia de este estudio, encontró una disminución de la calidad de vida en los pacientes con MAHNF estadísticamente significativa, tanto en ámbitos físicos, psicológicos y sociales. Específicamente en lo que corresponde a la encuesta de salud SF-36, se encontraron puntajes disminuidos de los pacientes con MAHNF, en lo que corresponde a las dimensiones de funcionamiento social (78.9 vs 86.3 $p < 0.05$), desempeño físico (65.0 vs 86.9 $p < 0.001$), desempeño emocional (69.0 vs 89 $p < 0.001$) y salud general (57.3 vs 70.33 $p < 0.001$).

Apoyando estos resultados, Johnson et al (13), comparó la calidad de vida en pacientes con adenomas hipofisarios, incluyendo adenomas no funcionantes,

contra sujetos sanos, encontrando una disminución en los puntajes de todas las dimensiones de calidad de vida evaluadas con encuesta de salud SF-36.

De igual forma, al hablar de pacientes con acromegalia, Biermasz et al (19) realizó un estudio donde comparaba la calidad de vida mediante diferentes escalas, incluida la encuesta de salud SF-36, de pacientes curados de acromegalia y controles sanos; encontró que aquellos pacientes que habían curado tras la cirugía y sin necesidad de reemplazo hormonal, tenían puntuaciones estadísticamente significativas más altas en la dimensión de funcionamiento físico ($p= 0.04$), desempeño físico ($p= 0.04$) y vitalidad ($p= 0.02$); que aquellos pacientes que habían sido sometidos a radioterapia y tenían deficiencias hormonales. Proponiendo que la radioterapia estaba asociada a una disminución significativa en la calidad de vida.

De forma similar, van der Klaauw (29), al realizar un estudio prospectivo sobre calidad de vida en pacientes curados de acromegalia, durante un seguimiento de 4 años, encontró que la historia de radioterapia, afectaba negativamente varias subescalas, entre ellas, la energía, dolor, fatiga física, disminución en la actividad y motivación, depresión, ansiedad y desempeño físico; concluyendo que la radioterapia era uno de los principales factores de riesgo para empeoramiento progresivo de la calidad de vida.

van Aken (17), al estudiar calidad de vida en pacientes curados de Cushing vs población sana, encontró una disminución en la calidad de vida en todas las

subescalas evaluadas por la encuesta de salud SF-36, excepto en dolor corporal que no fue estadísticamente significativa; al evaluar un subgrupo de pacientes a los que se había sometido a radioterapia, 11 en total, no encontró una peor calidad de vida en comparación con aquellos que no habían sido radiados.

A pesar de que en este estudio se encontró una mayor prevalencia de hipotiroidismo, hipogonadismo, hiposomatotropismo y panhipopituitarismo en el grupo de radiados, no influyó en la existencia de diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las dimensiones de calidad de vida evaluadas en la encuesta de salud SF-36. Es probable que la presencia de deficiencias hormonales, en pacientes radiados no juegue un papel tan importante en la disminución de la calidad de vida en comparación con lo no radiados. De forma similar, aunque comparando pacientes con MAHNF contra población sana; Dekkers (16), encontró que la deficiencia de GH, no constituyó un factor de riesgo para disminución en la calidad de vida; así mismo la sustitución con rhGH no produjo un efecto benéfico sobre la calidad de vida. En el estudio de Page et al (20), no hubo diferencia en la calidad de vida entre los pacientes con MAHNF con 2 o más deficiencias hormonales comparados con pacientes posoperados de cirugía de mastoides; teniendo el mismo resultado al evaluar únicamente la deficiencia de GH.

A pesar de que Dekkers(16), no encuentra a la deficiencia de hormona de crecimiento como un factor que disminuya la calidad de vida; refiere que la

presencia de múltiples deficiencias hormonales hipofisiarias fue el predictor más importante para la disminución de la calidad de vida; con la teoría de que la terapia de sustitución hormonal no reproduce los niveles normales de hormonas en los pacientes sanos, la imperfección en la terapia de reemplazo puede producir algunos desarreglos fisiológicos y consecuentemente interferir negativamente en la calidad de vida.

Por otro lado, Wexler et al (21) comparó la calidad de vida en pacientes curados de acromegalia con deficiencia de hormona de crecimiento, contra pacientes curados de acromegalia sin deficiencia de hormona de crecimiento; encontró una disminución estadísticamente significativa en los puntajes de todas las subescalas evaluadas por el cuestionario SF-36 en aquellos deficientes de hormona de crecimiento, incluso tras haber ajustado para IMC, uso de radioterapia, tiempo transcurrido desde la cirugía y deficiencia de ACTH.

En este estudio no hubo diferencia en cuanto a la presencia de déficit campimétrico entre radiados y no radiados; al parecer sin efecto en la calidad de vida al comparar estos dos grupos. Sin embargo, Tenemura et al (14) al comparar la calidad de vida entre pacientes posoperados de MAHNF con defecto visual contra aquellos que no presentaban defecto visual, encontró una disminución en los puntajes de funcionamiento físico, desempeño físico, funcionamiento social y desempeño emocional, estadísticamente significativas. Apoyando los hallazgos de Tenemura, Okamoto et al (24), evaluó la calidad de vida asociada a la visión en

pacientes con adenomas hipofisarios y los comparó contra controles sanos; encontró que la calidad de vida asociada a la visión estaba significativamente deteriorada en pacientes con adenomas, siendo factores importantes en este deterioro el grado del defecto visual y la duración de los síntomas oculares.

CONCLUSIONES

Al parecer existe una disminución de la calidad de vida en los pacientes con MAHNF en relación controles sanos; sin embargo cuando se comparan contra una población enferma se pierde la significancia estadística de esta diferencia. A pesar de que existen estudios que sugieren a la radioterapia como un factor de riesgo para disminución en la calidad de vida, la mayoría de estos estudios hacen esta sugerencia a partir de un subgrupo pequeño de pacientes radiados y en ocasiones sin tomar en cuenta algunos otros factores como el déficit visual o la presencia de deficiencias hormonales.

La radioterapia es una opción terapéutica que puede indicarse de forma coadyuvante en el tratamiento quirúrgico de los remanentes tumorales de MAHNF sin tener un efecto importante en la calidad de vida de los pacientes

BIBLIOGRAFÍA

1. Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Europ J Endocrinol* 2007; 154: 753-756.
2. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 625-38.
3. Scheithauer B, Jaap A, Horvath E, Kovacs K, Lloyd R, Meyer F, et al. Clinically Silent Corticotroph tumors of the pituitary gland. *Neurosurgery*. 2000; 47:723-730.
4. Dekkers O, Pereira A, Roelfsema J et al. Observation alone after transsphenoidal surgery of nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1796-1801.
5. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical Therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 905-915.
6. Park P, Chandler W, Barkan A, Orrego J, Cowan J, Griffith K, et al. The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 2004; 55(1):100-6.
7. Sheline GE. Treatment of nonfunctioning chromophobe adenomas of the pituitary. *AJR Am J Roentgenol* 1974; 120: 553-561.
8. Brada M, Rajan B, Traish D, Ashley S, Homes –Sellors PJ, Nussey S, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1993; 38:571-578.

9. Rush S, Cooper PR. Symptom resolution, tumor control and side effects following radiotherapy for pituitary macroadenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1031-1034.
10. Jane JA, Thapar K, Kaptain GJ, Maartens N, Laws ER Jr. Pituitary surgery: Transsphenoidal approach. *Neurosurgery* 2002; 51: 435-444.
11. Gittoes NJ, Bates AS, Tse W, Bullivant B, Sheppard MC, Calyton RN, et al. Radiotherapy for non-functioning pituitary tumors. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 331-337.
12. Woollons AC, Hunn MK, Rajapakse YR, Toomath R, Hamilton DA, Conaglen JV, et al. Non functioning pituitary adenomas: Indications for postoperative radiotherapy. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 713-717.
13. Johnson M, Woodburn C, Vance M. Quality of life in patients with pituitary adenoma. *Pituitary* 2003; 6: 81-87.
14. Tanemura E, Nagatani T, Aimi Y, Kishida Y, Takeuchi K, Wakabayashi T. Quality of life in nonfunctioning pituitary macroadenoma patients before and after surgical treatment. *Acta Neurochir* 2012; 154: 1895-1902.
15. Webb M, Badia X. Quality of life in growth hormone deficiency and acromegalia. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 221-232.
16. Dekkers O, van der Klaauw A, Pererira A, Biermasz N, Honkoop P, Roelfsema F, et al. Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3364-3369.
17. Van Aken M, Pereira A, Biermasz N, van Thiel S, Hoftijzer H, Smit J, et al. Decreased quality of life in patients after long term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3279-3286.

18. Rowles S, Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM, Trainer PJ. Quality of life in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL. Acromegaly quality of life Questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 337-41.
19. Biermasz N, Van Thiel S, Pereira A, Hoftijzer H, vanHemert A, Smit J, et al. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 90: 2731-9.
20. Page R, Hammersley M, Burke, Wass J. An account of the quality of life of patients after treatment for non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 401-406.
21. Wexler T, Gunnell L, Omer Z, Kuhlthau K, Beauregard C, Graham G, et al. Growth hormone deficiency is associated with decreased quality of life in patients with prior acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2471-2477.
22. Kloze M, Watt T, Brennum J, Felt-Rasmussen U. Posttraumatic hypopituitarism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3861-3868.
23. Arwert L, Deijen J, Witlox J, Drent M. The influence of growth hormone (GH) substitution on patient-reported outcomes and cognitive functions in GH-deficient patients: a meta-analysis. *Growth Horm IGF Res* 2004;15: 47-54.
24. Okamoto Y, Okamoto F, Hiraoka T, Yamada S, Oshika T. Vision Related quality of life in patients with pituitary adenoma. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 318-322.

25. Duran-Arenas L, Gallegos-Carrillo K, Salinas-Escudero G, Martínez-Salgado H. Hacia una base normativa mexicana en la medición de calidad de vida relacionada con la salud, mediante el Formato corto 36. *Salud Pública de México* 2004; 46: 306-315.
26. Ware J, Keller S, Gandek B, Brazier J, Sullivan M, the IQOLA Project Group. Evaluating translation of health status questionnaires: Methods from the IQOLA Project. *Int J Technol Assess Health Care* 1995; 11: 525-551.
27. Zúniga M, Carrillo –Jimenez G, Fos P, Gandek B, Medina-Moreno M. Evaluación del estado de salud con la encuesta SF-36: resultados preliminares en México. *Salud pública de México* 1999; 41: 110-118.
28. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana J, et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit* 2005; 19(2): 135-50.
29. van der Klaauw A, Biermasz N, Hoftijzer H, Pereira A, Romijn J. Previous radiotherapy negatively influences quality of life during 4 years of follow up in patients cured from acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69 (1): 123- 128.

ANEXO 1. ENCUESTA DE SALUD SF-36

CUESTIONARIO DE SALUD SF-36
VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (junio de 1999)

INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

Copyright © 1995 Medical Outcomes Trust
All rights reserved.
(Versión 1.4, Junio 1.999)
Correspondencia:
Dr. Jordi Alonso
Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios
I.M.I.M.
Doctor Aiguader, 80
E- 08003 Barcelona, España
Tel. + 34 3 221 10 09
ax. + 34 3 221 32 37
E-mail: pbarbas@imim.es

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1 Excelente
- 2 Muy buena
- 3 Buena
- 4 Regular
- 5 Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 Algo mejor ahora que hace un año
- 3 Más o menos igual que hace un año
- 4 Algo peor ahora que hace un año
- 5 Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 Sí, me limita mucho

- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1 Sí
- 2 No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- 1 Sí
- 2 No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1 Sí
- 2 No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

- 1 Sí
- 2 No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1 Sí
- 2 No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1 Sí
- 2 No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1 Sí
- 2 No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los

problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1 No, ninguno
- 2 Sí, muy poco
- 3 Sí, un poco
- 4 Sí, moderado
- 5 Sí, mucho
- 6 Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1 Siempre

- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿ con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Algunas veces
- 4 Sólo alguna vez
- 5 Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

ANEXO 2. DEFINICIÓN DE LAS DIMENSIONES DE LA ENCUESTA DE SALUD SF-36 Y PREGUNTAS CORRESPONDIENTES

<p>Funcionamiento físico (función física)</p> <p>Preguntas: 3 – 12.</p>	<p>Grado en el que la falta de salud limita las actividades físicas de la vida diaria, como el cuidado personal, caminar, subir escaleras, tomar o transportar cargas y realizar esfuerzos moderados e intensos.</p>
<p>Desempeño físico (rol físico)</p> <p>Preguntas: 13-16.</p>	<p>Grado en el que la falta de salud interfiere en el trabajo y otras actividades diarias, produciendo como consecuencia un rendimiento menor del deseado, o limitando el tipo de actividades que se pueden realizar o la dificultad de las mismas.</p>
<p>Dolor corporal</p> <p>Preguntas: 21-22.</p>	<p>Medida de la intensidad del dolor padecido y su efecto en el trabajo habitual y en las actividades del hogar.</p>
<p>Salud general</p> <p>Preguntas: 1, 33-36.</p>	<p>Valoración personal del estado de salud, que incluye la situación actual y las perspectivas futuras y la resistencia a enfermarse.</p>
<p>Vitalidad</p> <p>Preguntas: 23, 27, 29 y 31</p>	<p>Sentimiento de energía y vitalidad, frente al de cansancio y desánimo.</p>
<p>Funcionamiento social (función social)</p> <p>Preguntas: 20 y 32</p>	<p>Grado en el que los problemas físicos o emocionales derivados de la falta de salud interfieren en la vida social habitual</p>
<p>Desempeño emocional (rol emocional)</p> <p>Preguntas: 17-19</p>	<p>Grado en el que los problemas emocionales afectan al trabajo y otras actividades diarias, considerando la reducción del tiempo dedicado, disminución del rendimiento y del esmero en el trabajo.</p>
<p>Salud mental</p> <p>Preguntas: 24-26, 28 y 30</p>	<p>Valoración de la salud mental general, considerando la depresión, ansiedad, autocontrol y bienestar general.</p>

<p>Componente de salud física:</p>	<p>Resultado de la conjunción de los valores obtenidos en las escalas de funcionamiento físico, desempeño físico, dolor corporal y salud general. Que proporciona una idea general de la salud física del paciente incluyendo las limitaciones en la vida diaria y en el trabajo que genera la enfermedad y el dolor, así como la percepción general de salud.</p>
<p>Componente de salud mental:</p>	<p>Resultado de la conjunción de los valores obtenidos en las escalas de vitalidad, funcionamiento social, desempeño social y salud mental; proporcionando una idea general de la salud mental del paciente incluyendo las limitaciones en la vida diaria y en el trabajo que generan las alteraciones en el estado de ánimo.</p>

ANEXO 3. ¿CÓMO PUNTUAR LA ENCUESTA DE SALUD SF-36?

Paso 1. Establecer la puntuación de cada una de las preguntas:

Pregunta	Respuesta original	Valor en escala 0-100
1, 2, 20, 22, 34, 36	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	1	0
	2	50
	3	100
13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	1	0
	2	100
21, 23, 26, 27, 30	1	100
	2	80
	3	60
	4	40
	5	20
	6	0
24, 25, 28, 29, 31	1	0
	2	20
	3	40
	4	60
	5	80
	6	100
32, 33, 35	1	0
	2	25
	3	50
	4	75
	5	100

Paso 2. Sacar el promedio de cada una de las dimensiones de la encuesta de salud, de acuerdo a los valores obtenidos en la escala del 0-100 en cada una de las preguntas.

Paso 3. Obtener puntuaciones de cada uno de las dimensiones de la encuesta de salud, ajustados en base a normativa mexicana, cuyos valores se encuentran en el trabajo realizado por Duran-Arenas y colaboradores (25).

ANEXO 6. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F; a _____

Por medio del presente, _____ acepto participar en el protocolo de investigación, “Efecto de la radioterapia convencional fraccionada sobre la calidad de vida en pacientes con macroadenomas de hipófisis no funcionales”, del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

El objetivo de este estudio es evaluar la calidad de vida en pacientes posoperados de MAHNF que recibieron tratamiento coadyuvante con radioterapia convencional fraccionada. La calidad de vida se evaluará con el llenado de un cuestionario que ya se ha aplicado en personas mexicanas sanas.

Mi participación en el estudio consiste en contestar el cuestionario.

Declaro que se me ha informado ampliamente que este estudio no implica ningún riesgo para mi salud, ni procedimientos adicionales a los habituales para mi enfermedad. La información proporcionada será manejada de forma confidencial.

Manifiesto que mi participación es voluntaria, sin remuneración económica y entiendo que conservo el derecho de negarme a participar en el estudio, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal me ha asegurado que mis datos serán manejados en forma confidencial en las presentaciones o publicaciones de este estudio y que en todo momento se respetará mi privacidad.

Nombre y Firma del Paciente

Investigador

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo