



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**

**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“ENFERMEDADES CARDIOMETABOLICAS EN PACIENTES  
POSOPERADOS DE MACROADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONAL Y  
RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE.”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD  
DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DR. JOSE PABLO CASTILLO DE LA GARZA**

**TUTORES:**

**DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA**

**DR. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA**

México Distrito Federal, México. A 10 de agosto de 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

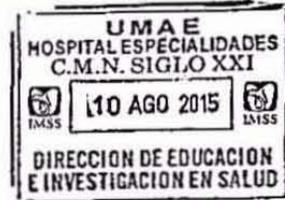


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.



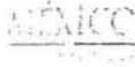
DOCTORA  
**DIANA G. MENEZ DIAZ**  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DOCTOR  
**GUILLERMO FLORES PADILLA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DOCTORA  
**GUADALUPE VARGAS ORTEGA**  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



"2014, Año de Octavio Paz".

**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 30/06/2014

**M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA**

**P R E S E N T E**

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

**"ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS EN PACIENTES POSOPERADOS DE  
MACROADENOMA DE HIPOFISIS NO FUNCIONAL Y RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO  
COADYUVANTE."**

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

Núm. de Registro
R#2014-3601-165

ATENTAMENTE

**DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SALUD, BIENESTAR Y CALIDAD DE VIDA

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, quienes me han levantado cuando he caído, pero más importantemente me han enseñado a hacerlo por mí mismo y que sin su apoyo y amor incondicional el camino de la vida sería mucho más difícil.

A Alex, mi mejor amigo y hermano, gracias por enseñarme a ver quien soy realmente y por mostrarme lugares y cosas que jamás hubiera hecho, fuiste y serás mi ejemplo siempre.

A Dany, mi hermano y amigo incondicional, gracias por ser mi apoyo siempre.

A mis amigos del alma, Rafael y Joselo, que me recuerdan constantemente mis raíces, pero también mis metas y objetivos y que gracias a su apoyo y cariño siempre han sido más fáciles de realizar.

A mis compañeros y hermanos de la residencia: Karla, Alejandro, Megan, gracias por ser la luz en mi camino.

Agradezco al Instituto Mexicano del Seguro Social y a la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme realizar esta importante parte de mi formación profesional.

**1. DATOS DE ALUMNO**

CASTILLO DE LA GARZA JOSÉ PABLO

29 años

dr.pablocastillo@gmail.com

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Especialidad en Medicina Interna

**2. DATOS DE LOS ASESORES**

VARGAS ORTEGA GUADALUPE

Endocrinóloga adscrita al Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades CMN SXXI

GONZALEZ VIRLA BALDOMERO JOSE GREGORIO

Endocrinólogo adscrito al Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades CMN SXXI

**3. DATOS DE LA TESIS**

ENFERMEDADES CARDIOMETABOLICAS EN PACIENTES POSOPERADOS  
DE MACROADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONAL Y RADIOTERAPIA  
COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE

85 páginas

R- 2014- 3601- 165

## ÍNDICE

	<b>TÍTULO</b>	<b>Pag.</b>
<b>1</b>	<b>Resumen</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Antecedentes</b>	<b>9</b>
<b>3</b>	<b>Pregunta de investigación</b>	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>Planteamiento y justificación del problema</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>Hipótesis de investigación</b>	<b>38</b>
<b>7</b>	<b>Objetivo</b>	<b>38</b>
<b>8</b>	<b>Material y métodos</b>	<b>39</b>
<b>9</b>	<b>Criterios de selección</b>	<b>39</b>
<b>10</b>	<b>Variables del estudio</b>	<b>40</b>
<b>11</b>	<b>Descripción del estudio</b>	<b>52</b>
<b>12</b>	<b>Análisis estadístico</b>	<b>52</b>
<b>13</b>	<b>Resultados</b>	<b>54</b>
<b>14</b>	<b>Discusión y Conclusiones</b>	<b>71</b>
<b>15</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>73</b>
<b>19</b>	<b>Anexos</b>	<b>79</b>

## RESUMEN

### ENFERMEDADES CARDIOMETABOLICAS EN PACIENTES POSOPERADOS DE MACROADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONAL Y RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE

José Pablo Castillo De La Garza (a), Guadalupe Vargas-Ortega (b), Baldomero José Gregorio González Virla (c)

- (a) Médico Residente. Servicio de Medicina Interna Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
- (b) Médicos de base. Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
- (c) Médicos de base. Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Introducción:** Los macroadenomas hipofisarios no funcionantes son tumores benignos del sistema nervioso central que se pueden encontrar hasta en 10% - 27% de la población adulta. Son tumores mayoritariamente de células gonadotropas y se presentan clínicamente con datos de compresión e hipopituitarismo secundario. Actualmente las opciones terapéuticas para este tipo de tumores se han ampliado significativamente, pudiéndose ofrecer al paciente tratamiento médico, cirugía y radioterapia, dependiendo esto del tamaño, la extensión y localización; sin embargo la cirugía continúa siendo el tratamiento más adecuado para el tipo no funcionante. Debido a que los macroadenomas responden bien a la radiación, la radioterapia ha sido parte del manejo de esta patología por las últimas 4 décadas. Con el tiempo algunos investigadores han observado mayor presencia tanto de eventos cardiovasculares como de descontrol metabólico en los pacientes sometidos a radioterapia predominantemente no fraccionada. Se sabe que en los pacientes con acromegalia aumenta el riesgo cardiovascular, aparentemente de manera especial al ser tratados con radioterapia; esto se ha traspolado hasta generalizar la idea de el descontrol metabólico secundario a la radioterapia. Sin embargo esto no es del todo claro en pacientes con macroadenomas no funcionantes que reciben radioterapia como tratamiento primario ó secundario, por lo que documentamos la presencia de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular antes y después de el tratamiento con radioterapia.

**Objetivo:** Comparar la frecuencia de enfermedades metabólicas (DM, HAS, síndrome metabólico, obesidad y dislipidemia mixta) antes y después del uso de radioterapia en pacientes posoperados de macroadenomas de hipófisis no funcional.

**Material y métodos:** Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos evaluados en la de Clínica del MAHNF del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Con estos datos se realizó un estudio observacional, transversal descriptivo. Se realizó la descripción de las variables de acuerdo a su distribución. Para el establecimiento de normalidad se realizó la prueba de Shapiro-Wilks. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se describieron con media  $\pm$  DE, las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se describieron con mediana y rangos intercuartílicos. Para la descripción de variables cualitativas se utilizaron proporciones. La comparación de variables cuantitativas se realizó con T pareada o Wilcoxon sum Rank test según aplique. Para la comparación de proporciones se usó  $\chi^2$  o exacta de Fisher acorde a tablas.

**Resultados:** Encontramos que de los 67 pacientes que cumplieron criterios de inclusión se analizaron 67 variables las cuales conformaban síndrome metabólico, pero también resistencia a la insulina y además medimos otros factores de riesgo cardiovascular que pudieran afectar el resultado. Encontramos que de manera neta el 28% de los pacientes de la muestra presentaban enfermedad cardiovascular y que solo el 19% presentó alteraciones posteriores al tratamiento con radioterapia. Así mismo la presencia de síndrome metabólico en pacientes pre radioterapia fue de 52% sin embargo posterior al seguimiento únicamente la presentaron el 48% de los pacientes.

**Discusión y conclusión.** Encontramos que los pacientes posterior a la exposición a radioterapia en múltiples modalidades, no presentaron aumento del riesgo cardiovascular, expresado en el desarrollo de síndrome metabólico ó enfermedad cardiovascular, a diferencia de lo que se sugiere en cohortes internacionales, en grandes trabajos de seguimiento de pacientes con macroadenomas. En este centro de referencia endocrinológica se ha encontrado que el uso de radioterapia en cualquiera de sus modalidades no tiene repercusión por sí misma en enfermedades cardiometabólicas en pacientes con macroadenomas no funcionantes hipofisarios. Esto a su vez nos da mayor seguridad para el empleo de radioterapia en estos pacientes, que aunque no hay estudios ni recomendaciones de uso temprano de radioterapia en macroadenomas no funcionantes, podría ser una tendencia si se sigue definitivamente la línea de que la radioterapia no es especialmente nociva en el aspecto cardiovascular.

## INTRODUCCIÓN

Los macroadenomas hipofisarios no funcionantes son tumores benignos del sistema nervioso central que se pueden encontrar hasta en 10% - 27% de la población adulta <sup>(3)</sup>. Son tumores mayoritariamente de células gonadotropas y se presentan clínicamente con datos de compresión e hipopituitarismo secundario <sup>(4)</sup>. Actualmente las opciones terapéuticas para este tipo de tumores se han ampliado significativamente, pudiéndose ofrecer al paciente tratamiento médico, cirugía y radioterapia, dependiendo esto del tamaño, la extensión y localización; sin embargo la cirugía continúa siendo el tratamiento más adecuado para el tipo no funcionante <sup>(5)</sup>. Debido a que los macroadenomas responden bien a la radiación, la radioterapia ha sido parte del manejo de esta patología por las últimas 4 décadas <sup>(6)</sup>. Con el tiempo algunos investigadores han observado mayor presencia tanto de eventos cardiovasculares como de descontrol metabólico en los pacientes sometidos a estas terapias, predominantemente en los pacientes con acromegalia <sup>(2)(1)(3)(7)</sup>. Estudios recientes no han sido capaces de demostrar un aumento de descontrol metabólico en los pacientes con acromegalia <sup>(2)(8)</sup>. En este grupo de pacientes se ha encontrado hasta un incremento de 2 a 3 veces la mortalidad, la cual se ha asociado con los niveles séricos de GH por encima de 2.5 ug/l, y las causas de muerte están relacionadas cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorias <sup>(1)</sup>; sin embargo esto no es del todo claro en pacientes con macroadenomas no funcionantes que reciben radioterapia como tratamiento primario ó secundario, por lo que documentamos la presencia de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular antes y después de el tratamiento con radioterapia.

## **ANTECEDENTES**

### **EPIDEMIOLOGÍA E IMPORTANCIA DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONANTES**

Los adenomas hipofisarios comprenden el 10 a 20% de todos los tumores intracraneales y tienen una incidencia de 10 casos por millón por año. Hasta un 25 a 30% de los pacientes no tienen un síndrome clínico de hipersecreción hormonal y son definidos clínicamente como adenomas de hipófisis no funcionantes. Cuando estos tumores son mayores de 1 cm en alguno de sus diámetros se les denomina macroadenomas hipofisarios no funcionantes (MAHNF) y cuando son menores de este diámetro se clasifican como microadenomas. Una categoría especial de tumores hipofisarios no funcionantes incluye los incidentalomas hipofisarios; que son micro o macroadenomas hipofisarios asintomáticos que constituyen hallazgos derivados del advenimiento y amplio uso de la resonancia magnética y tomografía axial computarizada. Se considera que hasta en un 4 a 20% de individuos normales se pueden encontrar adenomas hipofisarios incidentales y proponen un reto diagnóstico. <sup>(1)</sup>

Cerca del 80% de los macroadenomas de hipófisis corresponden a MAHNF, mientras que el resto se asocia a producción hormonal de algún tipo. Discriminar a los tumores productores de hormonas de los no funcionantes es la labor principal del endocrinólogo ya que el tratamiento y pronóstico de los pacientes depende de ello. <sup>(5,7)</sup>

Aunque los MAHNF no producen un cuadro clínico hormonal característico, su importancia radica en que originan deficiencias hormonales severas y discapacidad cuando se asocian a cefalea crónica y disminución de la agudeza visual. Actualmente constituyen una causa importante de incapacidad permanente en los hospitales de tercer nivel que concentran a estas patologías y son una carga económica para todo el sistema de salud.

## **ETIOPATOGENIA**

Los MAHNF se originan en la parte anterior de la hipófisis denominada adenohipófisis, generalmente se trata de tumores benignos originados de alguna de las múltiples líneas celulares que conforman a esta glándula.

La heterogeneidad en el tipo celular de los tumores no funcionantes es grande. *In vitro*, investigaciones han demostrado que la mayoría de estos tumores sintetizan hormonas glucoproteicas hipofisarias intactas (FSH, LH, TSH) y /o subunidades libres de estas glicoproteínas (subunidad- alfa, b- FSH, b - LH, b - TSH). Algunos producen gonadotropinas y sus subunidades aunque son biológicamente inactivas. También pueden producir pequeñas cantidades de FSH y LH intactas activas, pero la sobreproducción de gonadotropinas o las subunidades hormonales puede ser defectuosa y rara vez causan síntomas clínicos.<sup>(2)</sup>

Inmunohistoquímicamente la mayoría de los adenomas no funcionantes resultan positivos para hormonas hipofisarias: un 40-65% tienen positivamente

para gonadotropinas o sus subunidades, un 10% tiñen para células corticotropas, mientras que la tinción para células somatotropas, tirotropas, lactotropas o mixtas es menos frecuente. Solo un 20 a 40% de los tumores son inmunohistoquímicamente negativos para todas las hormonas y sus subunidades y son llamados adenomas de células nulas.<sup>(5)</sup>

Los tumores no funcionantes que tiñen positivamente para alguna hormona [adrenocorticotropa (ACTH), hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL) o la hormona estimulante tiroidea (TSH)], pero que son secretadas en muy poca cantidad o de manera anormal y que no llegan a causar síndromes clínicos, se denominan como adenomas corticotropos, somatotropos, lactotropos o tirotropos silentes.<sup>(2)</sup> Los más frecuentes son los adenomas corticotropos silentes y se considera que tienen una evolución más agresiva (crecimiento más rápido y tendencia a la invasividad) con un peor pronóstico a largo plazo por la posibilidad de recurrencia. También se han descrito algunos casos de adenomas productores de hormona de crecimiento (GH) sin actividad biológica aunque son menos comunes y su comportamiento biológico aun no es claro.<sup>(14)</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

### **Clínico y bioquímico**

Debido a que no existe un incremento en la producción hormonal que origine un síndrome específico, la mayoría de los pacientes con tumores no funcionantes buscan atención médica por los síntomas asociados al efecto de masa del tumor. Es frecuente el retraso en el diagnóstico desde el inicio de los

síntomas hasta el descubrimiento del adenoma incluso hasta por varios años, por lo que generalmente al momento del diagnóstico se encuentran tumores de gran extensión. <sup>(1)</sup>

Lo más frecuente es detectarlos en la tercera y sexta década de la vida. Al momento del diagnóstico, aproximadamente el 60% de los tumores son mayores a 1 cm en su diámetro máximo y se asocian a cefalea y alteraciones visuales en un 70% de los casos. La compresión de estructuras vecinas origina diferentes síntomas: las alteraciones visuales son secundarias a la compresión del nervio óptico (por ejemplo: hemianopsia temporal).

La compresión de la hipófisis normal es la causa de múltiples deficiencias hormonales y el hipogonadismo suele ser una de las manifestaciones principales en estos tumores, en las mujeres es frecuente la amenorrea secundaria y en los hombres la disfunción sexual. En muchos casos la deficiencia de hormonas sexuales (hipogonadismo) se puede asociar a hiperprolactinemia (por compresión de la vía dopaminérgica que libera el tono normal inhibitorio sobre la prolactina). <sup>(1,26)</sup>

El hipogonadismo puede resultar también de la hipersecreción de los péptidos glucoproteicos hipofisarios o más comúnmente sus subunidades monoméricas de las hormonas gonadotropas. En una tercera parte de los pacientes la subunidad beta de la FSH esta elevada y en una quinta parte la subunidad alfa esta elevada. La hipersecreción de más de una subunidad monomérica con o sin LH/FSH es común. Las elevaciones de gonadotropinas y sus subunidades sugieren que la masa hipofisaria es un tumor secretor de gonadotropinas (gonadotropinoma), pero el incremento puede también

corresponder a un hipogonadismo primario (de origen testicular u ovárico) como el que sucede durante la menopausia. El incremento paradójico de gonadotrofinas y subunidades libres en respuesta a TRH ocurre en muchos pacientes con adenomas hipofisarios secretores de glicoproteínas y puede ser usado para confirmar que la masa selar es un tumor hipofisario, sin embargo este tipo de pruebas no se realizan de manera frecuente <sup>(1)</sup> ya que distinguir un gonadotropinoma de un tumor no funcionante no tiene implicaciones en el tratamiento o pronóstico.

Otras deficiencias hormonales como el hipotiroidismo secundario e insuficiencia suprarrenal ocurren en alrededor del 80 y 60% respectivamente.

Un punto importante en la evaluación de este tipo de tumores es la determinación de los niveles de prolactina sérica para descartar la presencia de un prolactinoma, porque el manejo de estos tumores es principalmente médico y no quirúrgico como en el caso de los MAHNF. Se debe distinguir a los pacientes que requieren cirugía como tratamiento primario de los que pueden responder con agonistas dopaminérgicos. Sin embargo en algunos casos puede ser difícil de distinguir entre un tumor productor de prolactina contra hiperprolactinemia por disfunción del tallo, especialmente en aquellos adenomas con extensión supraselar.

Los niveles de prolactina mayores de 200 ng/ml están más frecuentemente asociados a tumores secretores de prolactina y los menores de 100 ng/ml sugieren disfunción del tallo hipofisario. Los pacientes con niveles entre 100 y 200 ng/ml presentan un problema diagnóstico que debe re-evaluarse, al igual que las elevaciones moderadas o niveles normales de

prolactina sérica. En estos pacientes se recomienda repetir el estudio en condiciones especiales porque puede ocurrir un “efecto Hook”, que es un error en el ensayo cuando existe una hiperprolactinemia masiva que no puede ser detectada a menos que la muestra sea diluida en 1:100. <sup>(2)</sup>

En los microadenomas hipofisarios rara vez se observa crecimiento tumoral a lo largo de los años. Se ha sugerido que la progresión de un microadenoma a macroadenoma no es muy frecuente. Datos presentados previamente sugieren que el crecimiento significativo del tumor ocurre en solo 10%, por lo que la resección quirúrgica no está indicada a menos que exista un defecto visual reciente (menor de 1 año de evolución), cefalea importante asociado a invasión e incluso se ha sugerido que podría mejorar la función hipofisaria con el tratamiento quirúrgico<sup>(2)</sup>, sin embargo no hay evidencia suficiente que permita apoyar un beneficio en este aspecto respecto al riesgo.

Pocos estudios han evaluado el curso natural de los tumores no funcionantes (micro o macroadenomas), porque la mayoría de los pacientes son operados en muchos centros. <sup>(7)</sup>

## **Radiológico**

La alta calidad en estudios de imagen es importante en la evaluación de pacientes con sospecha de tumor hipofisario. En general una resonancia magnética (RM) con o sin medio de contraste (gadolinio) tiene mejor resolución. <sup>(1)</sup>

La RM es preferida en comparación con la tomografía axial computarizada (TAC) porque puede revelar con más detalle anatómico la lesión y su relación con estructuras vecinas. <sup>(2)</sup> En la medida de lo posible, se recomienda que la evaluación de imágenes se realice por un experto en hipófisis ya que las características generales pueden ayudar a hacer un diagnóstico diferencial con otro tipo de lesiones hipofisarias.

El diagnóstico diferencial de una masa intraselar es amplio e incluye craneofaringiomas, quistes de Rathke, cordomas, gliomas, meningiomas, tumores de células germinales, enfermedades granulomatosas y tumores metastásicos <sup>(1)</sup> o la infiltración linfocítica de la hipófisis que pueden simular un adenoma hipofisario. <sup>(2)</sup>

En la RM el protocolo estándar para el estudio de la hipófisis y la región paraselar consiste en imágenes sagitales y coronales T1, en forma simple y contrastada. En imágenes normales T1 previas a la administración de contraste, la adenohipófisis es isointensa y la neurohipófisis es hiperintensa. Posterior a la administración de contraste hay reforzamiento homogéneo de ambos lóbulos. La presencia de un foco hipointenso antes de la administración de contraste es sugestiva de un adenoma hipofisario y un área hipointensa focal en la glándula inmediatamente después de la administración del mismo constituye la presentación radiológica más común de un adenoma, aunque otras lesiones focales no adenomatosas de la glándula en ocasiones tienen una apariencia similar. Deben ser considerados otros datos como la pérdida de la convexidad superior de la glándula por abombamiento y la desviación del tallo, lo que sugieren indirectamente la presencia de un tumor hipofisario. Así mismo, es importante tener en cuenta que en algunos de los casos el adenoma

puede ser hiperintenso, como en casos de apoplejía hipofisaria, en los que la presencia de sangre altera la apariencia tumoral habitual. <sup>(27)</sup>

## **TRATAMIENTO**

Las opciones de tratamiento para los MAHNF incluyen el tratamiento conservador, la cirugía con o sin radioterapia postoperatoria, la radioterapia sola y la terapia médica. <sup>(2)</sup> Hoy en día, la decisión de tratamiento sigue teniendo un importante componente de decisión clínica por parte del equipo médico, la evidencia para el tratamiento y seguimiento de adenomas no funcionantes está basado solamente en estudios observacionales, por lo que aun no es suficiente para crear algoritmos universales de tratamiento con niveles de confianza lo suficientemente fuertes. Hasta el momento, la cirugía continúa siendo el tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos.

### **Tratamiento conservador**

La terapia conservadora puede ser considerada en pacientes de edad avanzada y/o alto riesgo quirúrgico. Este manejo también es razonable para macroadenomas de tamaño moderado en adultos asintomáticos. Por otro lado, para pacientes sin compresión del nervio óptico, la decisión del tratamiento puede individualizarse y considerar la edad, proximidad del tumor al quiasma óptico, función hipofisaria, fertilidad y preferencia del paciente. Un motivo más para elegir un tratamiento conservador es la no disponibilidad de un

neurocirujano experimentado o la falta de acceso a los servicios médicos necesarios en estos casos.

Algunos de estos tumores (< 10%) pueden mostrar regresión espontánea, quizá por isquemia silente. En una serie reciente con un mayor número de pacientes y seguimiento prolongado (> 3 años), demostró que el tamaño de los macroadenomas aumentó en un 50% de los casos dentro de los primeros 5 años de observación <sup>(15)</sup>. En los casos en los que se prefiera la observación, se debe de evaluar la función endocrina cada 6 meses y la RMN debe repetirse cada año. <sup>(5)</sup>

La principal desventaja del tratamiento conservador es la posibilidad de desarrollar defectos visuales, apoplejía hipofisaria e hipopituitarismo.

### **Tratamiento médico**

El papel del tratamiento médico aun es controversial. Los fármacos agonistas dopaminérgicos y los análogos de somatostatina pueden producir reducciones modestas de los tumores, sin embargo, aun no hay un esquema claro de que pacientes pueden beneficiarse con estos tratamientos.

#### Agonistas dopaminérgicos

Los MAHNF frecuentemente tienen receptores dopaminérgicos, sin embargo el número de sitios de unión disponibles se reduce a un 18.8%. En un estudio de Pivonello y cols., demostraron que los receptores de dopamina D2 fueron expresados en un 67% de 18 casos. La expresión de la isoforma D2 se ha asociado con una respuesta más favorable al tratamiento con cabergolina. Los receptores D4 están presentes en un 17% de adenomas no funcionantes. En otro estudio de Colao y cols., de diferentes estudios en que utilizaron agonistas dopaminérgicos en adenomas no funcionantes, la visión mejoró en un 20% de pacientes y se estabilizó en más del 70%. El volumen tumoral disminuyó en un 25% de los casos y se estabilizó en más del 60%. Considerando exclusivamente los estudios con cabergolina hubo reducción tumoral en más del 40% de los pacientes. Por todo ello debe esperarse que al menos la cabergolina pueda tener utilidad en el tratamiento de los adenomas no funcionantes <sup>(18)</sup>, aunque aún falta determinar qué pacientes serán los mejores candidatos debido al alto costo de los fármacos.

### Análogos de somatostatina

Los tumores no funcionantes pueden tener receptores de somatostatina. La presencia de receptores de somatostatina del subtipo sst2 predice la respuesta a análogos de somatostatina como el octreotide. Este ejerce algunos de sus efectos antiproliferativos reduciendo la secreción y acción del factor de crecimiento endotelial vascular. El pasireotide (SOM230) actúa sobre

receptores de la somatostatina sst1-3 y sst5 y altera el crecimiento del endotelio vascular en tumores no funcionantes. <sup>(28)</sup>

El octreotide se ha empleado con seguridad por varios años en tumores neuroendócrinos y ha demostrado disminución moderada del tamaño tumoral en MAHNF, con mejoría del defecto del campo visual en un 25 a 30% de los pacientes en varias series pequeñas. <sup>(2)</sup>

### **Tratamiento quirúrgico**

El manejo quirúrgico de los MAHNF se recomienda en todos los casos en los que éste sea posible, debido a la mayor probabilidad que estos tumores aumenten de tamaño en comparación con los microadenomas y por el efecto de masa que generalmente acompaña al tumor al momento del diagnóstico. El objetivo inicial es resolver cualquier compresión de estructuras y como segundo objetivo restaurar la función endocrina normal.

La morbilidad quirúrgica y la curación dependen de la experiencia del cirujano, quien debe realizar un promedio de 50-100 cirugías por año para considerarse experto, según los consensos internacionales. La cirugía preferida es el abordaje transesfenoidal la cual está asociada con baja morbimortalidad. Sin embargo muchos tumores tienen extensión extraselar y la craneotomía puede ser requerida a expensas de un mayor riesgo de complicaciones. <sup>(1)</sup>

Durante la evolución postquirúrgica, el déficit visual mejora en un 60-88% de los pacientes con recuperación en un 30 a 50% y empeoramiento solo

en un 4-11%. La recuperación visual puede presentarse dentro de los primeros 5 días después de la cirugía u observarse mejoría hasta un año después de la cirugía.

Varios estudios han reportado alivio de la cefalea en un 90% de los pacientes tratados con cirugía. Existe restauración de la función endocrina en un número significativo de pacientes (16 - 60%). En general la recuperación de los ejes del tirotropo y corticotropo es más frecuente. <sup>(1)</sup>. La resolución de la hiperprolactinemia se presenta en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes. <sup>(2)</sup>. La cirugía transesfenoidal en contraste con la craneotomía está asociada con mayor probabilidad de recuperación de la función endocrina. <sup>(1)</sup>

La curación posquirúrgica es variable y depende también de factores clínicos como el tamaño tumoral y el grado de invasión. Un gran porcentaje de adenomas no funcionantes tienen extensión extraselar por lo tanto la resección completa del tumor es imposible. En estudios recientes se vio que la recurrencia radiológica a 10 años fue reportada en un 70 a 90% en tumores invasores, aunque la mayoría de los pacientes pueden permanecer asintomáticos con estas recurrencias. Sin embargo, con el avance en las técnicas quirúrgicas, la recurrencia a 10 años en pacientes con o sin tumor residual mínimo después de la resección y aquellos sin radioterapia coadyuvante posquirúrgica se ha reportado en un 50% de los casos.

Desafortunadamente no hay pruebas estadísticamente significativas para determinar el riesgo de recurrencia tumoral posoperatoria. Se han buscado marcadores biológicos que ayuden a predecir esta recurrencia aunque aún es controversial. La elevación de los marcadores de proliferación, como el

antígeno de proliferación celular Ki-67, el antígeno nuclear de proliferación celular PCNA, Bcl-2 y p53<sup>21</sup> no se correlacionan de forma consistente con la invasión o recurrencia. La presencia de mitosis y un Ki-67 mayor de 3% pueden indicar agresividad, pero solo una minoría de pacientes presenta esta característica. Los adenomas con inmunohistoquímica positiva para ACTH (corticotropos silentes) se comportan de forma más agresiva y tienen mayor frecuencia de recidiva.<sup>(17)</sup>

La complicación posquirúrgica más frecuente es la diabetes insípida transitoria que puede presentarse en una tercera parte de los pacientes y la diabetes insípida permanente que ocurre en un 0.5 a 5%. Otras complicaciones menos frecuentes es la fístula del líquido cefalorraquídeo, meningitis, sangrado, lesión de nervios craneales y deterioro de la función visual que se presentan en menos del 1%. La mortalidad ocurre en 0.3 a 0.5% siendo más frecuente en aquellos tumores mayores de 4 cm y que requieren de craneotomía y además con una frecuencia baja de curación.<sup>(2)</sup>

Después de la cirugía, el hipopituitarismo puede persistir con deficiencia de GH en un 83%, LH/FSH en un 60%, TSH y ACTH en un 30%. La probabilidad de recuperación de la función hipofisaria es menos común en los tumores no funcionantes que en los funcionantes, por lo que el objetivo de la cirugía transesfenoidal es la mejoría o protección del campo visual más que la función hipofisaria.<sup>(5)</sup>

En un estudio de 51 pacientes con MAHNF sólo un 15% tenían una función hipofisaria normal antes de la cirugía y posterior a la misma un 11% permaneció con función hipofisaria normal y no hubo mejoría global

significativa de la función endocrinológica en el resto de los pacientes. Otros estudios también han demostrado una función hipofisaria normal posquirúrgica en menos del 20% de los pacientes y un hipopituitarismo postquirúrgico de nueva aparición en un 5 a 10% de los casos. <sup>(16)</sup>

El tratamiento óptimo en pacientes con apoplejía hipofisaria la cual es un síndrome clínico que resulta de una hemorragia aguda y/o infarto del tumor hipofisario, está todavía en debate, pero en pacientes con una pérdida de la visión total o casi total, la intervención quirúrgica está indicada, resolviéndose la alteración visual y la paresia ocular en la mayoría de los casos. <sup>(5)</sup>

El seguimiento con RM se recomienda para evaluar la efectividad de la cirugía, se debe realizar un nuevo estudio aproximadamente 4-6 meses después de la cirugía y una segunda RM alrededor del año del tratamiento. <sup>(5)</sup>

## **Radioterapia**

### Tipos de radioterapia

La radioterapia estereotáctica se puede administrar como tratamiento fraccionado en un acelerador lineal llamada radioterapia conformacional estereotáctica fraccionada (SCRT, stereotactic conformal RT).

Otros tipos de radioterapia son la radiocirugía de fracción única (SRS, single-fraction radiosurgery) y la radiocirugía (Gamma Knife, GK) que usa una unidad de cobalto o un acelerador lineal. <sup>(9)</sup>

## **Radioterapia conformacional estereotáctica fraccionada (SCRT)**

Se basa en un acelerador lineal de fotones rayos X. Se administra a través de dosis fraccionadas de 2 Gy , cinco días por semana durante cinco semanas para un total de una dosis de 45 Gy aproximadamente en 25 sesiones. La dosis fraccionada se ha asociado con menos complicaciones. <sup>(2)(4)</sup>

La dosis fraccionada de 2 Gy se encuentra por debajo de la dosis tolerada del SNC por lo que existe el mínimo riesgo de daño estructural (< 1%).  
<sup>(9)</sup>

### Indicaciones

Es una opción de tratamiento para aquellos pacientes en quienes está contraindicada la cirugía para prevenir el crecimiento del tumor a largo plazo.  
<sup>(1)</sup>

La radioterapia posoperatoria puede estar indicada además como tratamiento coadyuvante en pacientes con un remanente tumoral mayor de 1 cm, recurrencia (recrecimiento) tumoral y restos localizados en zonas donde el crecimiento tumoral pueda comprometer estructuras importantes. <sup>(9)</sup>

Aunque aún no es un tratamiento universal y existen debates respecto a sus indicaciones, se considera que es importante el tratamiento con SCRT en pacientes que tienen alguna de las siguientes características: 1) Resto tumoral mayor de 1 cm, 2) Lesión extensa supraselar o de difícil delimitación, 3) Crecimiento de restos tumorales y 4) Resto tumoral cercano a la vía óptica pero que no la compromete. <sup>(24)</sup>

La radioterapia como tratamiento primario no es efectivo para el control de los efectos compresivos de los tumores de gran tamaño, es preferible descomprimir primero el quiasma óptico seguido de la radioterapia. <sup>(6)</sup>

### Efectividad de la radioterapia

Los tumores hipofisarios no funcionantes tratados con 45 a 50.4 Gy de radioterapia externa fraccionada logran un control efectivo radiológico con un rango de control del tumor local del 95% en un seguimiento de 5 años. <sup>(6)(23)</sup>

El control tumoral posterior a radioterapia posoperatoria en aquellos casos con recurrencia ó múltiples resecciones es del 80 a 90% al año o a los 5 años, lo cual permite que la RT no se administre de forma rutinaria y pueda reservarse en casos de recurrencia.

En otro estudio de cohorte retrospectiva que incluyó a 122 pacientes operados de MAHNF, de los cuales 76 pacientes tuvieron tumor residual posterior a la cirugía y que recibieron inmediatamente radioterapia, sólo 3 pacientes desarrollaron recrescimiento resultando en un 95% de control local a 10 años y de 28 pacientes que no recibieron radioterapia posoperatoria 16 pacientes desarrollaron recrescimiento, resultando en un control local de 49% a los 5 años y 22% a los 10 años. Por lo tanto concluyeron que la radioterapia posoperatoria inmediata proporciona control local del tumor comparado con solo cirugía, sin efectos deletéreos adicionales de la función hipofisaria y expectativa de vida. <sup>(11)</sup>

Reportes de 9 series demostraron que la recurrencia de tumores después de la cirugía fue de 10.3% en 224 pacientes que recibieron radioterapia posoperatoria de rutina y un 25.5% en 428 pacientes que no la recibieron. <sup>(2)</sup>

Chang y cols., en un estudio de cohorte retrospectivo de 663 pacientes con MAHNF sometidos solo a cirugía y que fueron seguidos por 8.4 años, 64 (9.7%) tuvieron recurrencia tumoral a los 5.6 años en promedio. Los factores predictores que estuvieron asociados con incremento de recurrencia fue invasión a seno cavernoso y resección subtotal sin radioterapia. La radioterapia redujo la recurrencia tumoral solo en aquellos pacientes que se sometieron a una resección subtotal. <sup>(8)</sup>

En una serie de Brada y cols., de 252 pacientes con MAHNF que recibieron radioterapia tuvieron un control tumoral del 97% a los 10 años y un 92% a los 20 años. Alameda y cols., de 39 pacientes con radioterapia tuvieron un control tumoral del 97% a los 6 años de seguimiento. Y Van den Bergh y cols., de 76 pacientes radiados, tuvieron un control tumoral del 95% a los 10 años de seguimiento. <sup>(25)</sup>

### Complicaciones de la radioterapia

La limitante principal en el uso indiscriminado de la radioterapia son las complicaciones a largo plazo como el hipopituitarismo que ocurre en más del 50% de los pacientes, persistencia de los defectos del campo visual, el

aumento al doble de riesgo de enfermedad cerebrovascular y tres a cuatro veces más el riesgo de desarrollar tumores cerebrales secundarios. La mitad de los casos tienen defectos cognitivos y disminución de la calidad de vida.<sup>(2)(5)</sup>. Estas consideraciones han llevado a los expertos a no aplicar radiación después de la cirugía hasta demostrar que hay evidencia de recurrencia tumoral.<sup>(1)</sup> El riesgo de neuropatía óptica es del 1.5% y 0.2% de riesgo de necrosis de estructuras cerebrales adyacentes.

La radioterapia puede causar deficiencia hipofisaria 5 a 10 años después de su aplicación, por lo tanto en ausencia de panhipopituitarismo aquellos pacientes tratados con radioterapia deben ser evaluados cada 6 meses para determinar algún déficit hormonal.<sup>(5)</sup> El hipopituitarismo puede presentarse en un 20 a 40% de los casos a los 10 años posterior a la radioterapia.

Existen controversias con respecto al aumento de mortalidad cerebrovascular en los pacientes sometidos a radioterapia si es por un efecto directo de la misma radioterapia o si es causada por el hipopituitarismo inducido. En algunas series se ha encontrado un aumento de la mortalidad por accidente cerebrovascular (4 veces más que en la población general).<sup>(9)</sup>

La incidencia acumulada de tumores cerebrales (especialmente meningioma y astrocitoma) 20 años después de la radioterapia es de aproximadamente un 2%.<sup>(25)</sup>

Otras complicaciones son los síntomas agudos como cefalea, fatiga, náuseas y vómitos que se pueden presentar dentro de los primeros 2 a 10 días después de la irradiación y puede ocurrir en un 50% de los pacientes.<sup>(2)</sup>

En pacientes con MAHNF tratados con radioterapia la calidad de vida está claramente dañada, reportándose incremento de fatiga, reducción de la actividad física comparada con la población general. La presencia de múltiples deficiencias hipofisarias es el principal factor determinante de la disminución de la calidad de vida en estos pacientes. <sup>(5)</sup>

En una serie de 426 pacientes con adenomas hipofisarios, Minniti y cols., demostraron un incremento de riesgo de tumor cerebral secundario en pacientes con adenoma hipofisario tratados con cirugía y radioterapia externa. Los tumores diagnosticados fueron meningiomas y tumor neuroepitelial maligno, astrocitomas de alto grado. La incidencia acumulativa de tumores cerebrales secundarios fue de 2.4% a 20 años con un riesgo relativo de 5-10 comparado con la población general. <sup>(3)</sup>

En el estudio de cohorte de Erfurth y cols., 325 pacientes radiados con una dosis media de 40 Gy demostraron tres casos de tumor intracraneal con un riesgo relativo de 2.7 comparado con la población general.

En general se asume que la radiación ionizante es responsable de la inducción de segundos tumores en el cerebro. Y el más frecuentemente encontrado es el meningioma <sup>(3)</sup>

La incidencia de necrosis del parénquima cerebral adyacente al tumor es del 2.5% con una dosis de 50.4 Gy y 5% con 64.8 Gy. El daño a nervios o quiasma óptico depende de la dosis, se ha presentado en pacientes tratados con más de 2 Gy demostrándose una incidencia de lesión de 0.3% por debajo de 2 Gy contra un 4% con más de 2 Gy. Los pacientes tratados con una dosis total de 18 a 45 Gy se ha visto que tienen menor riesgo de alteración visual a

los 10 años y la mayoría de estudios recientes no han reportado lesión visual sintomática por debajo de 55 Gy. <sup>(6)</sup>

Existen aún pocos estudios que demuestren la relación de la radioterapia posoperatoria como causa del descenso del rendimiento mental y la calidad de vida en los pacientes con MAHNF. <sup>(11)</sup>

### Controversias de la Radioterapia

El papel de la radioterapia profiláctica posoperatoria es aún controversial. La radioterapia posoperatoria podría ser considerada en aquellos pacientes con una resección incompleta del tumor, gran remanente tumoral que no comprime el quiasma óptico y panhipopituitarismo. <sup>(5)</sup>

Existe evidencia de retraso de progresión del remanente tumoral en pacientes operados sin irradiación, por lo tanto la radioterapia puede diferirse en pacientes con resección completa o casi completa.

En una publicación de Ferrante y cols., donde 226 pacientes con tumores hipofisarios no funcionantes fueron seguidos por más de 5 años, hubo recidiva en un 19% de los pacientes que después de la cirugía no habían presentado tumor residual y sin irradiación posquirúrgica. Por el contrario hubo un crecimiento tumoral en el 58 % de los pacientes con remanente tumoral y sin irradiación posquirúrgica. Aquellos pacientes con remanente tumoral y que recibieron radioterapia posquirúrgica hubo crecimiento sólo en un 18% en un plazo de 8 años. <sup>(19)</sup>

En un estudio con seguimiento a 10 años cerca del 7% de los pacientes sometidos a cirugía y radioterapia coadyuvante tuvieron recurrencia. <sup>(4)</sup>

Otro estudio donde se administró SCRT a 11 pacientes con recurrencia tumoral y 54 pacientes con tumor residual, no se notificó toxicidad aguda o tardía secundaria a la radioterapia, excepto sólo neuropatía óptica en 2 pacientes y 4 pacientes desarrollaron hipopituitarismo con un mejoramiento del campo visual en 28 pacientes, por lo que los resultados de éste análisis apoya que el uso de cirugía seguido de SCRT es segura y efectiva. <sup>(12)</sup>

Hasta el momento, las controversias en los resultados, la poca disponibilidad de la radioterapia en muchos centros y la posibilidad de complicaciones, hace que este tratamiento no se indique de manera obligatoria en todos los pacientes postoperados.

### **Radiocirugía**

La radiocirugía es una modalidad de radioterapia con indicaciones especiales. Puede administrarse de diferentes formas: a) como una única dosis mediante un acelerador lineal modificado: con acelerador lineal de fotones rayos X y guía estereotáctica, b) mediante Gamma knife: con Cobalto-60 y guía estereotáctica y c) Ciber Knife: acelerador lineal de fotones rayos X y máscara estereotáctica que permite hipofraccionamiento en 3–5 sesiones.

La dosis es aplicada en una única sesión y puede variar de 9 Gy a 30 Gy. La dosis habitual de tratamiento en adenomas hipofisarios es de 25 Gy

pero algunos autores utilizan dosis menores de 16Gy para los adenomas no funcionantes.<sup>(25)</sup>

Se administra a través de múltiples fuentes de cobalto (gamma knife) en dosis altas sobre el tumor y una dosis baja alrededor del tejido cerebral.<sup>(2)</sup>

### Indicaciones

La radiocirugía está indicada en: 1) Tumores menores de 2–3 cm, 2) Tratamiento de rescate posterior a RT fraccionada, 3) Tumor intraselar con riesgo o rechazo quirúrgico, 4) Crecimiento de restos tumorales, 5) Restos tumorales que estén alejados de la vía óptica al menos 3–5 mm y 6) Invasión tumoral del seno cavernoso no extirpable.<sup>(20) (25)</sup>

### Ventajas

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

Esta técnica permite una localización más precisa del tumor y estructuras neurales críticas así como un tratamiento más exacto.

La principal ventaja de la radiocirugía se debe a la poca irradiación loco regional fuera del tumor, con un aumento en la preservación del tejido hipofisario normal.

### Efectividad

Con la radiocirugía se consigue un control del volumen tumoral mayor del 90% de los casos en enfermedad recurrente o tumor residual en un seguimiento a 5 años. <sup>(5)(20)</sup>

En estudios más recientes el reporte de supervivencia libre de progresión fue de 88 a 95% al año y a los 3 años fue de 94 al 95%. La supervivencia libre de progresión y a 5 años fue del 92%. <sup>(8)</sup>

### Complicaciones

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

Las lesiones del aparato óptico dependen de dosis altas de irradiación, la dosis para el quiasma no debe exceder de 9 a 10 Gy. Existe una incidencia

del 27% de neuropatía óptica con dosis entre 10 y 15 Gy y un 78% con dosis de 14 Gy y poca o ninguna incidencia por debajo de 10 Gy. Los nervios craneales que atraviesan el seno cavernoso son relativamente radioresistentes y se ha reportado una incidencia de neuropatía transitoria del 13% y permanente del 8% con una sola dosis mayor de 40 Gy. <sup>(6)</sup>

La SCRT así como la radiocirugía están diseñadas para reducir el la afección al tejido cerebral normal al recibir dosis altas de irradiación sobre el tumor sin afectar tejidos circundantes por lo que con el uso de éstas técnicas pudiera presentarse una probable reducción en la incidencia de tumores secundarios. <sup>(3)</sup>

Sin embargo no se ha podido todavía demostrar menores efectos secundarios que con la RT convencional porque no hay suficientes datos a un seguimiento a largo plazo.

En una revisión de 17 series en los cuales 452 pacientes con MAHNF fueron tratados con estas nuevas técnicas estereotácticas, solo el 1% desarrolló crecimiento tumoral en un periodo de 2 a 4 años, pero un seguimiento a largo plazo sobre el control del tamaño tumoral no se conoce todavía. <sup>(2)</sup>

Existen bastantes estudios sobre el tratamiento de los tumores funcionantes y no los suficientes sobre el tratamiento adecuado de los MAHNF lo que ha llevado grandes controversias sobre su manejo adecuado sobre todo en que pacientes y en qué momento se debe aplicar la radioterapia, así como las complicaciones a largo plazo de la misma.

Hasta el momento, la radioterapia continua considerándose un tratamiento coadyuante a la cirugía en los MAHNF, los algoritmos aun no son claros y el corto período de seguimiento de las series junto con los pocos estudios sobre los MAHNF tratados con radioterapia complican su uso. Aun no hay datos publicados de accidentes cerebrovasculares, tumores secundarios, disfunción neurocognitiva y calidad de vida en estos pacientes.

## **RADIOTERAPIA HIPOFISARIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

A través del tiempo algunos investigadores han observado mayor presencia tanto de eventos cardiovasculares como de descontrol metabólico en los pacientes sometidos a estas terapias, predominantemente en los pacientes con acromegalia <sup>(29, 30, 31, 35)</sup>. Se ha propuesto por todo esto la estratificación de pacientes de “alto riesgo” posterior a la cirugía, y se ha llegado a conclusiones interesantes, entre ellas que en hasta 17% de de los paciente con remoción total gruesa del tumor, presentaron recurrencia, mientras que se encontró que hasta 43% de los pacientes que presentaron masas residuales posterior a la cirugía presentaron recurrencia más importante; se consideran factores de riesgo además la edad joven, invasión de seno cavernoso, extensión supraselar del tumor residual así como la duración del seguimiento <sup>(32)</sup>. En cuanto al tratamiento de radiación en estos tumores, históricamente no han existido ensayos randomizados controlados del uso de radioterapia para lograr disminución tumoral o estabilización; y la práctica clínica ha evolucionado sin guías basadas en evidencia bien establecidas. Algunos centros usan la radiación rutinariamente tras la cirugía como un método preventivo, reportando resultados excelentes con supervivencia a 10 años de 90% <sup>(38)</sup>. A pesar de

esto, el uso rutinario de radioterapia ha sido mermada por los efectos a largo plazo asociados a esta, incluyendo compromiso visual, deterioro cognitivo y aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares <sup>(40)</sup>. En relación al desarrollo de EVC en estos pacientes se han realizado numerosos reportes de caso que implican radioterapia de encéfalo con daño cerebral <sup>(41)</sup>. Bowen y Paulsen, en un trabajo clásico para este tema, presentaron 2 casos de infarto cerebral, 13 y 20 años posteriores a la irradiación craneal por tumores hipofisarios y por lo tanto sugiriendo que la radiación pituitaria incrementa el riesgo de un EVC subsecuente <sup>(42)</sup>; aún más a favor de esta evidencia, el trabajo de Hashimoto et al investigo a 139 pacientes con adenoma hipofisario que recibieron dosis de radiación de entre 40 – 60 gy; 10 pacientes sufrieron eventos isquémicos, 3 de los cuales se considero fueron causados por angiopatía por radiación, debido a su patrón oclusivo atípico, los EVC ocurrieron 5, 7 y 8 años posterior a la radiación <sup>(43)</sup>. En otros estudios del mismo tipo se encontró que los pacientes con macroadenomas no funcionantes presentaban mayor mortalidad cerebrovascular sin tomar en cuenta la irradiación aunque en ese caso Orme et al descubrió que los niveles post tratamiento de GH por arriba de 2.5 ng/dl en acromegálicos confirió mayor cantidad de muertes cardiovasculares, asociados a descontrol metabólico propio de esa enfermedad <sup>(44)</sup>. Existen numerosos reportes que demuestran un incremento en los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipopituitarismo que reciben dosis convencionales de tratamiento hormonal y que presentan deficiencia de GH no substituida, estos factores incluyen anormalidades en lípidos, un alto índice cintura/cadera, resistencia a la insulina y disfunción endotelial <sup>(45, 46)</sup>; así mismo Roset Et al comparó factores de riesgo

cardiovascular conocidos en 104 adultos con deficiencia de GH contra controles sanos, los pacientes tuvieron un mayor índice de masa corporal, triglicéridos en plasma y menor colesterol HDL, adicionalmente se encontró una mayor incidencia de hipertensión en la población deficiente de GH comparado con los controles; se propuso que el mecanismo responsable por el incremento de la mortalidad cardiovascular era aterosclerosis acelerada secundaria supuestamente a esta deficiencia de GH; sin embargo la realidad es que la causa de la mortalidad en estos pacientes permanece desconocida; otro factor conocido en los pacientes con hipopituitarismo es que se ha demostrado por ultrasonografía que existe un incremento y engrosamiento en la capa media de la carótida, además de formación de placas en la íntima, así como reducción de la complianza arterial, todo esto porque también se ha encontrado que en estos pacientes existen menores niveles de inhibidor 1 del activador del plasminogeno, fibrinógeno y lípidos lo cual puede contribuir a la propensión hacia la aterogenicidad y por lo tanto al riesgo cardiovascular <sup>(47)</sup>. A pesar de toda esta ola de evidencia, estudios mucho más recientes (Ronchi et al) no han sido capaces de demostrar un aumento de descontrol metabólico en los pacientes con acromegalia, al menos relacionado al uso de radioterapia de manera directa <sup>(30, 36)</sup>. En este grupo de pacientes se ha encontrado hasta un incremento de 2 a 3 veces la mortalidad, la cual se ha asociado con los niveles séricos de GH por encima de 2.5 ug/l, y las causas de muerte están relacionadas cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorias <sup>(29)</sup>; sin embargo esto no es del todo claro en pacientes con macroadenomas no funcionantes que reciben radioterapia como tratamiento primario ó secundario, sobre todo en casos donde no se encuentra deficiencia de GH, lo cual vuelve a

esta población, cuasi ideal para la relación de radioterapia con los desenlaces cardiovasculares. Previamente hemos demostrado que la radioterapia externa es segura en el tratamiento de los MAHNF comparada con la cirugía transesfenoidal como tratamiento único, ya que ambas poblaciones desarrollan hipopituitarismo con incidencias similares <sup>(48)</sup>. En nuestra experiencia el uso de radioterapia, ya sea asociado o no a panhipopituitarismo no se asocia a alteraciones metabólicas; por lo que comparamos un grupo de pacientes previamente sanos con diagnóstico de macroadenoma no funcionante que fueron sometidos a radioterapia convencional con pacientes sin comorbilidades que recibieron únicamente tratamiento con cirugía.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome metabólico, obesidad y dislipidemia mixta) en los pacientes posoperados de macroadenoma de hipófisis no funcional antes y después del uso de radioterapia?

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existe controversia en el uso de radioterapia como tratamiento de control tumoral en adenomas hipofisarios recidivantes. Anteriormente se consideraba que los pacientes eran expuestos al riesgo de presentar tumores cerebrales secundarios, enfermedad vascular cerebral o atrofia del nervio óptico con el

uso adyuvante de la radioterapia. Actualmente existe suficiente evidencia de que dicho riesgo es mínimo debido al avance en las diferentes técnicas de radiación utilizadas y que por el contrario se obtiene una reducción del 50% del volumen tumoral tras 5 años de su aplicación. Sin embargo algunos autores han postulado que además de los riesgos antes mencionados, se puede condicionar un riesgo cardiovascular a los pacientes radiados. Esta teoría deriva del argumento de que existe un aumento de la diabetes, hipertensión arterial, obesidad y síndrome metabólico en pacientes con adenomas secretores de hormona de crecimiento posoperados y radiados; sin embargo es una observación que no se puede generalizar a los MAHNF ya que estos tumores son hormonalmente inactivos. Por tal motivo se hace necesario establecer la asociación entre el uso de radioterapia y las comorbilidades metabólicas.

## **JUSTIFICACIÓN**

En la clínica de MAHNF se cuenta con 600 pacientes en seguimiento endocrinológico y neuroquirúrgico. Se tiene reportada una tasa de recidiva tumoral del 30% en 5 años, por lo cual se ha establecido el envío de forma temprana a los pacientes a radioterapia, con la finalidad de limitar el crecimiento tumoral y evitar el riesgo de una nueva cirugía. Se tienen aproximadamente 200 pacientes radiados bajo diversas modalidades (fraccionada o radiocirugía) los cuales permanecen en vigilancia al menos una vez al año. Como parte de su seguimiento se requiere la evaluación metabólica integral debido al antecedente de aumento del riesgo cardiovascular asociado a la radiación.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes posoperados de macroadenoma de hipófisis no funcional que reciben radioterapia no presentan cambios en prevalencia de enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome metabólico, obesidad y dislipidemia mixta) posterior al uso de la radioterapia.

## **HIPÓTESIS NULA**

Los pacientes posoperados de macroadenoma de hipófisis no funcional que reciben radioterapia tienen mayor prevalencia de enfermedades metabólicas (diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome metabólico, obesidad y dislipidemia mixta) posterior al uso de la radioterapia.

## **OBJETIVOS GENERAL**

- ❖ Comparar la frecuencia de enfermedades metabólicas (DM, HAS, síndrome metabólico, obesidad y dislipidemia mixta) antes y después del uso de radioterapia en pacientes posoperados de macroadenomas de hipófisis no funcional.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- ❖ Describir el patrón de las alteraciones en el perfil de lípidos en los pacientes posoperados de MAHNF antes y después de la radioterapia.

- ❖ Calcular el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años por medio de la escala de Framingham/ATPIII.
  
- ❖ Establecer la prevalencia de enfermedad coronaria en pacientes posoperados de MAHNF que han recibido radioterapia como tratamiento adyuvante.

## **MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo.

### **UNIVERSO DE TRABAJO.**

Pacientes de la clínica de macroadenomas de hipófisis no funcional, del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **CRITERIOS DE SELECCION.**

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de ambos géneros.
- Mayores de 16 años de edad.
- Operados de MAHNF con antecedente de radioterapia adyuvante para control tumoral.

- En vigilancia en la clínica de MAHNF con al menos una visita anual.
- Con consentimiento informado firmado por escrito.
- Con expediente clínico y radiológico completo.

**Criterios de no inclusión:**

- Pacientes sin expediente clínico y radiológico completo.

**DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES**

**Edad:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discreta.
- Unidad de medición: años.
- Definición conceptual: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
- Definición operacional: número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del diagnóstico del MAHNF.

**Género:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: masculino o femenino.

- Definición conceptual y operacional: el asignado desde el nacimiento del paciente.

### **Metabolismo de la glucosa**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Unidad de medición: diabetes mellitus, glucemia en ayuno alterada, intolerancia a la glucosa, normal.
- Definición conceptual: estado del metabolismo de la glucosa, definido por la presencia o ausencia de diabetes mellitus o de estados con incremento del riesgo para diabetes mellitus.
- Definición operacional: se utilizaron los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicados en el 2003 para la clasificación de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa (tabla 1).

### **Tabaquismo:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: consumo de tabaco.
- Definición operacional: consumo de al menos un cigarrillo en el último mes, determinado al momento del diagnóstico y en la última visita a la clínica del MAHNF

### **Presión arterial sistólica:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discreta.
- Unidad de medición: milímetros de mercurio (mmHg).
- Definición conceptual: presión arterial sistémica máxima medida durante la sístole cardiaca. En clínica se mide habitualmente en una arteria periférica. Se define como hipertensión arterial el antecedente de más de una determinación de presión arterial sistólica mayor o igual a 140mmHg acompañada por presión arterial diastólica mayor o igual a 90mmHg (19).
- Definición operacional: valor de presión arterial sistólica al momento del diagnóstico y en la última visita a la clínica del MAHNF, medida con un esfigmomanómetro por método auscultatorio en cualquiera de las dos arterias braquiales.

#### **Uso de antihipertensivos:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí o no.
- Definición conceptual: consumo de medicamentos para el control de la presión arterial.
- Definición operacional: uso al momento del diagnóstico de uno o más fármacos antihipertensivos al momento del diagnóstico y en la última visita a la clínica del MAHNF.

#### **Colesterol total:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: el colesterol es un hidrocarburo formado por cuatro anillos y una cadena lateral de ocho carbonos. Es uno de los componentes más importantes de las membranas celulares y un precursor de hormonas esteroideas y ácidos biliares. Se obtiene a partir de la dieta y de la síntesis dentro del organismo (hígado, piel, glándulas suprarrenales, gónadas, cerebro, intestino). En la circulación, dos terceras partes del colesterol total se encuentran en forma esterificada y se une a apolipoproteínas para formar partículas lipoproteicas, que facilitan su difusión a través del torrente circulatorio. Los trastornos del metabolismo del colesterol se asocian generalmente con aumento del riesgo cardiovascular.
- Definición operacional: concentración de colesterol en suero al momento del diagnóstico y en la última visita a la clínica del MAHNF. Esta determinación se realiza en nuestro hospital utilizando el ensayo *Cobas Cholesterol CHOD-PAP* de *Roche Diagnostics®* en un analizador *Roche/Hitachi®*. Se trata de un ensayo enzimático colorimétrico: se adicionan colesterol esterasa y después colesterol oxidasa a la muestra; el peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminofenazona y fenol para formar un colorante rojo. La intensidad cromática se mide por fotometría y es directamente proporcional a la concentración de colesterol. El intervalo de medición de este método es de 3 a 800mg/dl

(0.08 a 20.7mmol/l) y el coeficiente de variación intraensayo es de 0.8% e interensayo de 1.7% .

### **Colesterol HDL:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: las HDL son partículas de pequeño tamaño que flotan a densidades entre 1.063 y 1.21g/ml. Contienen aproximadamente 50% de lípidos (25% de fosfolípidos, 15% de ésteres de colesterol, 5% de colesterol libre y 5% de triglicéridos) y 50% de proteínas. Sus apolipoproteínas principales son apo-AI (65%), apo-AII (25%) y cantidades menores de apo-CI, apo-CII, apo-CIII y apo-E. Presentan movilidad electroforética  $\alpha$ . Son las principales partículas implicadas en el transporte reverso del colesterol, por lo que se les considera antiaterogénicas (25).
- Definición operacional: concentración de colesterol HDL en suero al momento del diagnóstico y en la última visita a la clínica del MAHNF. Esta determinación se realiza en nuestro hospital utilizando el ensayo *Cobas HDL-C plus 3rd generation* de *Roche Diagnostics*® ® en un analizador *Roche/Hitachi*®. Se trata de un ensayo enzimático colorimétrico: en presencia de sulfato de magnesio, el sulfato de dextrán forma complejos solubles en agua con LDL, VLDL y quilomicrones en la muestra; posteriormente se agregan las enzimas colesterol esterasa y colesterol oxidasa acopladas a polietilenglicol, el peróxido de hidrógeno

formado reacciona con 4-aminofenazona y fenol para formar un colorante rojo. La intensidad cromática se mide por fotometría y es directamente proporcional a la concentración de colesterol HDL. El intervalo de medición de este método es de 3 a 120mg/dl (0.08 a 3.10mmol/l) y el coeficiente de variación intraensayo es de 0.95% e interensayo de 1.3%.

### **Colesterol LDL:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: las LDL son las principales lipoproteínas transportadoras de colesterol: alrededor del 70% del colesterol plasmático se encuentra en las LDL. Están compuestas por aproximadamente 75% de lípidos (35% de ésteres de colesterol, 10% de colesterol libre, 10% de triglicéridos y 20% de fosfolípidos) y 25% de proteínas. Apo-B100 es su apolipoproteína principal, con pequeñas cantidades de Apo-E. Presentan movilidad electroforética  $\beta$ . Son partículas de colesterol importantes para la producción de aterosclerosis. (25).
- Definición operacional: concentración de colesterol LDL en suero al momento del diagnóstico y en la última visita a la clínica del MAHNF. Esta concentración se calcula en el laboratorio de nuestro hospital utilizando la fórmula de Friedewald:  $\text{colesterol LDL} = \text{colesterol total} - \text{colesterol HDL} - \text{colesterol VLDL} - (\text{triglicéridos}/5)$ . Esta fórmula se basa

en la estimación de que el colesterol LDL corresponde a 20% de la concentración de triglicéridos y es confiable sólo si el nivel de triglicéridos es igual o menor a 400mg/dl. (25)

### **Triglicéridos:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: continua.
- Unidad de medición: miligramos por decilitro (mg/dl).
- Definición conceptual: los triglicéridos están formados por tres moléculas de ácidos grasos esterificadas en una molécula de glicerol. Funcionan como un almacén de ácidos grasos, formando grandes depósitos de lípidos en el tejido adiposo. Cuando son hidrolizados en los tejidos, se liberan moléculas de ácidos grasos libres que se utilizan como fuente de energía. (25).
- Definición operacional: concentración de triglicéridos en suero al momento del diagnóstico y en la última visita a la clínica del MAHNF. Esta determinación se realiza en nuestro hospital utilizando el ensayo *Cobas Triglycerides GPO-PAP®* de *Roche Diagnostics®* en un analizador *Roche/Hitachi®*. Se trata de un ensayo enzimático colorimétrico: se adiciona a la muestra la enzima glicerol-3 fosfato oxidasa, la cual reacciona con los ácidos grasos libres producidos por la acción de LPL sobre los triglicéridos. El peróxido de hidrógeno formado reacciona con 4-aminofenazona y fenol para formar un colorante rojo. La intensidad cromática se mide por fotometría y es directamente

proporcional a la concentración de triglicéridos. El intervalo de medición de este método es de 4 a 1000mg/dl.

### **Hipercolesterolemia:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: elevación en la concentración sérica de colesterol total.
- Definición operacional: colesterol total  $\geq 200$ mg/dl al momento del diagnóstico y en la última visita a la clínica de MAHNF.

### **Colesterol LDL elevado:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: elevación en la concentración sérica de colesterol LDL.
- Definición operacional: colesterol LDL  $> 130$ mg/dl al momento del diagnóstico y en la última visita a la clínica de MAHNF.

### **Hipoalfalipoproteinemia:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.

- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: disminución concentración sérica de colesterol HDL.
- Definición operacional: colesterol HDL <40mg/dl al momento del diagnóstico y en la última visita a la clínica de MAHNF.

### **Hipertrigliceridemia:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: elevación en la concentración sérica de triglicéridos.
- Definición operacional: triglicéridos  $\geq 150$ mg/dl al momento del diagnóstico y en la última visita a la clínica de MAHNF.

### **Riesgo de enfermedad coronaria a diez años:**

- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: discreta.
- Unidad de medición: porcentaje (%).
- Definición conceptual: probabilidad de que un paciente presente enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST, angina estable, angina inestable) a diez años, medida a través de un algoritmo de predicción que toma en cuenta múltiples factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria,

manejándolos como variables categóricas. El resultado permite predecir el riesgo multivariado de desarrollar enfermedad coronaria en pacientes que aún no presentan enfermedad coronaria abierta, lo cual es útil para diseñar estrategias de prevención.

- Definición operacional: puntaje obtenido por la escala de Framingham/ATP III.

#### **Enfermedad coronaria:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica
- Unidad de medición: positivo o negativo.
- Definición conceptual: enfermedad caracterizada por disminución del flujo sanguíneo a través de las arterias coronarias en forma aguda o crónica, que se manifiesta por datos clínicos derivados de la isquemia del miocardio.
- Definición operacional: antecedente documentado en el expediente clínico del paciente de haber presentado infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST, angina estable o angina inestable. Estos diagnósticos deberán haber sido establecidos con base en datos clínicos de isquemia miocárdica, electrocardiograma y enzimas cardíacas, o bien, por prueba de esfuerzo y/o ecocardiograma.

#### **Categoría de riesgo de enfermedad coronaria:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.

- Unidad de medición: bajo, intermedio o alto.
- Definición conceptual: estratificación de los pacientes que cuentan con riesgo de enfermedad coronaria similar entre ellos, agrupados de acuerdo con la magnitud de dicho riesgo en las categorías definidas por el NCEP-ATPIII.
- Definición operacional: de acuerdo con el puntaje obtenido en la escala de riesgo de enfermedad coronaria de Framingham/ATPIII, se consideran con riesgo bajo los pacientes con menos de 10 puntos, con riesgo intermedio los pacientes con 10 a 20 puntos y con riesgo alto los pacientes con más de 20 puntos.

#### **Obesidad:**

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: ordinal
- Unidad de medición: Kg/m<sup>2</sup>
- Definición conceptual y operacional: Obesidad determinada a través del índice de masa corporal (IMC) en base a los criterios de la OMS: Sobrepeso (25-29.9), obesidad grado I (30-34.9), grado II (35-39.9), grado III (>40)

#### **SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

- Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos evaluados en la de Clínica de MAHNF del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

### **Recursos humanos.**

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

### **Recursos materiales.**

El estudio se realizó dentro de las instalaciones del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se utilizaron los expedientes clínicos de los pacientes elaborados por el personal médico del mismo servicio. El registro de los datos y el análisis de los resultados se realizaron en equipo de cómputo propiedad de los investigadores.

### **Recursos financieros.**

La realización de este protocolo de investigación no requiere recursos financieros extraordinarios, ya que se incluyeron sólo pacientes con atención

médica y exámenes de laboratorio realizados dentro de las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Los pacientes fueron reclutados de la clínica de tumores de hipófisis no funcionales durante su visita habitual en la consulta. Los que tienen el antecedente de radioterapia, en cualquiera de sus modalidades (fraccionada o radiocirugía) fueron invitados a participar en el estudio y se les proporcionó un consentimiento informado para su firma. Se revisaron los datos de la historia clínica y se corroboró su veracidad, sobre todo enfocada en los antecedentes heredofamiliares y personales patológicos de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. De igual forma se recolectaron del expediente los valores bioquímicos correspondientes a las variables evaluadas y se llenó una hoja de recolección de datos. Posteriormente se vaciaron los datos a una base de datos electrónica para el análisis de los mismos.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

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

comparación de proporciones se utilizó  $\chi^2$  o exacta de Fisher acorde a tablas.

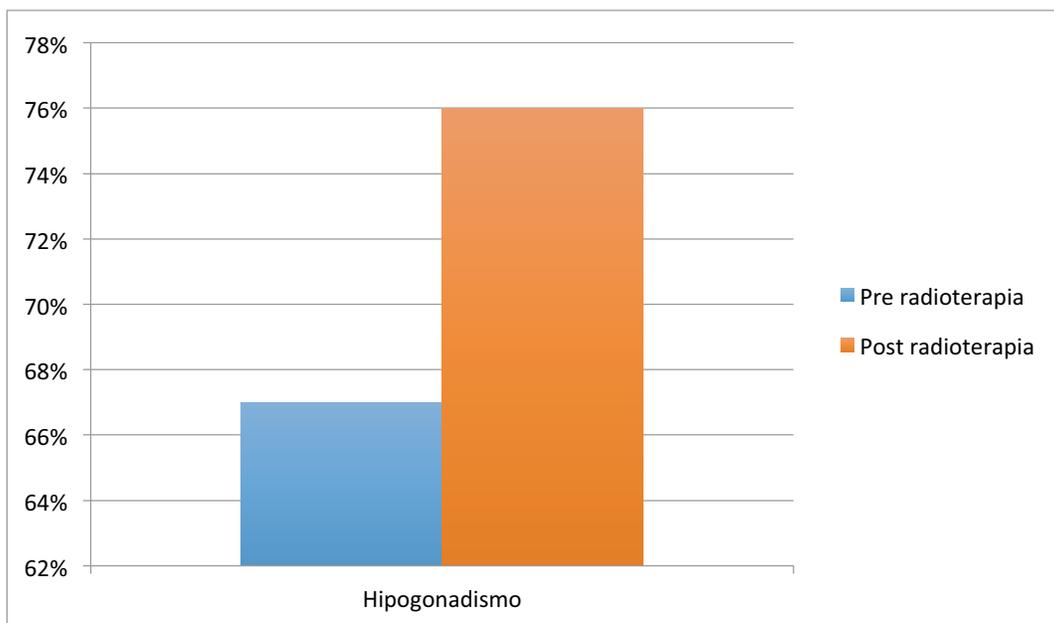
## RESULTADOS

En este estudio se encontró a un total de 67 pacientes de un banco de aproximadamente 600 pacientes afectados por macroadenomas hipofisarios no funcionantes; los cuales cumplieron adecuadamente con los criterios de inclusión. Se analizaron 67 variables en dichos pacientes, que conformaron en total 25 enfermedades/síndromes; los cuales se muestran a continuación:

	Pre Radioterapia	Post Radioterapia	Pr.
Hipogonadismo	45/67 (67%)	41/54 (76%)	0.001
Hipotiroidismo	59/68 (87%)	49/53 (92%)	0.001
Hipocortisolismo	43/69 (62%)	43/55 (78%)	0.001
Hiposomatotropismo	48/54 (89%)	46/49 (94%)	0.002
Index IGF-1	0.43 +/- 0.23 ( N=44)	0.41 +/- 0.20 (N=41)	0.56
Panhipopituitarismo	38/56 (68%)	39/49 (78%)	0.001
HAS	20/73 (27%)	14/55 (25%)	0.001
Dislipidemia	39/60 (65%)	36/55 (65%)	0.007
Peso Kg	76.2 +/- 13.4	72.9 +/- 14	0.19
IMC	29.4 (26.5-31.4)	28.6 (26-31.8)	0.72
Obesidad	28/59 (47%)	22/55 (40%)	0.001
Tabaquismo	22/62 (35%)	3/49 (6%)	0.20
Glucosa en ayuno	94.16 +/- 13.4 (N=62)	96 (85-115) (N=55)	0.02
Insulina en ayuno	17.3 (10.9) N=14	16 (7.5-31.5) N=23	0.20
Glucosa post carga	150.34 +/- 103.3	136.6 +/- 40.9	0.75
HOMA IR	3.8 +/- 2.5 (N=14)	4.9 (1.9-16.6) N=22	0.13
HbA1c %	6.3 (5.8-6.5) N=30	6 (5.7-7.4) N=49	0.004
Tension arterial sistolica	117.6 +/- 14 (N=69)	114.7 +/- 14.5 (N=54)	0.25
Tension arterial diastolica	74.6 +/- 9.4 (N=69)	70 (70-80) N=54	0.34
Trigliceridos	214.8 +/- 130 (N=56)	156.5 (115-198) (N=54)	0.006
Colesterol HDL	43 (35-52) N=51	45 (38-60) N=53	0.37
Colesterol LDL	121.8 +/- 50.3 (N=51)	120.4 +/- 31.4 (N=53)	0.86
Colesterol total	210.3 +/- 46.6 (N=58)	199.4 +/- 35.7 (N=54)	0.16
Enfermedad cardiovascular	20/72 (28%)	14/72 (19%)	0.001
Síndrome metabólico	32/62 (52%)	27/56 (48%)	0.001

### Hipogonadismo:

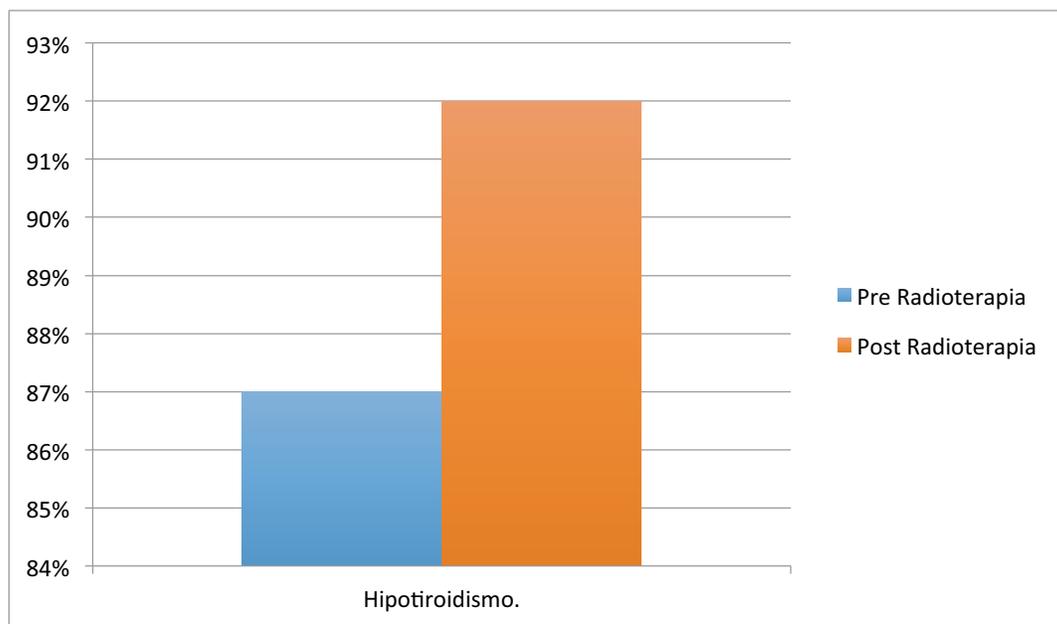
Encontramos una incidencia preradioterapia de 67% (45 de 67 pacientes) con un cambio a 78% (41 de 54 pacientes) con una P significativa de 0.001.



Como se aprecia en la gráfica de resultados, encontramos un discreto aumento en la presencia de hipogonadismo; de aproximadamente 11%, lo cual concuerda con lo reportado en series internacionales, sin embargo en este caso se puede asumir que la presencia de deficiencias hormonales medidas posterior al uso de radioterapia puede ser secundario al crecimiento tumoral experimentado por dicho macroadenoma, lo cual por si mismo pudo haber sido el motivo de la decisión de realizar radioterapia, ya que no se realiza de manera convencional postquirúrgicamente en nuestro centro, así como en general a nivel internacional.

### Hipotiroidismo

Continuando con la medición de ejes hormonales, el tiroideo fue de los más afectados por la presencia de MAHNF, encontramos en este caso que un 87% de los pacientes se veían afectados por este problema previo a la realización de radioterapia, con una n de 59/68, y posterior a la radioterapia desarrollaron hipotiroidismo 5% mas de estos pacientes, lo cual nuevamente puede ser relacionado al crecimiento tumoral. Sin embargo es evidente que al ser el eje mas afectado, es más probable que aumente su incidencia con crecimientos tumorales o el insulto de la radioterapia per se. Se encontró esta diferencia con una P de 0.001. se muestra el cambio en la siguiente gráfica.

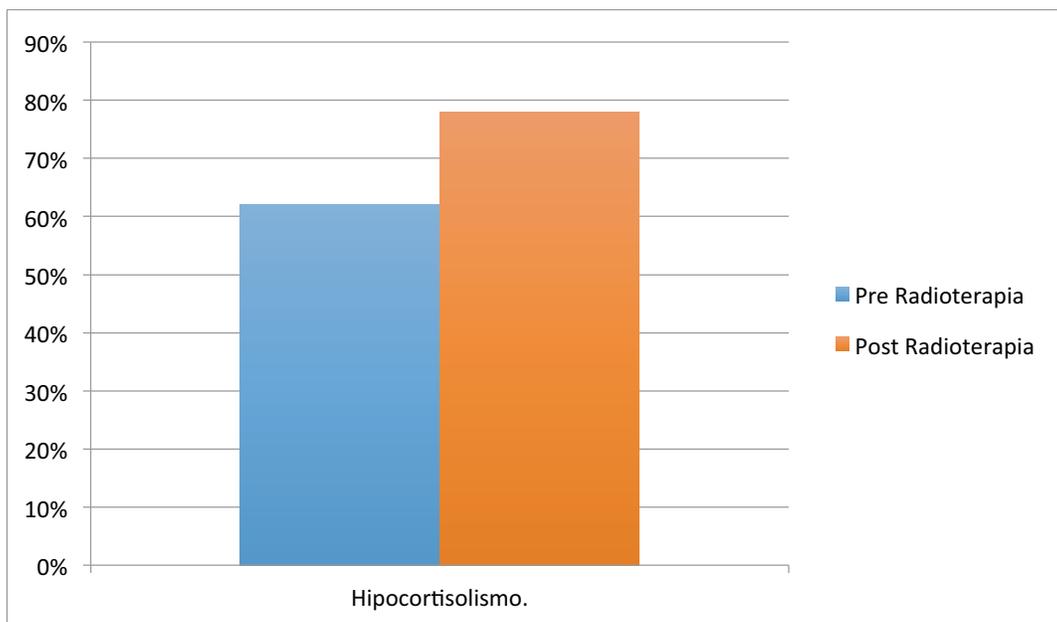


### Hipocortisolismo

En cuanto a la presencia de hipocortisolismo encontramos nuevamente que en relación a la afección de ejes hormonales no hubo diferencias significativas con series ya reportadas. En nuestro caso 43 de 69 pacientes (62%) Presentaban esta alteracion previo a la realización de radioterapia y de estos posteriormente cumplieron criterios 55 pacientes, encontrando que 43 de estos presentaban

hipocortisolismo para un porcentaje de 78. Se muestra en la siguiente gráfica.

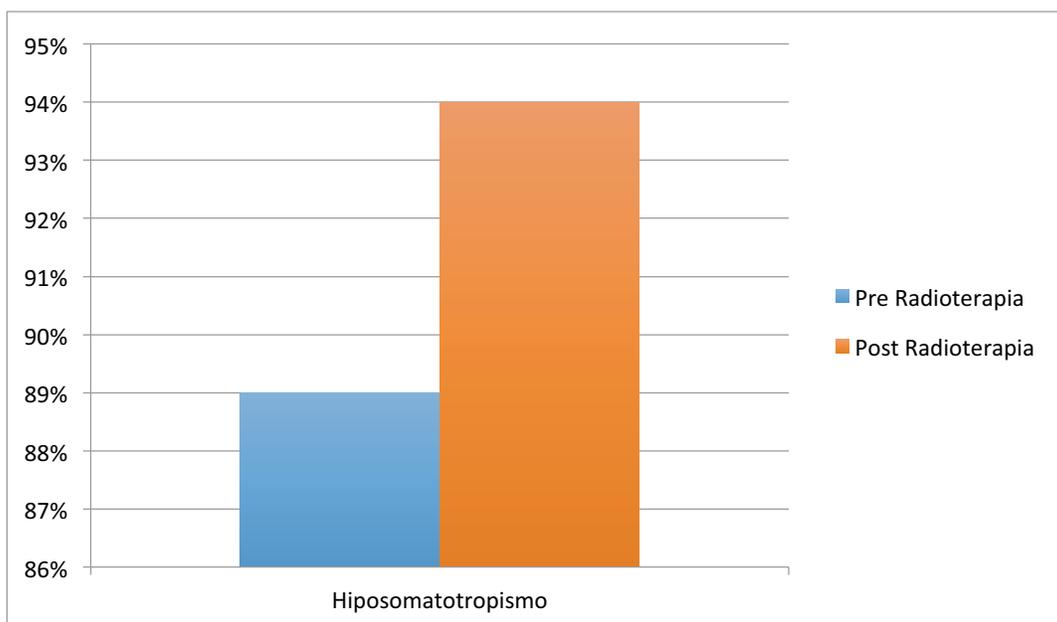
Esto con una P de 0.001



### Hiposomatotropismo

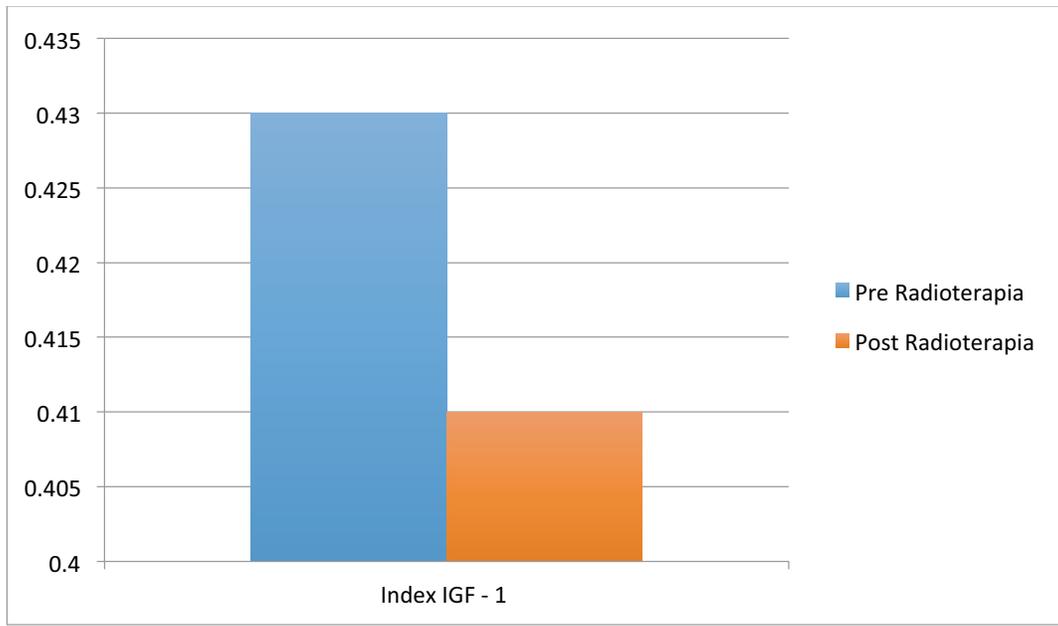
En este sentido, el primer eje afectado tras la presencia de una tumoración selar es el somatotropo, por lo que los resultados son de esperarse elevados.

Encontramos la relación en la siguiente gráfica. Esto con una P de 0.002.



### Index IGF – 1

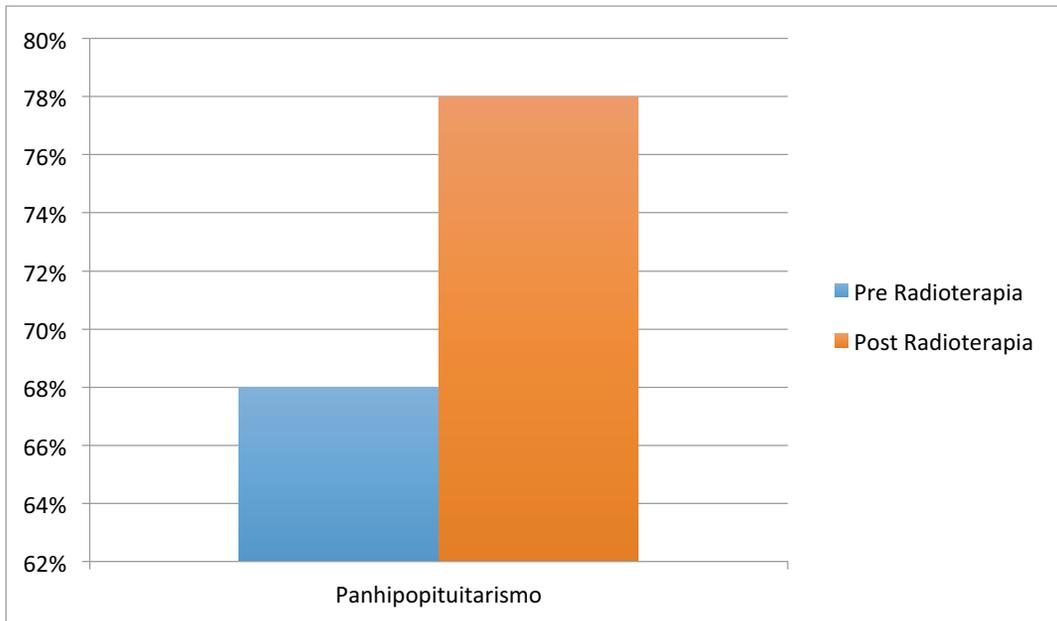
En este caso los resultados se encontraron en 44 pacientes preradioterapia con un índice de 0.43 +/- 0.23 y en el grupo post radiado encontramos 41 pacientes con un index de 0.41 +/- 0.20 con una P de 0.56



### Panhipopituitarismo

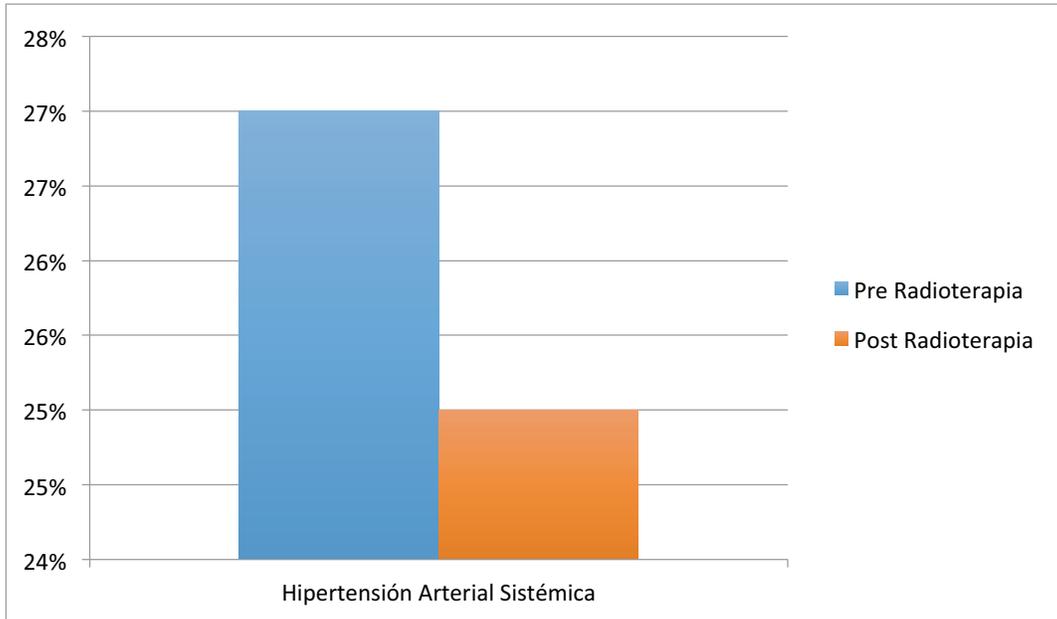
En este caso continuó la misma tendencia al aumento de deficiencias hormonales, dicho que el panhipopituitarismo es la suma de al menos 3 deficiencias en ejes hormonales. Encontramos en el grupo preradioterapia afectados a 38/56 pacientes para un total de 68% y en el grupo post radioterapia a 39/49 pacientes para un total de 78% con una P de 0.001.

Se muestra el resultado en la siguiente gráfica.



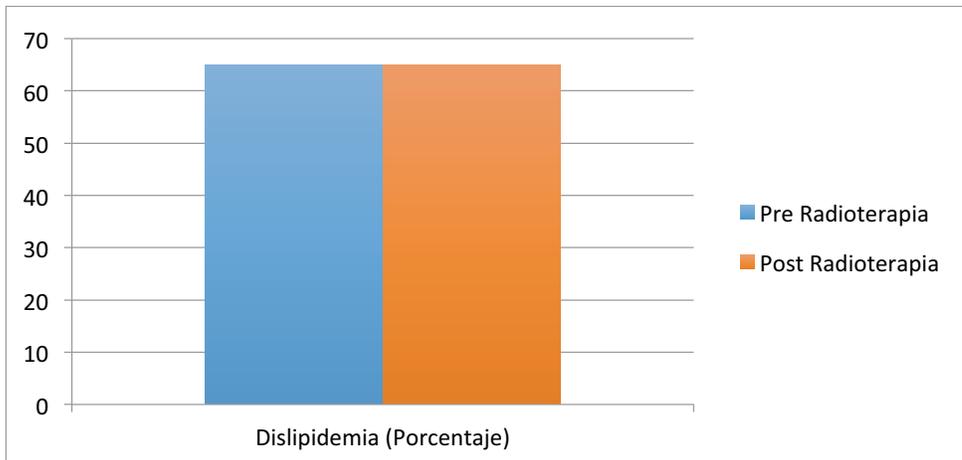
### Hipertensión arterial sistémica

Comenzando con la revisión de las variables asociadas a el riesgo cardiovascular de manera directa encontramos la prevalencia de hipertensión arterial en un porcentaje de 27% en el grupo pre radioterapia, lo cual no dista de manera importante de la prevalencia de hipertensión en nuestro país, que ronda el 30% dependiendo la serie revisada. Sin embargo llama la atención de manera interesante que los pacientes posterior al uso de radioterapia, ya sea por una adopción de mejores hábitos higienico dietéticos o por el involucro directo de una disminución del tamaño tumoral, encontramos una normalización en las cifras de tensión arterial que puede ser también debido a un control más estricto sobre la medicación. Con 14 pacientes afectados de 55 siendo solo el 25% el porcentaje afectado al final con un decremento neto de 2%. Con una P de 0.001. se muestra a continuación la gráfica descriptiva.



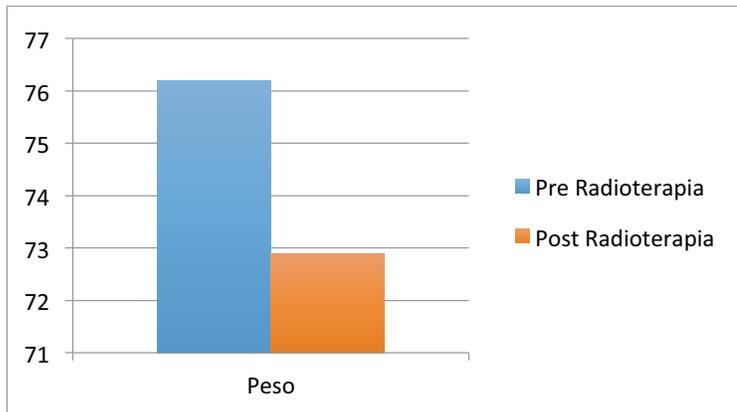
Dislipidemia

Continuando con las variables metabólicas encontramos la presencia de dislipidemia, denominándose esta la condición caracterizada por niveles séricos elevados de colesterol total, LDL o colesterol no HDL. En este sentido no se encontraron diferencias entre los pacientes antes y después del tratamiento con radioterapia. Con una N afectada preradioterapia de 39/60 siendo un 65% y post radioterapia 36/55 alcanzando también 65%. Con una P de 0.007. Se muestra la siguiente gráfica.



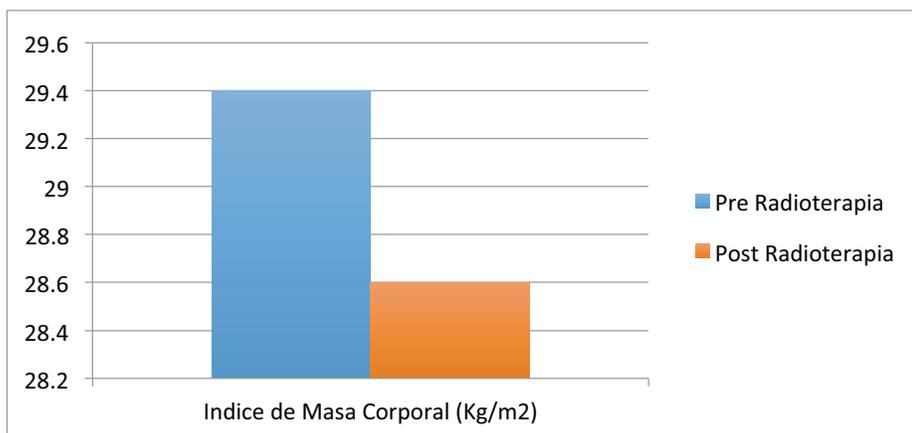
### Peso en Kg

El peso de los pacientes presenta un factor de impacto en el IMC, lo cual se asocia a enfermedades cardiometabólicas por si mismo, en este estudio la media de peso en pacientes preradioterapia fue de 76.2 +/- 13.4 y el peso medio post radioterapia fue de 72.9 +/- 14 con una P de 0.19. Se muestra en la siguiente gráfica.



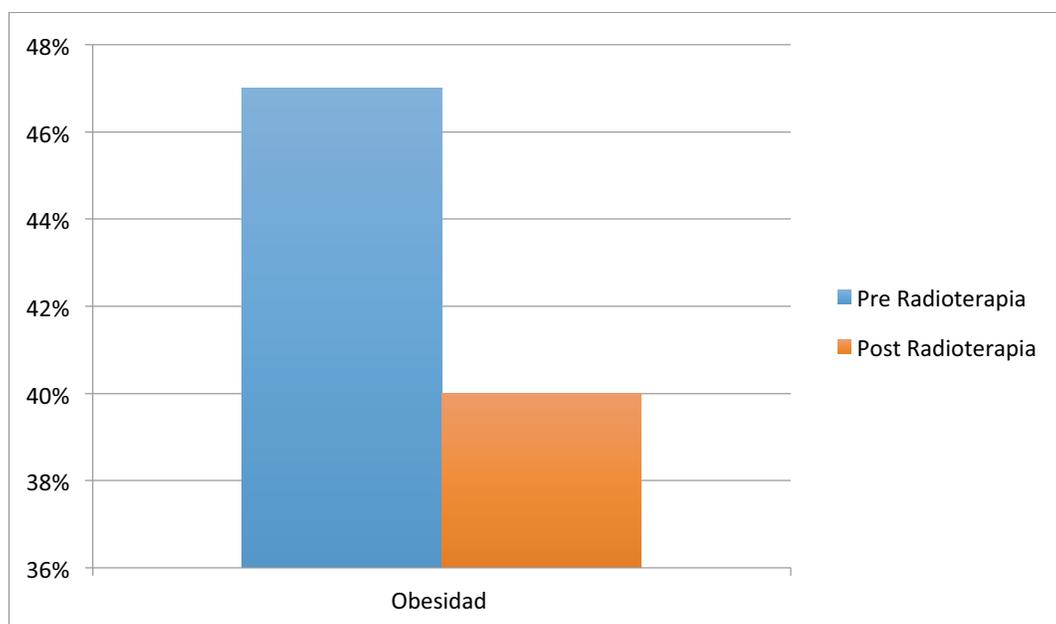
### Indice de Masa Corporal

Esta es una de las variables mas importantes del estudio, ya que como se dijo anteriormente infiere de manera directa en el riesgo cardiovascular. En este estudio encontramos que no hubo una variación importante en el mismo, con un promedio de 29.4 kg/m<sup>2</sup> (26.5-31.4) en el grupo pre radioterapia y con 28.6 kg/m<sup>2</sup> (26 – 31.8). esto con una P de 0.72. Se muestra en la siguiente gráfica.



## Obesidad

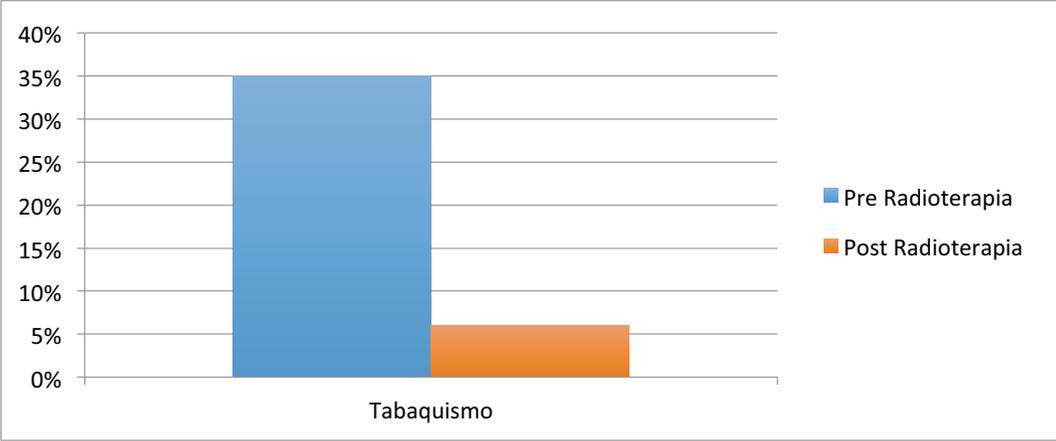
Otra variable importante en el sentido metabólico es la obesidad, definida como un índice de masa corporal igual o mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> y que tiene un impacto bien definido sobre enfermedades crónicas degenerativas como obesidad e hipertensión con sus consecuentes complicaciones. En este estudio encontramos la presencia de obesidad en 47% de el grupo de pacientes pre radioterapia siendo 28 de 59 pacientes; llama la atención la disminución de este porcentaje en el grupo post radioterapia siendo de 40% in un cambio importante de la poblacion siendo esta de 22 de 55 pacientes. Esto con una P de 0.001. Se muestra en la gráfica a continuación.



## Tabaquismo.

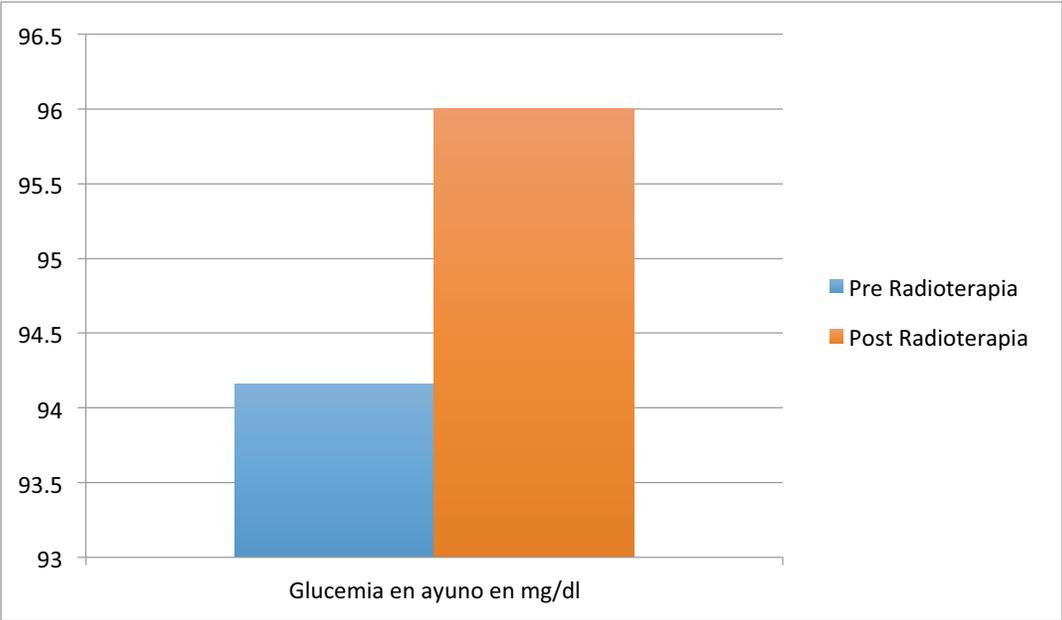
En este caso encontramos que el 35% de los pacientes fumaban previo a la realización del diagnóstico y cuando se reinterrogo posterior al inicio de radioterapia solo el 6% de los pacientes fumaban. Cabe mencionar que este cambio en los hábitos tabáquicos no debería tener mayor repercusión en el desenlace cardiovascular inmediato, ya que se estima que se requieren

aproximadamente 15 años de suspensión del hábito para igualar el riesgo cardiovascular con el de una persona que no ha fumado. Encontramos estos datos con una P de 0.20. Se muestra en la grafica siguiente.



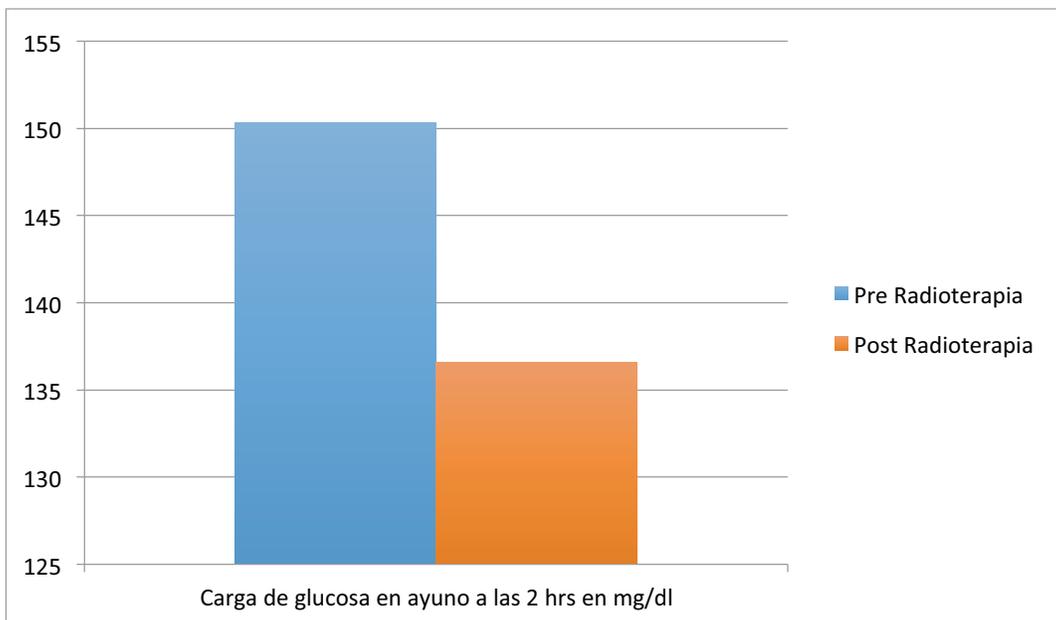
Glucemia en ayuno

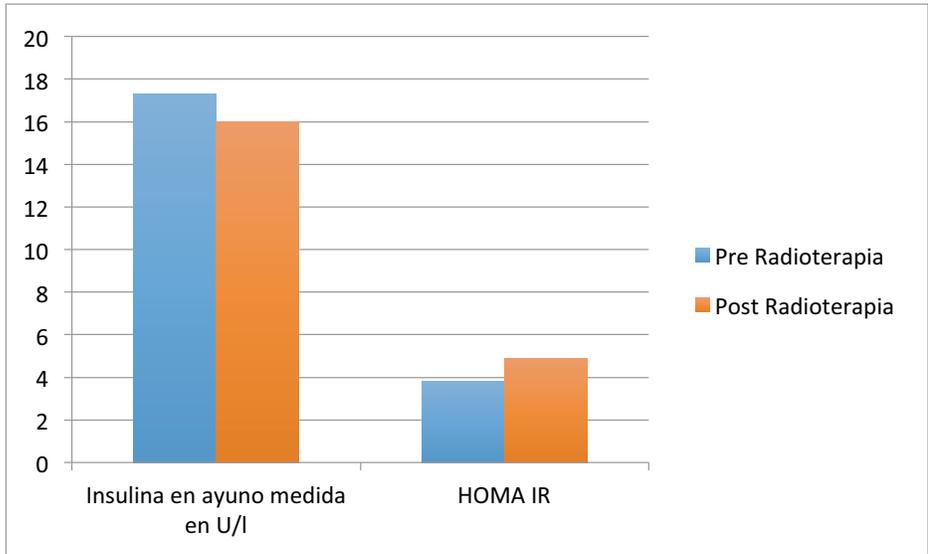
En este caso, se realizó la toma de muestra en ayuno minimo de 8 horas al menos en una ocasión previo y posterior al uso de radioterapia en estos pacientes, encontrando una media de 94.16 mg/dl +/- 13 mg/dl N=62 y posterior al uso de radioterapia se encontró un promedio de 96 mg/dl (85-115) en una N=55. Esto con una P de 0.02. se muestra en la gráfica a continuación.



### Insulina en ayuno, Glucosa post carga y HOMA IR

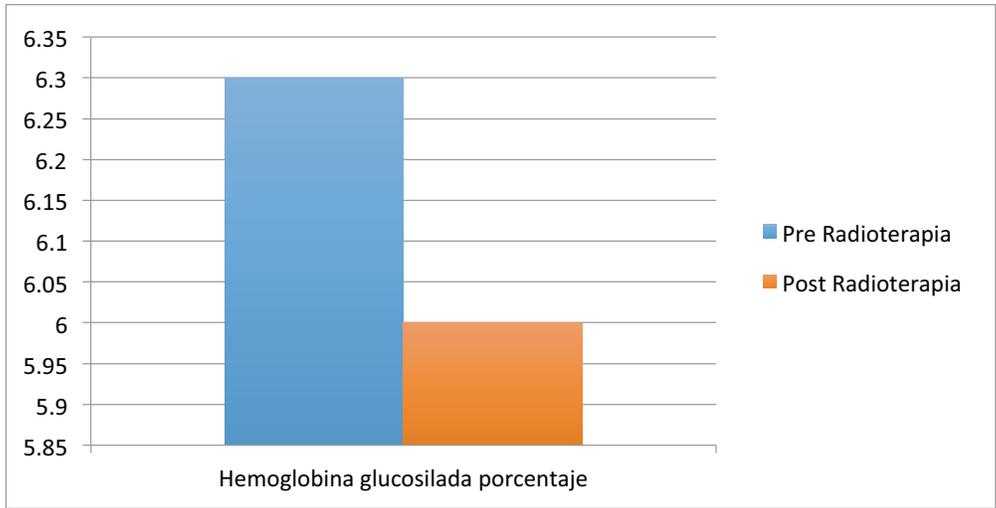
En este caso encontramos un promedio de 17.3 u/l aunque fue medida solo en una N=14, en el caso post radioterapia se encontró un promedio de 16 (7.5 – 31.5) ahora con una N=23. Con una P de 0.20. Sin embargo la medición única de insulina no es de utilidad en el sentido cardiometabólico, por lo que también se realizaron medición de glucosa post carga y el Índice de evaluación de medida homeostática HOMA IR que se utiliza para medir la resistencia a la insulina de manera objetiva. Encontrando en la glucosa post carga un promedio de 150.34 mg/dl +/- 103 mg/dl en el grupo pre radioterapia y de 136.6 +/- 40.9 con una P de 0.75. En el caso del índice HOMA IR encontramos un promedio de 3.8 +/- 2.5 desgraciadamente en una N=14 en el grupo pre radioterapia, y de 4.9 (1.9 – 16.6) en una N=22 en el grupo post radioterapia, con una P de 0.13. esto se muestra en las siguientes gráficas.





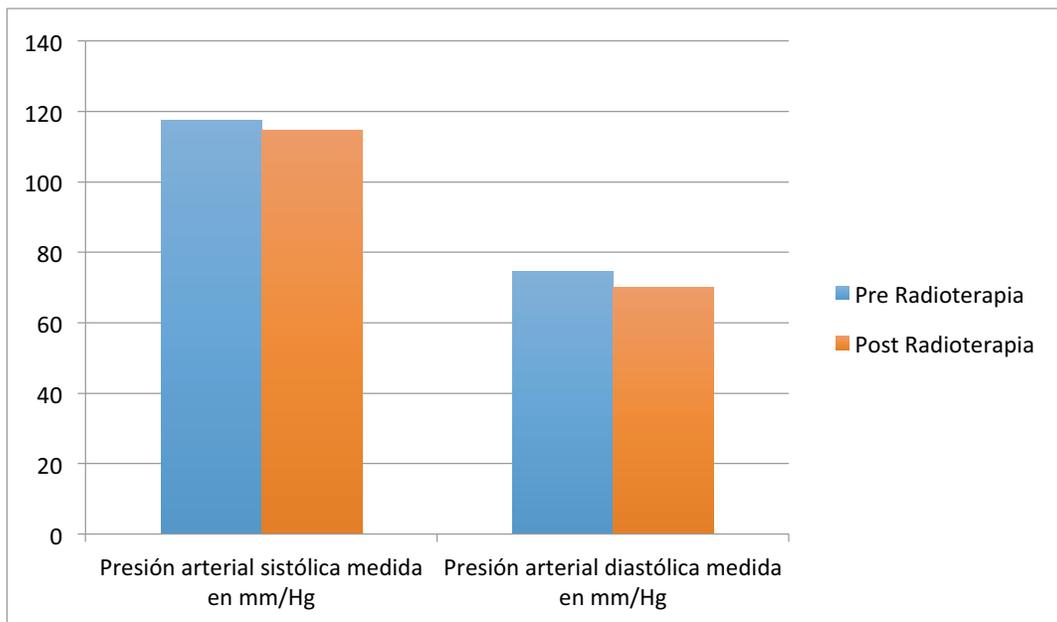
Hemoglobina Glucosilada

En este caso encontramos en los pacientes pre radioterapia un promedio de 6.3% (5.8 – 6.5) en una N=30, por otra parte en el grupo post radioterapia encontramos un promedio de 6 (5.7 – 7.4) N=49. Con una P de 0.004. En este caso debe mencionarse que en el grupo pre radioterapia la mayoría de los pacientes a los que se realizó medición de hemoglobina glucosilada, ya habían presentado en algún momento alteraciones en la homeostasis de la glucosa, o tenían bien, el diagnóstico establecido de diabetes mellitus. Se muestra el cambio en la siguiente gráfica.



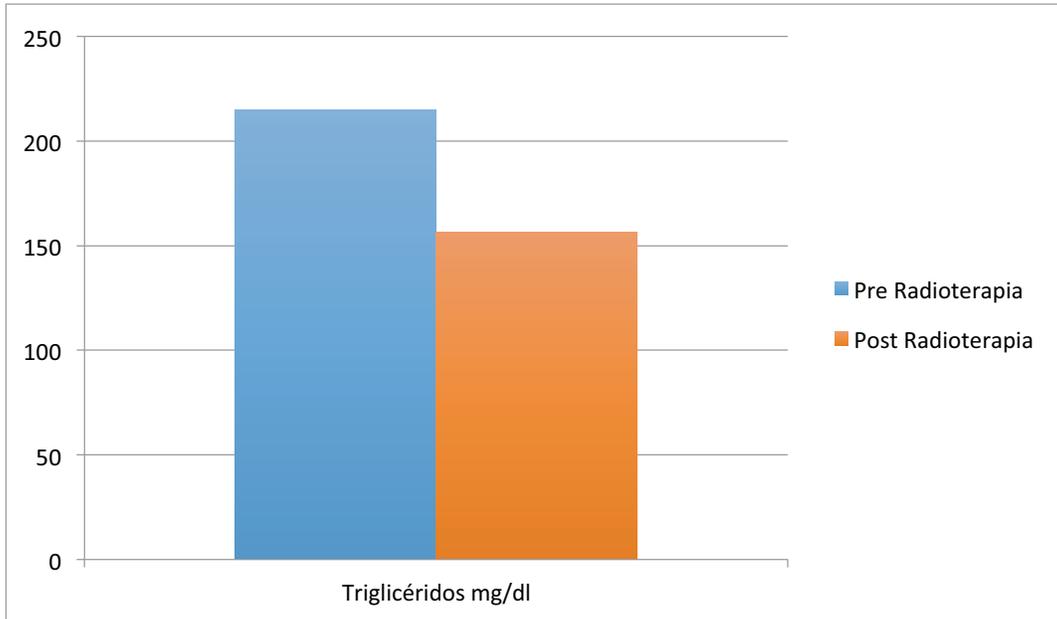
### Tensión arterial

En este rubro se considera la presión arterial tanto sistólica como diastólica medida al azar en los pacientes tanto pre como post radioterapia, y encontramos que la presión sistólica en el grupo preradioterapia promedió 117.6 mmHg +/-14 N=69 y una diastólica de 74.6 +/- 9.4 con la misma N, en comparación con la toma post radioterapia que promedió 114.7 mmHg +/- 14 de presión sistólica y 70 mmHg (70-80) de diastólica con una N de 54 en ambos. La P fue de 0.25 para la presión sistólica y de 0.34 para la diastólica. Se muestra la variación en la siguiente gráfica.



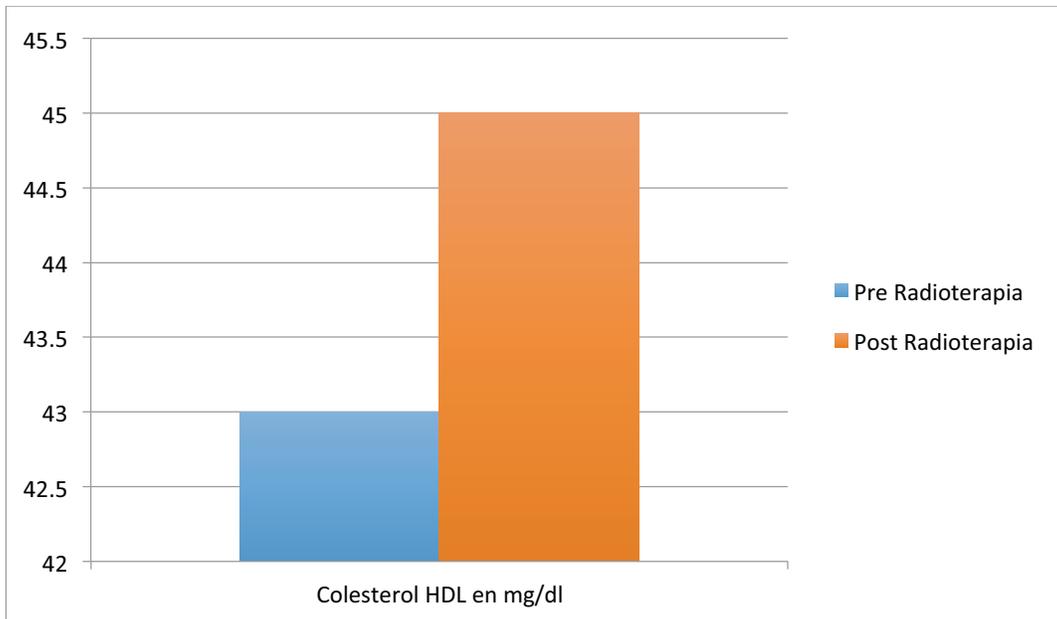
### Triglicéridos

Se midió al azar previo y posterior a la realización de radioterapia, en este caso encontramos una cifra promedio de 214.8 +/- 130 mg/dl N=56, la misma medición se efectuó al azar posterior a la realización de radioterapia encontrando un promedio de 156.5 (115 – 198) N=54. Con una P de 0.006. con lo que se objetivó una disminución promedio neta de 58.3 mg/dl. Lo cual se aprecia en la siguiente gráfica.



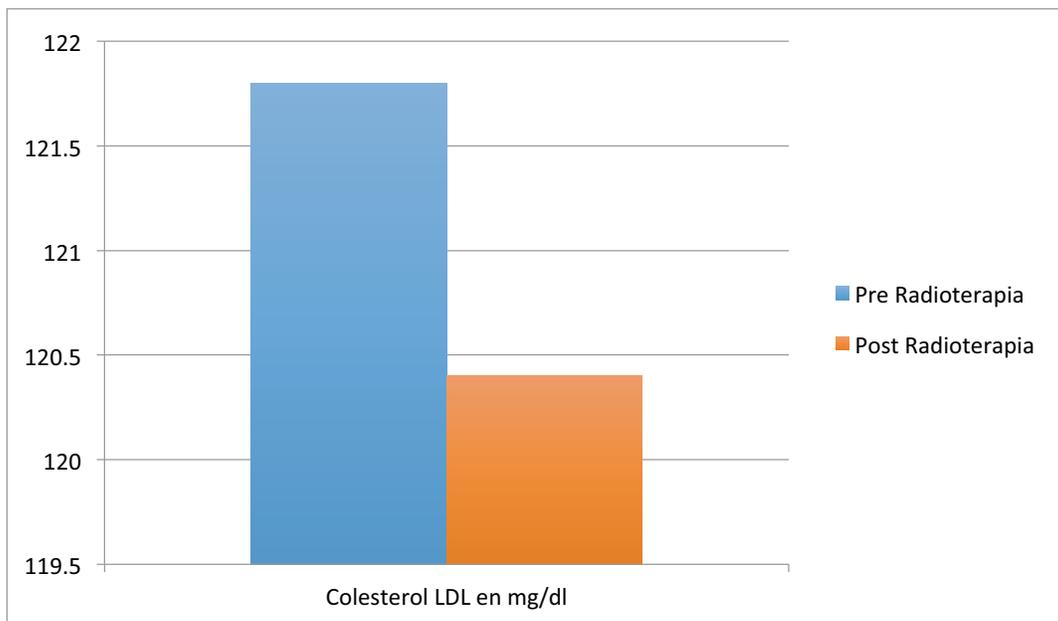
Colesterol HDL

Encontramos nuevamente con medición al azar tanto en los pacientes pre tratados y post tratados con radioterapia en mg/dl una N=51 con un promedio de 43 mg/dl (35 – 52) y posterior al tratamiento radioterapeutico se encontró un promedio de 45 mg/dl con una N=53. Con un discreto aumento de los valores, no significativos. Esto con una P de 0.37. se muestra en la gráfica.



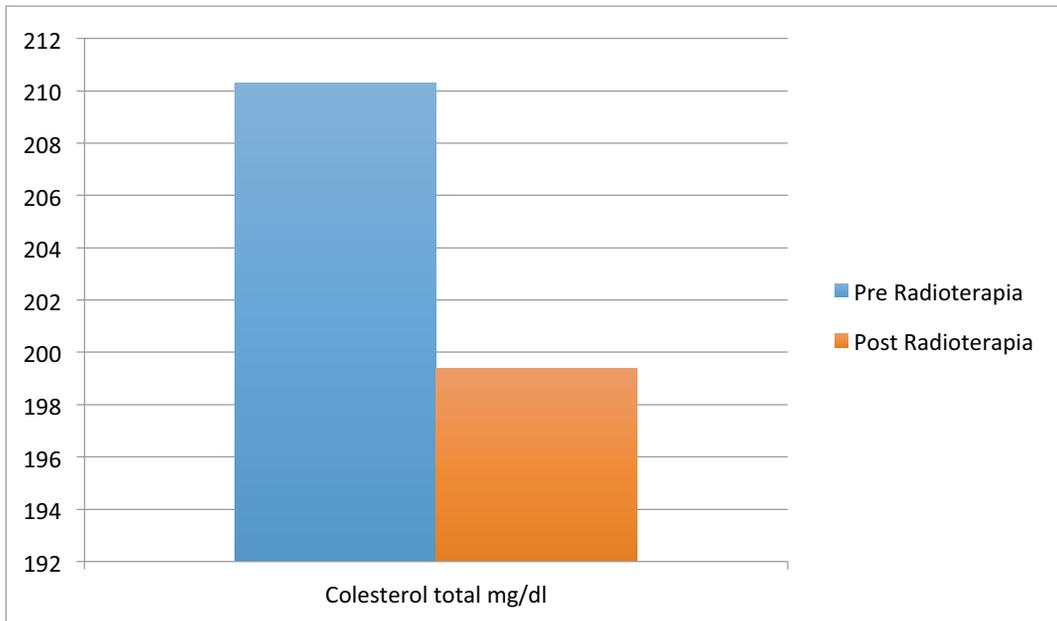
### Colesterol LDL

Otro conocido factor de riesgo cardiovascular son los niveles de colesterol de baja densidad, en este sentido midiendo también al azar previamente al tratamiento radiológico y posterior al mismo, usando mg/dl como unidades se encontró un promedio de 121.8 +/- 50.3 mg/dl con una N=51 y posterior al tratamiento se encontró un promedio de 120.4 +/- 31 mg/dl con una N=53 para una P de 0.86. Se muestra el resultado en la siguiente gráfica.



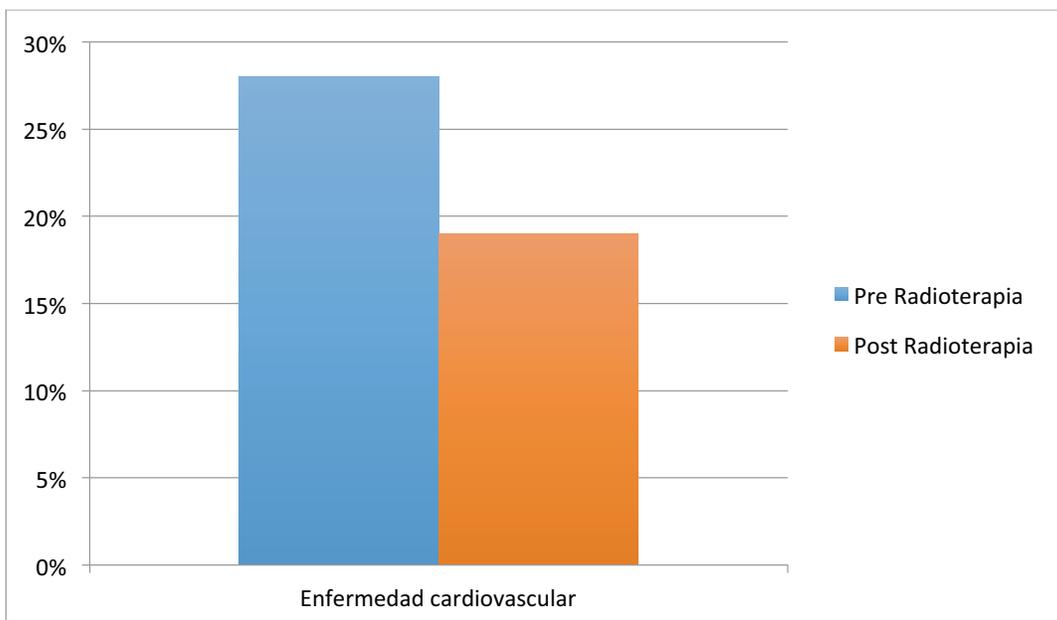
### Colesterol total

En este caso se midió de la misma manera que los subtipos de colesterol. Se encontró que el grupo promedió 210.3 mg/dl +/- 46.6 N=58 y esta se redujo considerablemente en la toma post tratamiento radiológico a 199.4 mg/dl +/- 35.7 con N=54 con una P 0.16. se muestra en la gráfica siguiente.



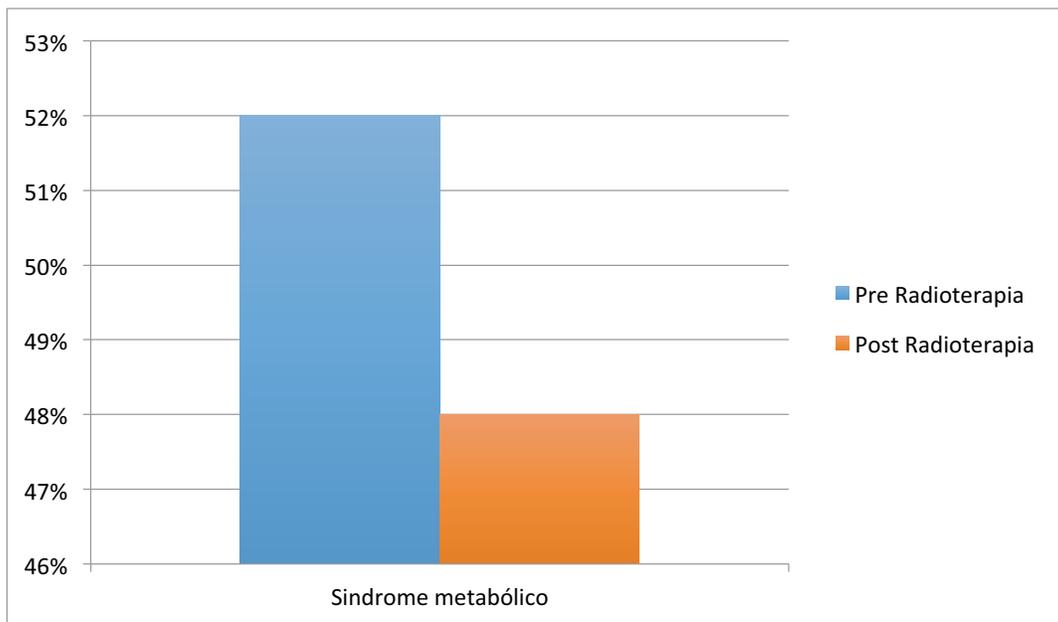
### Enfermedad cardiovascular

Esta es probablemente la variable mas importante en cuanto a la medición del desenlace en nuestro estudio. Como se menciona anteriormente se define como la presencia de infarto agudo al miocardio documentado. Encontrando en el grupo pre tratamiento una prevalencia de 20 de 72 pacientes (28%) y 14 de 72 en el grupo post tratamiento (19%) con una P de 0.001.



### Síndrome Metabólico

Este es el desenlace de mayor importancia en este estudio, se definió anteriormente el síndrome metabólico como la combinación de alteraciones en la glucosa con elevación de tensión arterial, dislipidemia, alteración en distribución grasa y microalbuminuria. En este sentido nuestra base de pacientes arrojó que el 52% de los mismos se encontraban afectados con dicha entidad previo al inicio de tratamiento con radioterapia (32/62) y posterior a dicho tratamiento únicamente se encontraban afectados 27 de 56 para ser un 48% con una P de 0.001. se muestra en la siguiente gráfica.



## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este estudio en el cual se realizó la medición de múltiples variables asociadas a desenlaces cardiovasculares, pero tomando en cuenta principalmente el desarrollo de síndrome metabólico, así como enfermedad cardiovascular o cualquier alteración metabólica en el seguimiento de pacientes con macroadenomas no funcionales por largo periodo de tiempo. En este sentido encontramos que los pacientes posterior a la exposición a radioterapia en múltiples modalidades pero principalmente radioterapia no fraccionada, no presentaron aumento del riesgo cardiovascular, expresado como se dijo previamente en el desarrollo de síndrome metabólico ni enfermedad cardiovascular, a diferencia de lo que se sugiere en cohortes internacionales, en grandes trabajos de seguimiento de pacientes con macroadenomas como el grupo de Ferrante et al. En este centro de referencia endocrinológica se ha encontrado que el uso de radioterapia en cualquiera de sus modalidades no solo no tiene repercusión por sí misma en enfermedades cardiometabólicas en pacientes con macroadenomas no funcionales hipofisarios, sino que podría incluso estar relacionado a un factor protector. En este sentido se deberán realizar más estudios y con diferentes metodologías para esclarecer si esto es verdaderamente significativo. Cabe mencionar también que muchos de los factores y variables que estudiamos podrían estar influenciados por factores externos, ya que los pacientes al ser diagnosticados con este tipo de enfermedades se les aconsejan hábitos higiénico dietéticos más adecuados, y esto a su vez podría influenciar la mejora general y disminución del riesgo cardiovascular, pero para fines prácticos y de este estudio la radioterapia no se encontró asociada a aumento de la presencia de riesgo cardiovascular ni síndrome metabólico. Esto a su vez nos da mayor seguridad para el empleo de radioterapia en estos pacientes, que aunque no hay estudios ni recomendaciones de uso temprano de radioterapia en macroadenomas no funcionales, podría ser una tendencia si se sigue definitivamente la línea de que la radioterapia no es especialmente nociva en el aspecto cardiovascular. Únicamente valdría la pena mencionar los efectos nocivos de la radioterapia per se, como la presencia de EVC, segundas tumoraciones etc, de estos ninguno de nuestros pacientes ha presentado dichas complicaciones, lo cual a

su vez debe tomarse en cuenta para futuras publicaciones y trabajos sobre tratamiento de macroadenomas no funcionantes. A pesar de la extensa base de datos, no fue posible esclarecer de manera adecuada algunas otras variables debido al número reducido de pacientes al que se realizó ciertas pruebas, como el caso de HOMA IR, así como las cargas de glucosa, o la medición inequívoca de el funcionamiento de la hormona de crecimiento, que se sabe que tanto su exceso como su deficiencia aumentan el riesgo cardiometabólico y saber cuando tratar a estos pacientes supondría un importante avance en este campo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Craig A. Jaffe. "Clinically non-functioning pituitary adenoma". *Pituitary* 2006;9:317–32.
2. Mark E. Molitch. "Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas". *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37 151-17.
3. G. Minniti, D. Traish, S. Ashley, et al. "Risk of Second Brain Tumor after Conservative Surgery and Radiotherapy for Pituitary Adenoma: Update after an Additional 10 Years". *Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 800–804.
4. Eva Marie Erfurth, Birgitta Bulöw, Carl-Henrik Nordström, et al. "Doubled mortality rate in irradiated patients reoperated for regrowth of a macroadenoma of the pituitary gland". *European Journal of Endocrinology* 2004; 150 497–502.
5. Dekkers O.M, A. M. Pereira, J. A. Romijn, et al. "Treatment and Follow-Up of Clinically Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas". *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3717–3726.
6. Volker W. Stieber, Minesh P. Mehta. "Advances in Radiation Therapy for Brain Tumors". *Neurol Clin* 25 2007; 1005–1033.
7. López N., Vargas G., Ramírez C, et al. "Valor pronóstico de las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas en los pacientes con macroadenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes al momento del diagnóstico". *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 2009; Vol. 17, No. 3, 115-119
8. Edward F. Chang, Gabriel Zada. "Long-term recurrence and mortality after surgery and adjuvant radiotherapy for nonfunctional pituitary adenomas". *J Neurosurg* 2008; 108:736–745.

9. Michael Brada. "Radiotherapy for Pituitary Adenomas". *Endocrinol Metab Clin N Am* 37 2008; 263–275.
10. Brian B. Ronson, Reinhard W. Schulte. "Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas". *J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2006; Vol. 64, No. 2, pp. 425–434.
11. Alfons C. M. Van Den Bergh, Gerrit Van Den Berg. "Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: Beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy". *J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2007; Vol. 67, No. 3, pp. 863–869.
12. Alfons C. M. Van Den Bergh, Gerrit Van Den Berg. "Integration of surgery with fractionated stereotactic radiotherapy for treatment of non functioning pituitary macroadenomas". *J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2005; Vol. 61, No. 3, pp. 795–808.
13. Felicia E. Snead, Robert J. Amdur. "Long-term outcomes of radiotherapy for pituitary adenomas. *J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2008; Vol. 71, No. 4, pp. 994–998.
14. Yamada S, Ohyama K, Taguchi M, Takeshita A. "A study of the correlation between morphological findings and biological activities in clinically non functioning pituitary adenomas." *Neurosurgery*, 2007;61:580–584.
15. Dekkers OM, Hammer S, KeizerRJ, Roelfsema F. "The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas". *Eur J Endocrinol.* 2007; 156:217 – 24.
16. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R. "Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non- functioning pituitary adenomas". *Acta Neurochir*, 2004;146:27–35.

17. O'Sullivan EP, Woods C, Glynn N. "The natural history of surgically treated but radiotherapy-naïve on functioning pituitary adenomas". *Clin Endocrinol*, 2009;71:709–14.
18. Colao A, Di Somma C, Pivonello R. "Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas". *Endocr Relat Cancer*.2008; 15:905–15.
19. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T. "Non functioning pituitary adenoma data base: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors". *Eur J Endocrinol*, 2006;155: 823–9.
20. Mingione V, Yen CP, Vance ML. "Gamma surgery in the treatment of non secretory pituitary macroadenoma". *J Neurosurg*, 2006;104:876–83.
21. Pollock BE, Carpenter PC. "Stereotactic radiosurgery as an alternative to fractionated radiotherapy for patients with recurrent or residual non functioning pituitary adenomas". *Neurosurgery*, 2003;53:1086–91.
22. Pollock BE, Cochran J, Natt N, Brown PD. "Gamma knife radiosurgery for patients with non functioning pituitary adenomas: results from a 15 year experience". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2008;70:1325–9.
23. Minniti G, Traish D ,Ashley S. "Fractionated stereotactic conformal radiotherapy for secreting and non secreting pituitary adenomas". *Clin Endocrinol*, 2006;64:542–8.
24. Paek SH, Downes MB, Bednarz G. "Integration of surgery with fractionated stereotactic radiotherapy for treatment of non functioning pituitary macroadenomas". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61:795–808

25. Alameda C, Lucas T, Pineda E, Brito M. "Experience in management of 51 non functioning pituitary adenomas: indications for postoperative radiotherapy". *J Endocrinol Invest*, 2005; 28:18–22
26. Vargas Ortega,G. Ramírez Rentería C., López Juárez, N., et al. "Mujer de 39 años de edad con cefalea intensa y disminución progresiva de la agudeza visual". *Gac Méd Méx*, 2009, Vol. 145 No. 3, 231-233.
27. Sam s, Molitch ME. "The pituitary mass:Diagnosis and management.". *Rev in Endocr Metab Disord*, 2005; 6: 55-62
28. Alameda-Hernando C, Lahera -argas M, Varela-Da-Costa C. "Tratamiento de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes". *Endocrinol Nutr*. 2010; 1-11.
29. Kauppinen-Makelin, Ritva. "A Nationwide Survey of Mortality in Acromegaly." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 90.7 (2004): 4081–4086. Print.
30. L-Ronchi, Cristina. "Long-term effects of radiotherapy on cardiovascular risk factors in acromegaly." *European Journal of Endocrinology*. 164. (2011): 675–684. Print.
31. B. Mackley. "intensity-modulated radiotherapy for pituitary adenomas: the preliminary report of the cleveland clinic experience." *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*. 67.1 (2007): 232–239. Print.
32. Greenman,, Yona. "Non-functioning pituitary adenomas." *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 23. (2009): 625–638. Print.
33. Dietmar, Zierhut, MD. "External Radiotherapy of Pituitary Adenomas." *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*. 33.2 (1995): 307 - 314. Print.

34. Ryohei, sasaki, md. "the efficacy of conventional radiation therapy in the management of pituitary adenoma." *int. J. Radiation oncology biol. Phys.*. 47.5 (2000): 1337–1345. Print.
35. Brada, M. "Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma." *Clinical Endocrinology*. 57. (2002): 713–717. Print.
36. Melmed S. "Acromegaly pathogenesis and treatment". *Journal of Clinical Investigation* (2009) 119 3189–3202.
37. Carmen-Alameda Hernando, Marcos Lahera-Vargas et al "Tratamiento de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes" *Endocrinol Nutr*. 2010;57(2):71–81
38. Paul Park, William F. Chandler, Ariel L. Barkan. et al. "The Role Of Radiation Therapy After Surgical Resection Of Nonfunctional Pituitary Macroadenomas" 2004 *Neurosurgery* vol 55 N 1 100-107.
39. Gittoes NJL, Bates AS, Tse Wet al. "Radiotherapy for non-functioning pituitary tumours". *Clinical Endocrinology* 1998; 48:331–337.
40. Erfurth EM, Bulow B, Svahn-Tapper G et al. "Risk factors for cerebrovascular deaths in patients operated and irradiated for pituitary tumors". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 4892–4899
41. O'Connor MM, Mayberg MR 2000 "Effects of radiation on cerebral vasculature: a review". *Neurosurgery* 46:138–151.
42. Bowen J, Paulsen CA. "Stroke after pituitary irradiation". *Stroke* 23:908–911, 1992.
43. Hashimoto N, Handa H, Yamashita J, Yamagami T "Long term follow-up of large or invasive pituitary adenomas. *Surg Neurol* 25:49–54, 1986.

44. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE (for the United Kingdom Acromegaly Study Group) Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2730–2734. 1998.
45. Carroll PV, Christ ER. “Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review”. *J Clin Endocrinol Metab* 83:382–395. 1997.
46. Evans LM, Davies JS, Goodfellow J, Rees JAE, Scanlon MF. “Endothelial dysfunction in hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* (Oxf) 50:456–464. 1999.
47. Rosen T, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L, Bengtsson B-Å. “Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency”. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 129:195–200. 1993.
48. Guadalupe Vargas MD, Baldomero González MD et al. “Efficacy and safety of external beam radiation therapy in non-functioning pituitary adenomas: a case–control, nested in a cohort study”. *Journal of Radiotherapy in Practice* (2013)

## ANEXOS

Tabla 1. Criterios de la ADA para el diagnóstico de diabetes mellitus, glucemia en ayuno alterada e intolerancia a la glucosa (24).

	Glucemia en ayuno	Glucemia 2 horas CTOG*	Glucemia al azar
Diabetes mellitus	≥126mg/dl	≥200mg/dl	≥200mg/dl**
Categorías de incremento del riesgo para diabetes			
Glucemia en ayuno alterada	100-125mg/dl		
Intolerancia a la glucosa		140-199mg/dl	

En ausencia de hiperglucemia inequívoca con descompensación aguda, el diagnóstico de diabetes mellitus debe confirmarse repitiendo la prueba en un día diferente.

\* CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa

\*\*En presencia de síntomas de hiperglucemia o crisis hiperglucémica.

Los pacientes que no cumplieron con los criterios de diagnóstico para alguna de estas categorías se consideraran con metabolismo de la glucosa normal.

Tabla 2. Clasificación del NCEP-ATP III de los valores de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos séricos.

Colesterol total:	Deseable: <200mg/dl.
	Elevación marginal: 200-239mg/dl.
	Elevado: ≥240mg/dl.
Colesterol LDL:	Óptimo: <100mg/dl.
	Cerca del óptimo/ sobre el óptimo: 100-129mg/dl.
	Elevación marginal: 130-159mg/dl.
	Elevado: 160-189mg/dl.
	Muy elevado: ≥190mg/dl.

Colesterol HDL:	Bajo: <40mg/dl.
	Elevado: ≥60mg/dl.
Triglicéridos:	Normales: <150mg/dl.
	Elevación marginal: 150-199mg/dl.
	Elevados: 200-499mg/dl.
	Muy elevados: ≥500mg/dl.

Se calculó el riesgo de enfermedad coronaria a 10 años, de acuerdo con la escala de Framingham/ATP III. Los porcentajes de riesgo obtenidos se agruparon en las categorías de riesgo bajo, intermedio y alto, de acuerdo con lo establecido por el NCEP-ATPIII. Además, la distribución de las categorías de riesgo se dividió en pacientes con y sin enfermedad coronaria. Dado que la diabetes mellitus es considerada un equivalente de enfermedad coronaria por el NCEP-ATPIII, se obtuvieron antecedentes acerca del estado del metabolismo de la glucosa en los pacientes al momento del diagnóstico.

Tabla 3. Estimación del riesgo de enfermedad coronaria a 10 años en hombres.

Edad	Puntos
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

HDL (mg/dl)	Puntos
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Colesterol total (mg/dl)	Puntos				
	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

Puntuación total	Riesgo a 10 años (%)
<0	<1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥17	≥30

	Puntos				
	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79

No fumador	0	0	0	0	0
Fumador	8	5	3	1	1

Presión arterial sistólica	Sin tratamiento	Con tratamiento
<120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥160	2	3

Tabla 3. Estimación del riesgo de enfermedad coronaria a 10 años en mujeres.

Edad	Puntos
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

HDL (mg/dl)	Puntos
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Colesterol total (mg/dl)	Puntos				
	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	5	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

	Puntos				
	Edad 20-39	Edad 40-49	Edad 50-59	Edad 60-69	Edad 70-79
No fumador	0	0	0	0	0
Fumador	9	7	4	2	1

Presión arterial sistólica (mmHg)	Sin tratamiento	Con tratamiento

Puntuación total	Riesgo a 10 años (%)
<9	<1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8

<120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥160	4	6

20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥25	≥30

## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

México D.F. a \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

### **“ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES POSOPERADOS DE MACROADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONAL Y RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE.”**

Registrado ante el Comité Nacional Científico de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social

Estoy en conocimiento de cuáles son los objetivos y procedimientos del estudio ya que la Dr. José Pablo Castillo de la Garza me los ha informado en forma completa y clara. También me han descrito cuáles son los riesgos y beneficios derivados de mi participación en el estudio. En forma especial se me ha reiterado que los estudios necesarios para la investigación serán gratuitos y que en caso de que yo no aceptara participar podré continuar mi atención médica en el Instituto sin ningún perjuicio.

Tuve la oportunidad de formular las preguntas relacionadas con todos los aspectos del estudio, y ellas quedaron resueltas a mi satisfacción. He recibido una original de la hoja informativa, y sé que si posteriormente surgieran nuevas dudas o inquietudes podré dirigirme a la Dra. Guadalupe Vargas Ortega, investigador principal comunicándome a las extensiones 21551 o 21525 del conmutador 56 27 69 00.

Entiendo que los datos que se obtengan en la investigación serán confidenciales y que mi identidad no será revelada. Sin embargo, dichos datos podrán ser de mi conocimiento y revisados por otros individuos involucrados en mi atención, o por otras autoridades institucionales. Acepto que no

procuraré limitar el uso al cual se destinan los resultados del estudio, incluyendo el de publicaciones científicas.

Firma del paciente

---

Nombre, firma y matrícula del investigador responsable:

---

Nombre y firma del testigo 1 \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo 2 \_\_\_\_\_