

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TÍTULO:**

**“TRATAMIENTO CON CABERGOLINA EN ADENOMAS DE  
HIPOFISIS NO FUNCIONANTES RECIDIVANTES.”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:**

**ENDOCRINOLOGÍA**

**P R E S E N T A :**

**DR. FRANCISCO JAVIER BENITEZ RODRIGUEZ**

**TUTORES: DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA  
DR. GREGORIO JOSÉ BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA**

**Servicio de Endocrinología  
Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda.**



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 DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

---

**DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

---

**DOCTORA GUADALUPE VARGAS ORTEGA**  
ASESOR CLÍNICO  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SXXI

### **1. DATOS DE ALUMNO**

BENÍTEZ RODRÍGUEZ FRANCISCO JAVIER

Edad: 29 años, Correo electrónico: [dr\\_fjbr@hotmail.com](mailto:dr_fjbr@hotmail.com), teléfono:  
5538677413

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Escuela de graduados de sanidad naval. Secretaria de Marina.

Especialidad en Endocrinología

### **2. DATOS DE LOS ASESORES**

VARGAS ORTEGA GUADALUPE

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción Humana

Maestra en Ciencias Médicas

Adscrita al Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades CMN SXXI

GONZALEZ VIRLA BALDOMERO JOSÉ GREGORIO

Endocrinólogo, Biólogo de la Reproducción Humana

Maestro en Ciencias Médicas

Adscrita al Servicio de Endocrinología

Hospital de Especialidades CMN SXXI

### **3. DATOS DE LA TESIS**

TRATAMIENTO CON CABERGOLINA EN ADENOMAS DE HIPOFISIS NO  
FUNCIONANTES RECIDIVANTES.

Páginas: 63

R- 2016- 3601- 34

## ÍNDICE

RESUMEN .....	5
ANTECEDENTES .....	6
EPIDEMIOLOGIA:.....	6
FISIOPATOLOGÍA .....	7
EVULUCION Y CUADRO CLÍNICO:.....	9
DIAGNÓSTICO.....	11
TRATAMIENTO .....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
PREGUNTAS DE INVESTIGACION .....	21
JUSTIFICACIÓN.....	21
HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	22
OBJETIVO PRIMARIO.....	22
MATERIAL Y MÉTODOS .....	22
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	23
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES .....	24
UNIVERSO DE TRABAJO.....	25
POBLACIÓN BLANCO.....	26
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	26
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO .....	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	27
FACTIBILIDAD .....	27
ASPECTOS ÉTICOS .....	28
RESULTADOS .....	29
DISCUSIÓN.....	48
CONCLUSIONES.....	53
BIBLIOGRAFÍA .....	54
ANEXOS .....	58

## RESUMEN

### TRATAMIENTO CON CABERGOLINA EN ADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONANTES RECIDIVANTES

Francisco Javier Benítez Rodríguez (a, b), Guadalupe Vargas-Ortega (c), Baldomero José Gregorio González Virla (c)

- (a) Médico Residente. Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
- (b) Escuela de posgrados de Sanidad Naval, Secretaria de Marina.
- (c) Médico de base. Servicio de Endocrinología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Introducción:** Los adenomas de hipófisis son tumores epiteliales generalmente benignos, relativamente comunes en la población. La mayor parte son hormonalmente silentes, aunque en ocasiones pueden producir síntomas relacionados a la compresión de la hipófisis normal y las estructuras vecinas. Cuando estos tumores son mayores de 1 cm de diámetro se les denomina macroadenomas de hipófisis no funcionantes (MAHNF). Actualmente no existe un algoritmo de seguimiento y tratamiento claro para estos pacientes a pesar de que su alta tasa de recidivas y recurrencias y las opciones terapéuticas en ocasiones resultan insuficientes para su manejo. El tratamiento farmacológico con fármacos agonistas dopaminérgicos constituye una opción secundaria en el manejo de este tipo de tumores con una respuesta aproximada del 20-30% en la reducción tumoral, sin embargo en algunas ocasiones permite una contención tumoral suficiente como para mantener a los pacientes con relativo control del crecimiento tumoral evitando un nuevo evento quirúrgico. **Objetivo:** Determinar la efectividad de la cabergolina en la reducción del volumen tumoral después de 12 meses de tratamiento en los pacientes postoperados de MAHNF recidivantes. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal, analítico, comparativo a partir de un muestreo no probabilístico de casos consecutivos en el que se incluyeron a pacientes 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 con diagnóstico de MAHNF que durante el seguimiento posoperatorio se tuvo evidencia de crecimiento tumoral. Se Utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de las variables, normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk; comparación de proporciones con  $X^2$  o prueba exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas en grupos independientes se realizó mediante prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables y para las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de Wilcoxon. **Resultados:** Se incluyeron 32 pacientes 16 hombres y 16 mujeres con una media de edad de  $57.1 \pm 15.6$  años, 16% recibieron tratamiento primario; cefalea y déficit campimétrico fueron las presentaciones más frecuentes 75% y 91% respectivamente, el tiempo entre la última cirugía y el inicio de la CBG fue de 26 meses (18-88), la media de prolactina antes de la CBG fue de 20.7 ng/dL y 2.5 ng/dL a los 12 meses ( $p=0.03$ ), no hubo incremento en las deficiencias hormonales antes y después del tratamiento. 21 pacientes cumplieron 24 meses de seguimiento en 67% de ellos el tratamiento fue efectivo y en 23% no fue efectivo. El volumen tumoral al diagnóstico fue de 16507 (8422-22499)  $\text{mm}^3$  en el grupo de efectividad y de 70137 (28323-87969)  $\text{mm}^3$  en el de no efectividad,  $p=0.01$ , el diámetro máximo al diagnóstico  $35 \pm 13$  mm y  $56 \pm 13$  en los efectivos y no efectivos  $p=0.03$ , apoplejía tumoral 31.2% y 80%  $p=0.05$ . **Conclusión:** El tratamiento con dosis medias de cabergolina en casos selectos de MAHNF recidivantes puede reducir o estabilizar el crecimiento tumoral.

## **ANTECEDENTES**

Los adenomas hipofisarios comprenden un grupo relativamente común de tumores benignos los cuales presentan diferentes características clínicas, a pesar de su naturaleza benigna, estos tumores pueden causar una considerable morbilidad y plantean una carga significativa en los recursos de atención a la salud<sup>1</sup>.

Los adenomas hipofisarios silentes o clínicamente no funcionantes pueden surgir de cualquier tipo de célula de la hipófisis anterior, pueden no secretar una cantidad suficiente de sus productos hormonales para causar una elevación de la concentración sérica de estos ("totalmente silencioso") o existe secreción pero los productos hormonales no dan lugar a los signos o síntomas clínicos típicos de esa hormona ("clínicamente silencioso")<sup>2</sup>.

## **EPIDEMIOLOGIA:**

Los datos epidemiológicos en adenomas de hipófisis son escasos y en su mayoría provienen de series de centros de referencia, estudios post-mortem y registros nacionales de cáncer. La incidencia anual de los adenomas de hipófisis no funcionantes se ha incrementado de 0.6/100000 habitantes/año en 1958 a 1.1/100000 habitantes/año en 1991<sup>1</sup>.

La incidencia y prevalencia de los adenomas hipofisarios y sus subtipos ha sido reportada en diversos estudios. En un estudio realizado en Banbury (Oxfordshire, UK). Se reportó una prevalencia de adenomas hipofisarios de 77.6 casos /100000 habitantes<sup>3</sup>, de estos una prevalencia para adenomas no

funcionantes de 22.2 casos/100000 habitantes con una distribución de los mismos del 28%; 67% de los últimos se presentan después de los 60 años de edad, siendo más frecuentes en hombres (57%)<sup>3</sup>. En una cohorte realizada en el norte de Finlandia de 1992-2007 se reportó una prevalencia de adenomas hipofisarios de 68/100000 habitantes y una incidencia de 4.0/100000 habitantes/año siendo mayor en mujeres que en hombres (5.9 y 2.2 respectivamente); en cuanto a los adenomas no funcionantes encontraron una incidencia de 1.02/100000 habitantes/año contribuyendo con el 37% de todos los adenomas, 82% correspondían a macroadenomas de hipófisis no funcionantes (MAHNF) siendo más frecuente en hombres y con un pico de presentación en la quinta década de la vida<sup>4</sup>.

Más recientemente en un estudio realizado en islas matas reportó una prevalencia para adenomas hipofisarios de 75.67/100000 personas y una incidencia de 4.27/100000 habitantes/año, para los adenomas no funcionantes una prevalencia de 25.86/100000 personas y una incidencia de 1.79/100000 habitantes/año siendo la mayoría de estos macroadenomas resultando en una prevalencia de 16.76/100000 y una incidencia de 0.92/10000/año<sup>1</sup>.

## **FISIOPATOLOGÍA**

La mayoría de los adenomas hipofisarios parecen ocurrir de forma esporádica<sup>5</sup>. Entre los tumores hipofisarios clínicamente silentes existe positividad inmunohistoquímica frecuentemente para una o varias hormonas pituitarias o subunidades hormonales, la mayoría de adenomas hipofisarios no funcionantes son de origen gonadotropo<sup>6</sup>. Se cree que tienen un origen clonal, a diferencia de



sus homólogos familiares, las alteraciones genéticas primarias a menudo permanecen en su mayoría desconocidas. Las mutaciones de genes supresores de tumores clásicos como el *TP53* y gen del retinoblastoma humano (*RB1*) y oncogenes como *Ras* rara vez contribuyen a la patogénesis los adenomas hipofisarios<sup>5</sup>.

Mientras que los genes supresores de tumores han sido implicados en la patogénesis de los adenomas hipofisarios, la regulación positiva de oncogenes también podría desempeñar un papel. Las mutaciones en el gen *GNAS* se han reportado en 10% de los AHNF y hasta 40 % de los somatotropinomas<sup>5</sup>. La sobreexpresión del gen transformante de tumor hipofisario (PTTG) se asociado a mayor aneuploidía y angiogénesis; se han descrito las vías de la fosfatidilinositol quinasa/proteína quinasa  $\beta$  (Akt) en tumores esporádicos, así como la expresión constitutiva de una forma truncada del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 4 (VEGF-4)<sup>5-6</sup>, recientemente, otras vías oncogénicas han sido implicados en la oncogenia de los AHNF: la vía de la Ras-BRAF, proteína cinasa mitógeno-activada (MAPK), la vía de señalización Wnt, así como alteraciones en diversos regiones de genes supresores tumorales como el gen *MEG3* un supresor de crecimiento celular tumoral, la pérdida de *MEG3* es frecuente en los AHNF invasivos<sup>6</sup>.

Diversos estudios se han centrado en el posible papel de las ciclinas en la patogénesis. Las ciclinas D1 y D3 participan en la progresión del ciclo celular en la inducción de mitosis G0 / G1 se pueden sobreexpresar en los adenomas de hipófisis. La ciclina D1 se ha demostrado se encuentra sobreexpresada en el 70%

de los AHNF y en 40% de los somatotropinomas, Además, su sobreexpresión se asocia con adenomas más agresivos<sup>5</sup>.

Los factores hipotalámicos de liberación y los factores de crecimiento producidos localmente por las propias células tumorales parecen actuar más como factores de progresión que como iniciadores de oncogenia. Las citoquinas producidas por las células hipofisarias pueden actuar de manera autocrina o paracrina para regular el crecimiento y función hipofisarias<sup>7</sup>. La interleucina 6 (IL-6) podría estimular la progresión del adenoma al ser capaz de inhibir el crecimiento de células hipofisarias normales y estimular el de células tumorales<sup>7</sup>. La expresión heterogénea del factor de crecimiento de fibroblastos beta (FGF- $\beta$ ) sugiere que puede jugar un papel específico y selectivo en el proceso de formación de tumor de algunos adenomas pituitarios<sup>8</sup>.

## **EVOLUCION Y CUADRO CLÍNICO:**

Los AHNF se presentan con una media de edad de 50-55 años con una mayor frecuencia en hombres<sup>9</sup>. Clínicamente los AHNF representan aproximadamente el 80% de todos los macroadenomas hipofisarios<sup>10</sup>. Debido a que no están asociados con síndromes por exceso de producción de algún tipo de hormona hipofisaria los AHNF frecuentemente no son detectados hasta que han crecido a un tamaño suficiente para causar síntomas neurológicos debido a un efecto de masa o comúnmente de manera incidental al realizar estudio de RMI o TC por alguna razón no relacionada por ejemplo trauma craneal otra forma menos común de presentación son por deficiencias hormonales o apoplejía hipofisaria<sup>2</sup>.

En la evolución natural de los AHNF se ha descrito un crecimiento tumoral en el 5,8% de los pacientes por año<sup>11</sup>. Los microadenomas no funcionantes suelen permanecer estables, pero el 50% de los MAHNF tiene tendencia a crecer durante el seguimiento lo que genera un empeoramiento clínico importante<sup>9</sup>. En un metaanálisis realizado por Fernández-Balsells et al., analizaron la incidencia de acontecimientos adversos en pacientes con AHNF no tratados, sugiriendo que las lesiones que con más frecuencia pueden causar complicaciones durante el seguimiento son las sólidas y las que presentan un tamaño >10 mm, sin embargo referido por los autores que el grado de evidencia es bajo por el diseño y calidad de los estudios analizados así como el número de pacientes<sup>11</sup>. En el seguimiento de los AHNF también hay que considerar que puede producirse una regresión tumoral espontánea hasta en un 11% de pacientes<sup>12</sup>, posiblemente por isquemia silente, y que, tras un episodio de apoplejía hipofisaria puede aparecer nuevo crecimiento tumoral en hasta el 8.9%<sup>10</sup>.

Clínicamente los microadenomas hipofisarios no funcionantes se limitan a la silla turca y no causan ningún signo o síntoma<sup>9-12</sup>, en cuanto a los MAHNF los signos y síntomas clínicos se determinan simplemente por efectos de masa del tumor. Las principales quejas son cefalea, defectos del campo visual, con o sin disminución de la agudeza visual, y los efectos del hipopituitarismo<sup>2, 6, 9, 10,12-14</sup>. Otros síntomas que se presentan son la apoplejía, parálisis de los nervios craneales, y la atrofia del nervio óptico<sup>2, 9, 10,13</sup>. En la tabla número 1 se describen la frecuencia de presentación de los signos y síntomas asociados a AHNF en una cohorte de 385 pacientes.

**Tabla 1.- Características clínicas preoperatorias de 385 pacientes con adenoma de hipófisis no funcionante (AHNF)**

Características	No. Casos (%)
1.- Edad (años)	
<65	266 (69.1)
>65	119 (30.9)
2.-Presentación	
Cefalea	239 (62.1)
Alteraciones visuales	234 (60.8%)
Hipopituitarismo	
Hipoparatiroidismo	126 (32.7)
Hipotiroidismo	138 (35.8)
Hipogonadismo	159 (41.3)
Deficiencia de GH	253 (61)
hipoprolactinemia	69 (17.9)
Parálisis de musculo extra ocular	57 (14.8)
Apoplejía hipofisiaria	
Clínica	37 (9.6)
Subclínica	51 (13.2)

*Adaptado de: Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. J Neurooncol. 2011 Mar; 102(1):129-38.*

## DIAGNÓSTICO.

No hay biomarcadores útiles en el diagnóstico de los AHNF pero recientemente se han aislado estructuras moleculares específicas en pacientes con AHNF comparando sus sueros con los de sujetos control<sup>14</sup>. La administración aguda de hormona liberadora de tirotropina intravenosa (TRH) puede ayudar a diferenciar un adenoma hipofisiario de otras lesiones. Desafortunadamente, en la actualidad TRH no está disponible para uso clínico en nuestro país<sup>13</sup>.

Otro aspecto importante es la presencia de hiperprolactinemia hasta en una tercera parte de los pacientes con AHNF, es importante determinar si la hiperprolactinemia es secundaria a efecto de compresión de tallo hipofisiario o

secreción por un prolactinoma, sólo los valores por encima de 200 mUI/L pueden ser consistentes con macroprolactinomas<sup>9</sup>.

En la actualidad el diagnóstico de los AHNF se basa, principalmente, en las pruebas radiológicas<sup>14</sup>. La técnica de elección es la resonancia magnética nuclear (RMN) con medio de contraste paramagnético con gadolinio<sup>9, 10, 13,14</sup>. En las series antiguas, hasta el 66,7% de los AHNF eran macroadenomas en el momento del diagnóstico<sup>3, 14</sup>, esta tendencia ha ido a la disminución en los últimos años debido al mayor uso de RMN en el estudio de otras patologías craneales<sup>14</sup>. La tomografía computarizada (TC) puede ser útil en la detección de microcalcificaciones que se encuentran con frecuencia en el craneofaringioma<sup>9</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, 14</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 aún 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 decisión terapéutica en los MAHNF se tomará considerando la edad, el tamaño, la presencia de alteraciones visuales, la función endocrina, si existe crecimiento durante el seguimiento y la historia natural de estos tumores<sup>2, 9, 14</sup>. Si no genera efecto de masa se puede considerar la terapia conservadora, debido que no todos los macroadenomas aumentan de tamaño con el tiempo. Este enfoque se considera más apropiado para los pacientes que son de edad muy avanzada y/o con alto riesgo quirúrgico. El tratamiento conservador es también razonable para macroadenomas de tamaño moderado en jóvenes o adultos asintomáticos en los cuales existe la preocupación de que la cirugía podría interrumpir la regulación de la función reproductiva por la hipófisis<sup>13</sup>.

En estos casos el seguimiento se realiza con vigilancia clínica y del tamaño tumoral después de 3, 6 y 12 meses y luego cada 6-12 meses con RMN anual durante 5 años, con frecuencia decreciente si durante el seguimiento el tumor se mantiene alejado del quiasma y no se observa progresión de su tamaño, el estudio radiológico puede repetirse cada 2 años<sup>9, 13, 14</sup>.

## **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

En los AHNF no existen disponibles hasta la fecha tratamientos no quirúrgicos de la lesión ocupante de espacio, Por lo tanto, la cirugía sigue siendo el pilar principal en su tratamiento. La cirugía generalmente se recomienda en todos los pacientes que presenten anomalías visuales o neurológicas, también en pacientes asintomáticos con tumores que lindan el quiasma óptico,

incluso en pacientes con AHNF asintomático, la cirugía inmediata puede ser considerado<sup>15</sup>.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es la rápida resolución de la masa tumoral y la descompresión de las vías visuales, mientras que la glándula hipófisis se conserve con función normal, y las posibles complicaciones quirúrgicas sean evitadas<sup>14</sup>. La cirugía preferida en la actualidad es el abordaje transesfenoidal el cual tiene baja morbilidad y mortalidad asociada, sin embargo ya que en ocasiones estos tumores tienen extensión extraselar la craneotomía puede llegar a ser requerida<sup>2, 9, 11-15</sup>.

Se reporta en que en cuanto a la cirugía transesfenoidal comparada con la transcraneal se asoció más frecuentemente a complicaciones posquirúrgicas esta última con RR para mortalidad 4.89 con IC 95%, nuevos déficit hormonales RR 4.90, diabetes insípida permanente RR 2.50<sup>16</sup>. La morbilidad quirúrgica y la tasa de curación son altamente dependientes de la experiencia del cirujano<sup>14, 17</sup>.

La curación es menos probable en el caso de tumores grandes, cuando presentan configuración supraselar lobulada, o si hay invasión marcada del seno cavernoso la remisión descrita es del 44,4% de los MAHNF tras la cirugía. La extirpación de la masa tumoral hace desaparecer la cefalea en casi el 100% de los pacientes y mejora las alteraciones visuales en el 80%<sup>14,16</sup>. La recuperación de la visión puede seguir produciéndose hasta un año después de la cirugía. La prevalencia de hipopituitarismo anterior pos-quirúrgico oscila entre un 30 y un 70%<sup>14,15</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 y frecuentemente no es curativa por lo que el remanente tumoral puede tener recrescimiento<sup>14, 18</sup>. Posterior a la cirugía casi el 30% de los pacientes (entre el 10 y el 69%) presenta recurrencia tumoral en los 5-10 años siguientes al tratamiento quirúrgico<sup>14</sup>.

Desafortunadamente no hay pruebas estadísticamente significativas para determinar el riesgo de recurrencia tumoral postoperatoria. 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 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<sup>13</sup>.

Los factores que por sí solos son predictores de recrescimiento tumoral en los MAHNF posterior a la cirugía son: a) presencia de invasión del seno cavernoso previo a la cirugía, y b) que posterior a la cirugía se encuentre evidencia de remanente tumoral extraselar; el seguimiento y la estrategia de tratamiento en estos casos aun no es claro pudiendo elegir entre reintervención quirúrgica, tratamiento con radioterapia o tratamiento farmacológico<sup>19</sup>.



## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La mayoría de los AHNF expresan diferentes subtipos de receptores de dopamina y somatostatina en cantidad variable<sup>18-22</sup> basados en estas características, los agonistas dopaminérgicos(AD) y los análogos de la somatostatina en un pequeño número de pacientes pueden producir modestas reducciones tumorales de los AHNF, es por esta razón que no se consideran como tratamiento de primera elección<sup>18</sup>.

La familia de receptores dopaminérgicos (DR) incluye 5 subtipos de receptores D1-D5. Que a su vez se clasifican en dos subfamilias de acuerdo a sus características bioquímicas y farmacológicas así como sus bases moleculares: receptores D1-like (D1 y D5) y D2-like (D2, D3, D4), del D2R existen dos isoformas D2R-corto y D2R-largo<sup>18, 22</sup>.

Existe evidencia de que después del tratamiento con AD puede haber una reducción tumoral de hasta el 27.6% esto de acuerdo a que aproximadamente 20-25% de los MAHNF expresan DR2 en cantidades relativamente altas<sup>18</sup>. Hay una alta variabilidad en la expresión de receptores dopaminérgicos.

Los receptores de somatostatina SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5 son expresados en los adenomas de hipófisis y en la glándula normal en comparación con los SSTR4 que están débilmente expresados o ausentes<sup>19</sup> la coexpresión de receptores de dopamina y somatostatina ha sido evaluada en pocos estudios en donde la coexpresión de SSTR2, SSTR3 y DR2 en AHNF ha tenido los niveles de expresión más altos con menor expresión de los receptores de somatostatina<sup>19</sup>.

El efecto de los Análogos dopaminérgicos y análogos de la somatostatina es determinada por su unión al receptor, cada receptor tiene diferentes vías de señalización y respuesta intracelular<sup>19</sup>. La expresión de DR2 se ha reportado en el 55%-67% de AHNF, se ha demostrado que el tratamiento con AD es capaz de inhibir la proliferación celular de lactotopos y también de células del tirotripo<sup>20</sup>. Hay evidencia que el VEGF y sus receptor el VEGF-r son ampliamente expresados en los adenomas de hipófisis predominantemente en los no funcionantes induciendo angiogénesis, sin embargo, se ha reportado que el tratamiento con cabergolina es capaz de reducir la viabilidad celular por inhibición de secreción de VEGF en AHNF que expresan DR2<sup>20</sup>.

El tratamiento de los adenomas hipofisarios no funcionantes con agonistas dopaminérgicos es todavía experimental, la evidencia acumulada muestra la reducción del tumor en 27,6%, y una tasa de rebrote del tumor del 8,5%. El tratamiento postoperatorio con AD (principalmente con cabergolina) ha sido evaluado para tratar pacientes con remanente tumoral y se ha observado reducción del tamaño tumoral en 56% de los pacientes después de un año de tratamiento a una dosis de 3 mg/semana<sup>21,22</sup>, sin embargo el efecto de la terapia depende de la cantidad de D2R presente con la variante D2R-corta la cual es predisponente para obtener resultados más favorables<sup>21</sup>, además de la reducción del tamaño tumoral el tratamiento con cabergolina mejoró de forma importante cefalea y función visual en 70-80% de los pacientes independientemente de la reducción del tumor lo que sugiere un efecto directo sobre la cefalea y la función visual<sup>22</sup>.

Recientemente varios estudios han documentado la presencia y funcionalidad de receptores de somatostatina en los AHNF, de los subtipos de SSTR se ha encontrado que los que son expresados ampliamente en más de 2/3 de los paciente SSTR5, SSTR3, SSTR2 y SSTR1 <sup>19, 23,24</sup>. El tratamiento con análogos de somatostatina en diversos estudios han investigado la eficacia de octreotide en AHNF sin embargo la reducción del tamaño tumoral fue muy limitada sin embargo se obtuvo estabilidad del remanente tumoral en la mayoría de los pacientes (81%) por lo que se considera un efecto potencial en la prevención del recrecimiento de remanente tumoral<sup>23</sup>.

## **TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA**

La radioterapia puede ser administrada en dos formas principales la radiocirugía esteroetáctica (SRS) y la radioterapia fraccionada, en la primera se administran altas dosis de radiación en una sola aplicación cuando esta sea factible y es generalmente la técnica de elección por su eficacia y comodidad del paciente <sup>12,25</sup>. Para tumores que se encuentran en la proximidad de tejido no tumoral sensible a la radiación puede no ser seguro la SRS en estos casos es preferida la radioterapia fraccionada la cual tiene un bajo riesgo de lesión al tejido normal sin embargo es menos cómoda para los pacientes y puede ser más lenta la normalización bioquímica en los adenomas secretores <sup>11,25</sup>.

Las indicaciones para otorgar radioterapia en AHNF son: 1) no candidatos a tratamiento quirúrgico, 2) recurrencia o progresión del tumor después de la cirugía, 3) tumor quirúrgicamente inaccesible (invasión al seno cavernoso) <sup>25</sup>. En la elección de radioterapia como tratamiento se debe de tomar en cuenta los

efectos adversos de la misma de estos principalmente el hipopituitarismo <sup>2, 11, 25, 27</sup>.

La radioterapia en el manejo de AHNF se ha administrado como una terapia adyuvante en los adenomas posterior a la resección quirúrgica parcial o como terapia inicial en aquellos tumores inaccesibles para manejo quirúrgico, inoperabilidad médica o por elección del paciente <sup>25, 26,27</sup>, el objetivo del tratamiento con radioterapia en los AHNF es detener el crecimiento del tumor <sup>25,27</sup>. En series postquirúrgicas se ha encontrado una progresión o recurrencia tumoral en aproximadamente en el 50% de los adenomas parcialmente resecaados y hasta en el 10-25% de los adenomas totalmente resecaados a los 10 años de seguimiento <sup>25</sup>. De la misma manera se ha reportado un excelente control local de con sobrevida libre de progresión de 95% a los 10 años y 91% a los 20 años de seguimiento <sup>27</sup>.

Debido a la toxicidad y efectos adversos del tratamiento con radioterapia se ha optado en muchos centros por una conducta expectante otorgando tratamiento solo en aquellos AHNF en los cuales se demuestre clínica y radiológicamente la progresión del tumor <sup>26- 27</sup>. Dentro de los efectos secundarios el más frecuentemente presentado después del tratamiento es el hipopituitarismo con tasas tan altas que van desde 80-100% y puede ocurrir desde los 6 meses hasta más de 10 años después del tratamiento, el deterioro visual secundario a daño por radioterapia del quiasma óptico se ha reportado entre 0.8 y 2.5%, así mismo, se reporta un incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer intracraneal del 1.9% a 20 años con un riesgo relativo en hombres del 5.56 y en mujeres del 9.94

<sup>27</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los MAHNF representan la causa más frecuente de consulta en la clínica de tumores hipofisarios. El tratamiento inicial de esta patología es quirúrgico; la persistencia de remanentes tumorales en el seguimiento de los pacientes representa un problema para el clínico ya que no existe un algoritmo específico de manejo.

Los fenómenos biológicos que explican la persistencia y/o recurrencia de estas lesiones no están del todo bien definidos. Por lo anterior las investigaciones relacionadas a este tema, se han centrado en la búsqueda de marcadores de proliferación celular, factores de crecimiento, factores supresores de tumores y algunos otros genes que expliquen dichos fenómenos.

El comportamiento agresivo y recurrente de algunos de los MAHNF inclina al equipo médico a tomar decisiones que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes como podría ser la reintervención quirúrgica (más de dos cirugías) con la finalidad de contener la recidiva y ofrecer opciones posteriores como lo es la radioterapia. Si bien la gran mayoría de los pacientes mejoran o se estabilizan con este manejo, existe aproximadamente un 10% de pacientes que continúan con recrecimiento tumoral. Por lo que se hace necesario conocer si existe la posibilidad de brindarles manejo médico con agonistas dopaminérgicos que permita el control tumoral y disminuya el riesgo de complicaciones derivadas del tratamiento.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACION**

1. ¿Cuál es la efectividad del tratamiento con cabergolina en la reducción del volumen tumoral en pacientes postoperados de MAHNF recidivantes?

## **JUSTIFICACIÓN**

En el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN “Siglo XXI”, se cuenta más de 600 pacientes que han sido sometidos a cirugía hipofisaria debido a la presencia de un MAHNF. Aproximadamente un 30% de estos presentan recidiva tumoral debido a la cual son sometidos a una reintervención quirúrgica y/o radioterapia.

No contamos con elementos suficientes que nos permitan establecer de forma postquirúrgica inmediata que tumores tienden o no a recidivar, debido a lo cual el seguimiento se establece mediante la realización de una RMN anual. Los conocimientos derivados de este estudio nos permitirán considerar que pacientes son candidatos a la opción de tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos lo que evitaría exponer al paciente a una nueva cirugía hipofisaria, considerando que con cada evento quirúrgico se aumenta la morbilidad y mortalidad en los pacientes.

## HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

La reducción del volumen tumoral de los pacientes con MAHNF recurrentes tratados con cabergolina será del 27%.

Colao et al. Endocrine-Related Cancer 2008; 15:905-915.

## OBJETIVO PRIMARIO

Determinar la efectividad de la cabergolina en la reducción del volumen tumoral después de 12 meses de tratamiento en los pacientes postoperados de MAHNF recidivantes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio.** Estudio observacional transversal analítico en dos tiempos.

**Universo de trabajo.** Servicios de Endocrinología y Neurocirugía del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Población blanco.** Pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN "Siglo XXI", con diagnóstico de MAHNF que se sometieron a tratamiento neuroquirúrgico.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Tamaño de muestra estimado para una hipótesis de una sola proporción:

$H_0: p = 0.2700$ , donde  $p$  es la proporción de la población asumida.

Alfa = **0.0500** (dos colas)

Poder = **0.9000**                       $p$  alterna = **0.1500**

Tamaño de muestra estimado:               $n = 123$

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes postoperados de MAHNF mayores de 18 años, de ambos sexos con un tiempo de seguimiento de al menos tres años durante los cuales se identifique un recrecimiento tumoral de más de un milímetro por año.
2. Pacientes que no hayan sido candidatos a manejo quirúrgico (alto riesgo quirúrgico) o no hayan aceptado cirugía y si aceptaron tratamiento médico primario con cabergolina para control tumoral.
3. Que el paciente no acepte el tratamiento quirúrgico nuevamente como parte del control tumoral.
4. Que cuenten con un estudio hormonal hipofisario completo, donde se corroboró que se trata de un adenoma no funcional.
5. Que tengan un reporte oficial de patología que corresponda a un AHNF.
6. Que cuenten con un archivo radiológico completo donde se evidencie la recurrencia tumoral.
7. Que cuenten con carta de consentimiento informado firmada.

### **Criterios de no inclusión:**

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



### Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no hayan completado 12 meses de tratamiento con cabergolina.
2. Pacientes que no hayan firmado carta de consentimiento informado
3. Pacientes que presenten reacciones adversas o intolerancia a la cabergolina.

### DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Reducción tumoral	Cuantitativa continua	Volumen tumoral antes y después del tratamiento médico	Volumen antes y después del tratamiento calculado mediante la fórmula de DiChiro-Nelson	Milímetros cúbicos	Resonancia magnética nuclear de hipófisis.
Sexo	Cualitativa Nominal dicotómica	Característica biológica que permite clasificar a los seres humanos en hombres o mujeres	El caso es del sexo: masculino o femenino	0=hombre 1= mujer	Expediente clínico
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo que ha vivido una persona	Indica la edad del paciente. Esta expresada en años cumplidos	Años	Expediente clínico
Tiempo de evolución con AHNF	Cuantitativa discreta		Años que ha cursado con AHNF	Años	Expediente Clínico

Cirugías	Cuantitativa discreta	Procedimiento quirúrgico	Numero de abordajes quirúrgicos	Número de eventos	Expediente Clínico
Signos y Síntomas	Cuantitativa Nominal politómica	Síntomas: Manifestación reveladora de una enfermedad Signos: Indicio, señal de enfermedad	Signos y síntomas que presenta el paciente antes del diagnóstico	1=cefalea 2=defectos del campo visual 3=parálisis de pares craneales 4=apoplejía 5=hipertensión endocraneana	
Incidentaloma	Cualitativa nominal dicotómica	Tumor encontrado de forma casual en ausencia de signos clínicos específicos.	Tumor encontrado de forma casual en ausencia de signos clínicos específicos.	0=no 1= si	Resonancia magnética nuclear
Invasión al seno cavernoso	Cualitativa nominal dicotómica	Invasión al seno cavernoso	Invasión al seno cavernoso	0=no 1=si	Resonancia magnética nuclear de hipófisis
Tamaño del tumor	Cualitativa nominal politómica	Dimensiones del tumor	Si el tumor es microadenoma, macroadenoma o tumor gigante.	1= microadenoma 2=macroadenoma 3=tumor gigante	Resonancia magnética nuclear de hipófisis
Déficit hormonales hipofisario	Cualitativa nominal politómica		Deficiencia hormonal hipofisaria al diagnóstico o durante el seguimiento	1=hipotiroidismo 2=hipocortisolismo 3=hipogonadismo 4=panhipopituitarismo	Expediente clínico

## UNIVERSO DE TRABAJO.

Clínica de tumores de hipófisis no funcionales del Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

## **POBLACIÓN BLANCO.**

Pacientes adultos con diagnóstico de adenomas de hipófisis no funcionales recurrentes de la clínica de MAHNF del servicio de Endocrinología en el periodo de Septiembre del 2015 a Mayo del 2016.

## **POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

Todos los pacientes tratados en el servicio de Endocrinología, HE CMN SXXI, con diagnóstico de MAHNF recurrentes.

## **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Se captaron los pacientes que acuden a seguimiento en la clínica de adenomas de hipófisis no funcionantes de servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI con MAHNF. Todos los pacientes que se hayan operado al menos en una ocasión y en el término de tres años de seguimiento postoperatorio tuvieron evidencia de recrecimiento tumoral y aquellos pacientes que por diversas razones no se les haya podido realizar cirugía o no fuesen candidatos a otras terapias y se evidenció crecimiento en el seguimiento fueron invitados a participar en el estudio.

La recurrencia tumoral y el crecimiento se establecieron al comparar dos resonancias magnéticas de hipófisis con al menos 12 meses de diferencia donde se observó el aumento de tamaño del adenoma en al menos 1 mm en cualquiera de sus ejes. Una vez de que se le informe de su participación se solicitará la firma de una carta de consentimiento informado.

Una vez firmado el consentimiento se inició el tratamiento con cabergolina tabletas 0.5 mg los lunes, miércoles y viernes (1.5 mg/semana), durante un periodo mínimo de 12 meses y posteriormente cada 12 meses. Se realizó una resonancia magnética de hipófisis antes del inicio de la cabergolina y a los 12 meses del tratamiento con la finalidad de comparar el tamaño tumoral y evaluar la respuesta tumoral al tratamiento establecido.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables. Se estableció normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk.

La comparación de proporciones se realizó con  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas.

Para el análisis de las variables cuantitativas en grupos independientes se utilizó la prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. En el caso de las variables cuantitativas en grupos dependientes se utilizó la prueba de Wilcoxon.

La significancia estadística se estableció con un valor de  $p < 0.05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico STATA versión 15.0.

## **FACTIBILIDAD**

En el servicio de endocrinología se tiene en seguimiento 650 pacientes operados de MAHNF los cuales se mantienen en vigilancia debido a que se tiene

registrado que un 30% de los adenomas recrecen en un tiempo promedio de 5 años. Se cuenta el servicio con el personal adecuado, médicos residentes y pasantes de servicio social enfocados en el seguimiento y vigilancia de los pacientes de esta clínica. Además el Hospital de Especialidades cuenta con un laboratorio clínico en el que se procesan las hormonas hipofisarias necesarias en esta patología, así como un equipo de radiología en el que se dispone de resonancia magnética nuclear de alta calidad.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Se trató de un estudio transversal, en el que no se realizó ninguna intervención experimental más allá de lo requerido en el tratamiento habitual de los pacientes. Se considera de riesgo menor al mínimo según el Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos, que es el que aplica para estudios prospectivos que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios. Sin embargo, debido a la utilización y almacenamiento de material biológico, se solicitó una carta de consentimiento informado (Anexo 2).

Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetó la privacidad de los pacientes. Se informó a los mismos que no aceptaron participar en el estudio, su tratamiento y atención en el instituto no se verían afectados y se les proporcionó copia del consentimiento informado.

## RESULTADOS

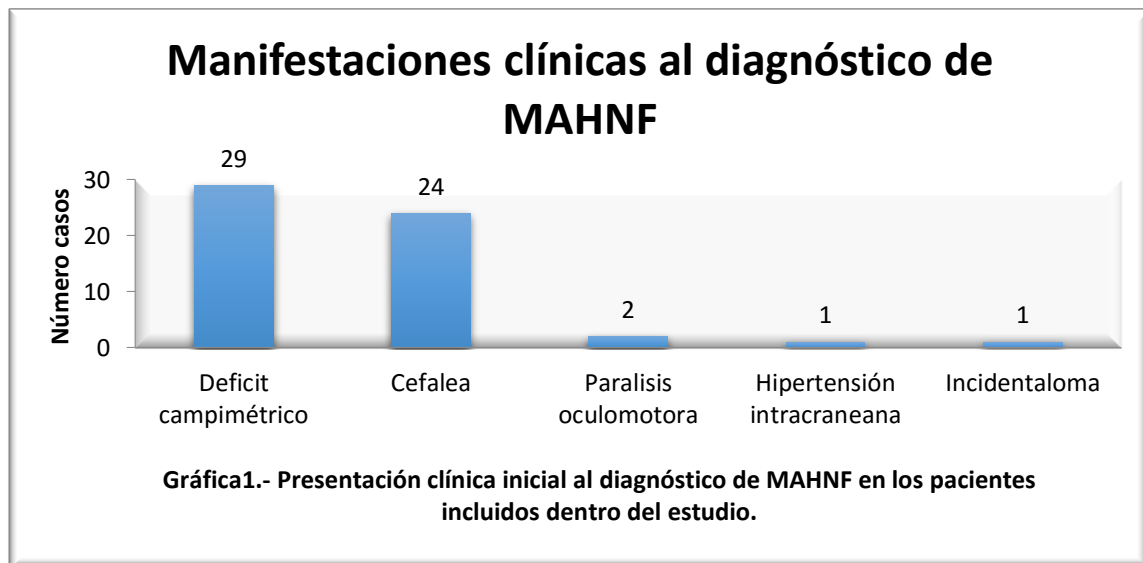
Se incluyeron en el estudio 32 pacientes de un universo de más de 600 pacientes de la clínica de MAHNF, del servicio de Endocrinología, del Hospital de Especialidades CMN siglo XXI, los cuales cumplieron los criterios de inclusión. Del total de pacientes incluidos 5 pacientes correspondieron al grupo de tratamiento primario con cabergolina, los cuales se muestran en la **tabla 1**.

De los 32 pacientes, 16 (50%) correspondieron al género masculino y 16 (50%) al género femenino, se tuvo una media de edad de 57.15 años con una desviación estándar de  $\pm 15.6$  años. De los pacientes correspondientes al brazo de tratamiento con cabergolina como adyuvante, la cabergolina se inició con una mediana de tiempo entre la última cirugía de 26 meses, con rangos intercuartílicos de 18 a 88 meses, no hubo alteraciones cardiovasculares identificadas previo al inicio de tratamiento con agonista dopaminérgico en los pacientes incluidos en el estudio, así mismo, no se encontraron alteraciones cardiovasculares durante el seguimiento con la dosis establecida de 1.5 mg/semana de cabergolina en los pacientes evaluados.

<b>Tabla 1: Características generales de los pacientes tratados (n=32)</b>	
<b>Edad, X ± DE</b>	57.15 ± 15.6
<b>Género femenino, (%)</b>	16 (50)
<b>Género masculino, (%)</b>	16 (50)
<b>Incidentaloma, (%)</b>	1 (3)
<b>Cefalea, (%)</b>	24 (75)
<b>Déficit campimétrico, (%)</b>	29 (91)
<b>Parálisis oculomotora, (%)</b>	2 (6)
<b>Hipertensión intracraneana, (%)</b>	1 (3)
<b>Tipo de tumor, (n)</b>	Gonadotropinoma n=3 Células nulas n=1 Lactotrofo silente n=1 Plurihormonal n=2
<b>Hipotiroidismo, (%)</b>	19 (59)
<b>Hipocortisolismo, (%)</b>	10 (31)
<b>Hipogonadismo, (%)</b>	13 (40)
<b>Hiposomatotropismo, (%)</b>	12 (38)
<b>Panhipopituitarismo, (%)</b>	10 (31)
<b>Hiperprolactinemia, (%)</b>	14 (42)
<b>Tumor gigante, (%)</b>	24 (77)
<b>Invasión SC, (%)</b>	30 (96)
<b>Tratamiento primario con CBG, (%)</b>	5 (16)
<b>No. de cirugías</b>	1= 11 (34%) 2= 10 (31%) 3= 3 (9%) 4= 2 (6%) 5= 1 (3%)
<b>RT previa a CBG (%)</b>	8 (25%)
<b>RT posterior a CBG, (%)</b>	1 (3%)
<b>Tiempo entre la última cirugía e inicio de la CBG, meses, mediana (RI)</b>	26 (18-88)
<b>Apoplejía posterior a la CBG, (%)</b>	10 (31%)
<b>Volumen al diagnóstico, mm<sup>3</sup></b>	15078 (10026-26505)
<b>Volumen pre CBG, mm<sup>3</sup></b>	11309 (6597-16933)
<b>Prolactina pre CBG, ng/dL, X±DE</b>	20.7 (13.7-36)
<i>MAHNF: macroadenoma de hipófisis no funcionante, SC: seno cavernoso, CBG: cabergolina, RT: radioterapia, RI: rangos intercuartílicos.</i>	

## Presentación clínica.

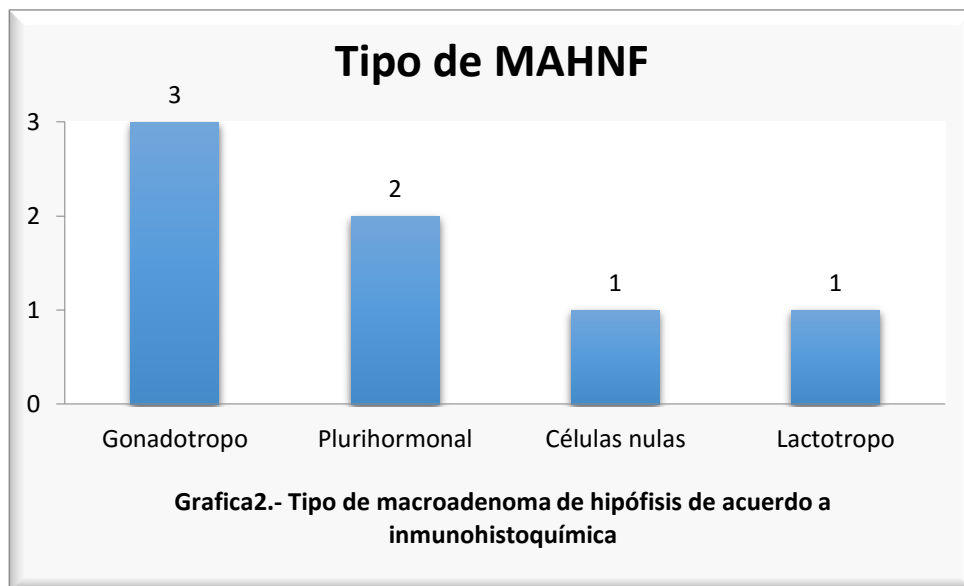
La frecuencia de la presentación clínica de los pacientes al diagnóstico de MAHNF fueron los siguientes (**gráfica 1**): defectos en el campo visual manifestados por síndrome quiasmático en el 91% (29) de los estudiados, seguido por cefalea en un 75% (24), parálisis oculomotor 6% (2), hipertensión intracraneana 3% (1) e incidentaloma 3% (1).



## Tipo de tumor

De los pacientes con MAHNF que fueron sometidos a cirugía, se determinó el tipo de tumor mediante inmunohistoquímica en 7 de los 32 pacientes incluidos en el estudio, de los cuales el 43% (3) de los tumores tuvieron inmunohistoquímica positiva para células de gonadotropo, el 28.5% (2) para adenoma plurihormonal y el 14% (1) tuvieron positividad para células nulas y células de lactotropo (**gráfica 2**).

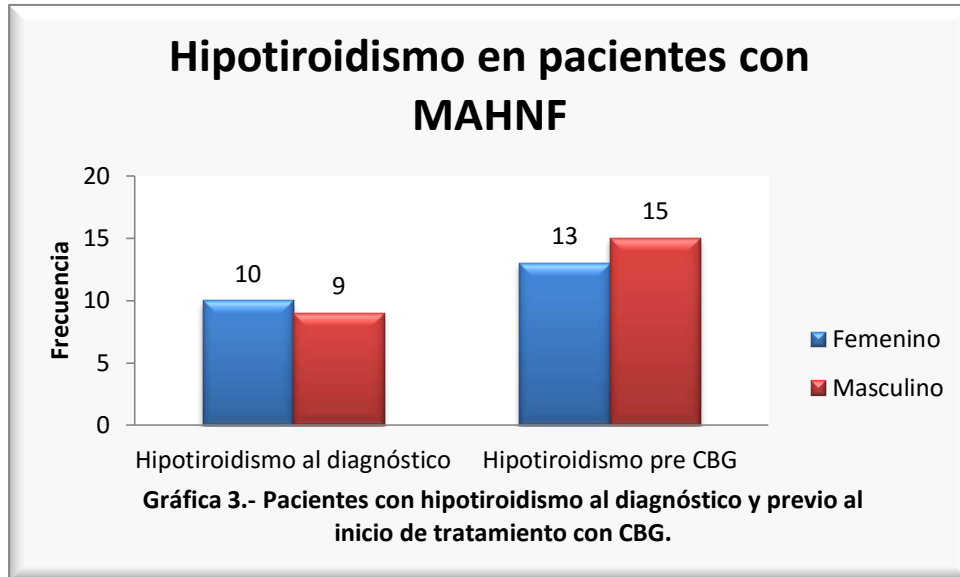




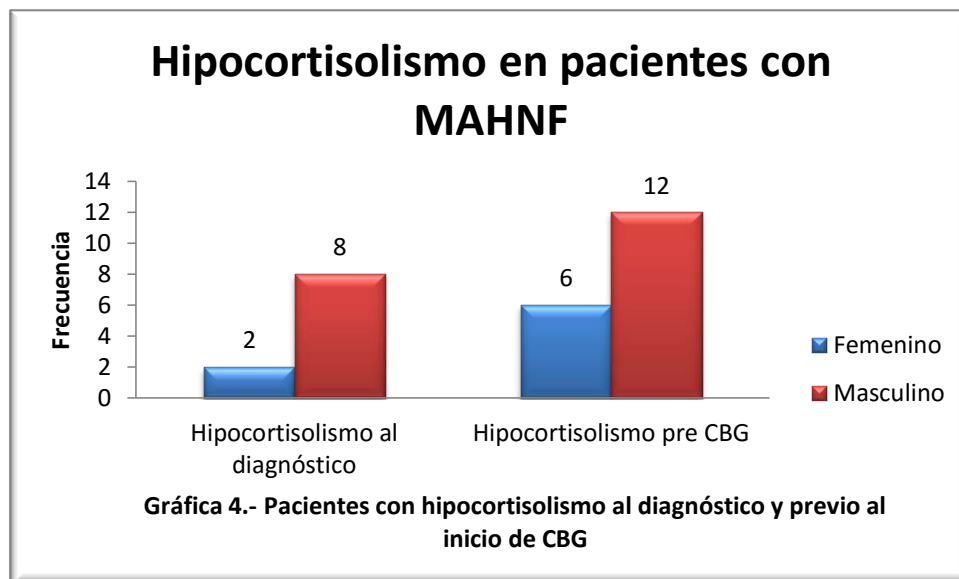
### **Estatus hormonal**

Las deficiencias hormonales encontradas durante el seguimiento de los pacientes incluidos al diagnóstico de MAHNF y previo al inicio de tratamiento con cabergolina fueron hipotiroidismo central e hipocortisolismo secundario.

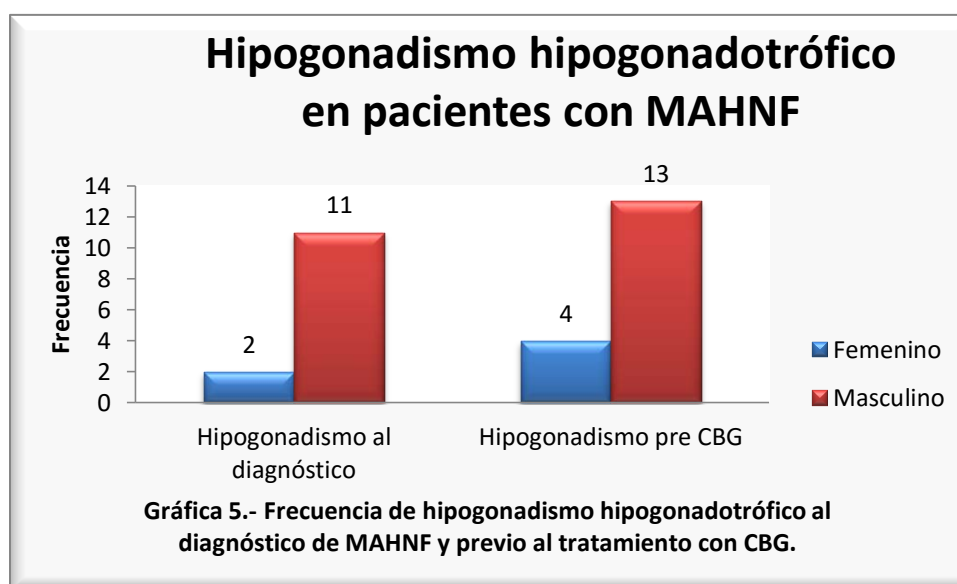
El hipotiroidismo central se encontró en un total de 19 pacientes al diagnóstico que corresponde al 59% del total de pacientes estudiados, de los cuales el 62% (10) son del género femenino y el 56% (9) del género masculino. Previo al tratamiento con cabergolina la frecuencia de hipotiroidismo fue de 28 pacientes lo cual corresponde al 87.5% del total de los pacientes estudiados, de estos 46% (13) son del género femenino y 54% (15) del género masculino **(gráfica 3).**



El hipocortisolismo al diagnóstico de MAHNF se encontró en un total de 10 pacientes que representan el 31% del total de pacientes estudiados, de los cuales el 80% (8) son hombres y 20% (2) mujeres. Previo al inicio de tratamiento con cabergolina se encontró una frecuencia de hipocortisolismo de 56% (18), de los cuales el 66% (12) son hombres y 33% (6) mujeres (**gráfica 4**).

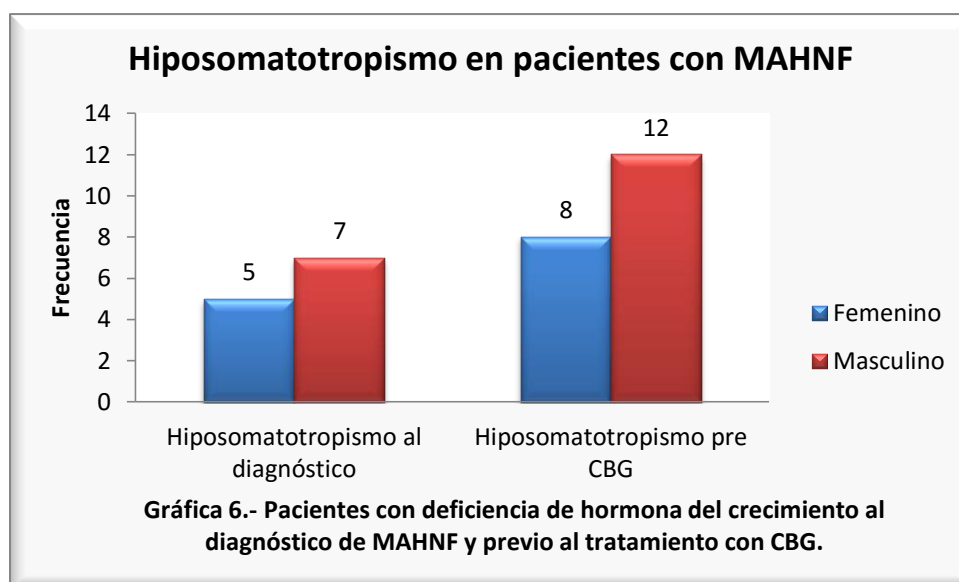


En el estudio se encontró una frecuencia de hipogonadismo del 40% (13/32 pacientes), de los cuales el 85% (11/13) corresponden al género masculino y 15% (2/13) al género femenino. Al realizarse el diagnóstico de MAHNF durante el seguimiento y previo al inicio del tratamiento con cabergolina se encontró un ligero incremento en afección del eje gonadal con 17 pacientes que presentaron hipogonadismo, lo cual representa el 53% de los pacientes incluidos en el estudio, teniendo para el género masculino el 76% de los casos con 13 pacientes y para el género femenino el 24% con 4 pacientes. Esto seguramente derivado del efecto que tiene la cirugía sobre el gonadotropo al momento de la misma. **(gráfica 5).**

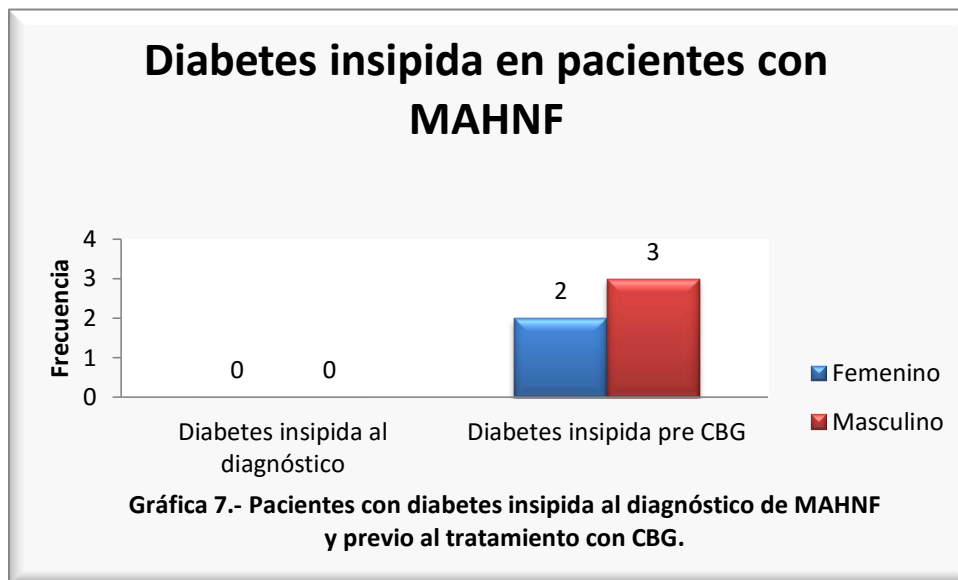


La deficiencia de hormona de crecimiento determinada por un nivel de IGF-1 por debajo del valor mínimo para edad y género, determinada en los diferentes tiempos de evaluación durante el estudio se encontró en 13 pacientes al diagnóstico lo cual representa el 41% de los pacientes evaluados con deficiencia y

la distribución por género fue del 58% para el masculino y 42% para el femenino. Así mismo en la evaluación realizada previa al inicio del tratamiento con cabergolina encontramos un incremento de deficiencia con un total de 20 pacientes lo cual representa el 63% de los pacientes evaluados, de los cuales el 40% (8) corresponden al género femenino y el 60% al género masculino (**gráfica 6**).



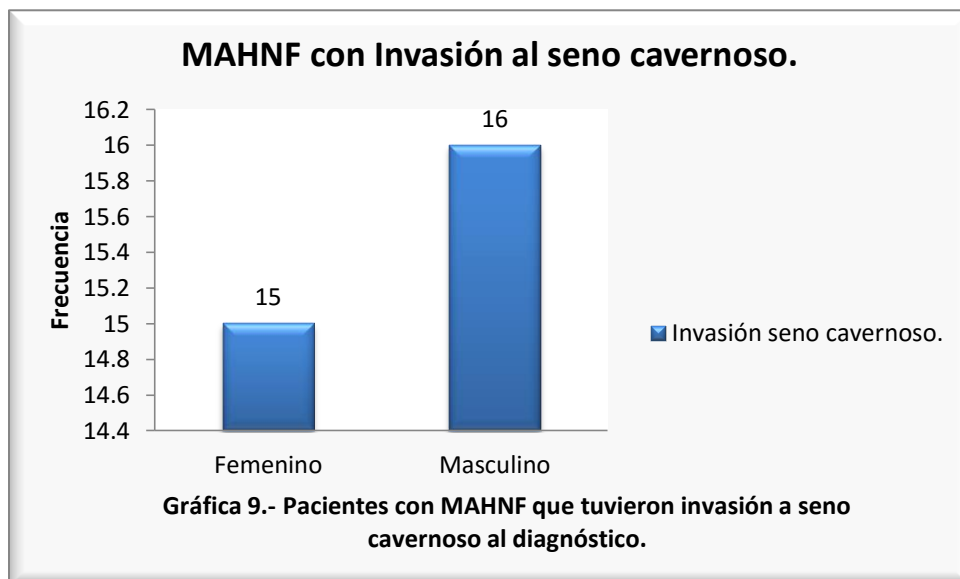
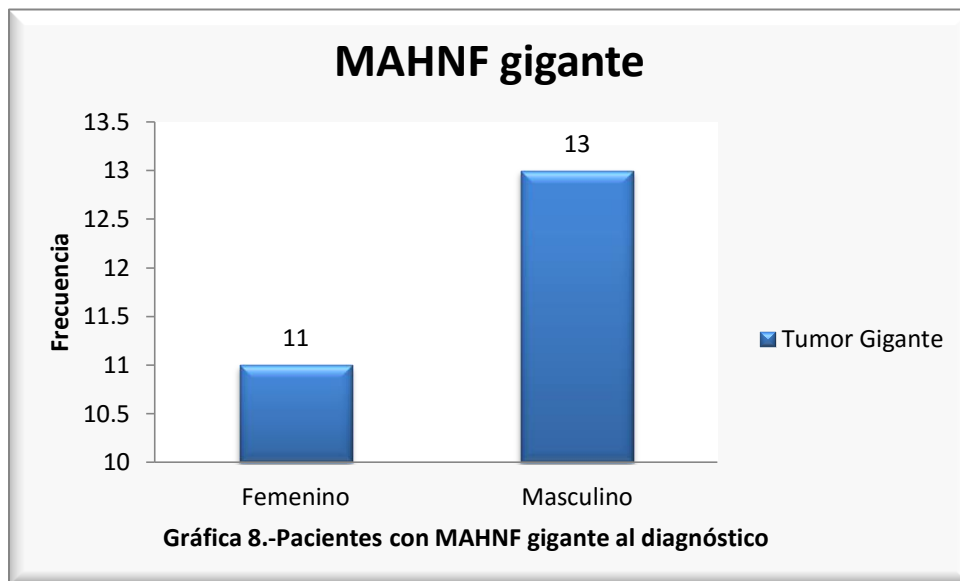
La deficiencia permanente de hormona antidiurética (diabetes insípida central) al diagnóstico de MAHNF no se encontró a ningún paciente, sin embargo en la evaluación previa al inicio del tratamiento con el agonista dopaminérgico encontramos una frecuencia de diabetes insípida central transitoria relacionada a la resección quirúrgica del adenoma en el 15% de los pacientes evaluados, con una distribución por género del 40% para el femenino y 60% para el masculino (**gráfica 7**).



### Características del tumor al diagnóstico

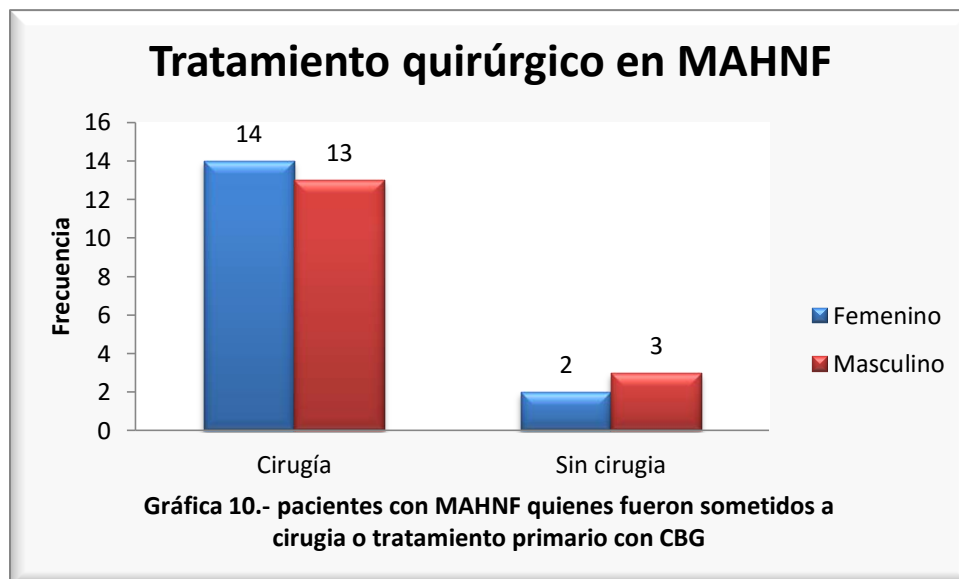
Se evaluó el tamaño tumoral al diagnóstico del adenoma siendo definidos como microadenomas a los menores de 10 mm de diametro máximo, macroadenomas a los mayores de 10 mm en el diámetro máximo y gigantes aquellos tumores que en el diametro máximo midieran mas de 30 mm, en nuestro estudio encontramos que el 75% de los pacientes evaluados al diagnóstico tuvieron adenomas de hipófisis catalogados como gigantes, de estos el 46% correspondio a el género femenino con un total de 11 pacientes, en cuanto al género masculino 13 pacientes presentaron tumor de dimensiones que lo catalogaron como gigante correspondiente a el 55% de los pacientes (**gráfica 8**).

Los tumores con extensión extraselar, con invasión hacia senos cavernosos al diagnóstico representaron el 96% de todos los pacientes incluidos en el estudio con un total de 30 pacientes con invasión observada por imagen de resonancia magnética nuclear, en la distribución por géneros correspondió al 48% para ambos géneros (**gráfica 9**).



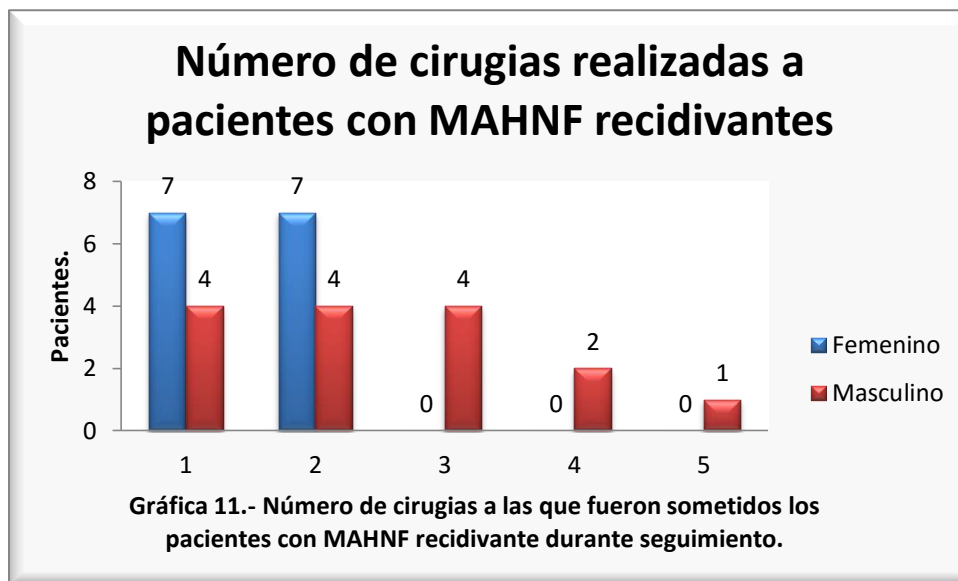
## Estatus de cirugía en MAHNF y tratamiento con cabergolina

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a tratamiento quirúrgico del tumor (una o varias veces) en las diferentes variantes (resección transesfenoidal y/o resección transcreaneal ) este grupo correspondió al 84% del total de los pacientes evaluados, n=27. Un grupo pequeño (n=5) de pacientes no fueron sometidos a manejo quirurgico ni otras modalidades de tratamiento por diversas causas (disminución del coeficiente intelectual, n=2; mayores de 70 años, n=1; falta de aceptación del tratamiento quirúrgico, n=1) por lo que se les inició tratamiento primario con cabergolina posterior a observar crecimiento progresivo del tumor al comparar dos resonancia magnéticas con 12 meses de diferencia (**gráfica 11**).



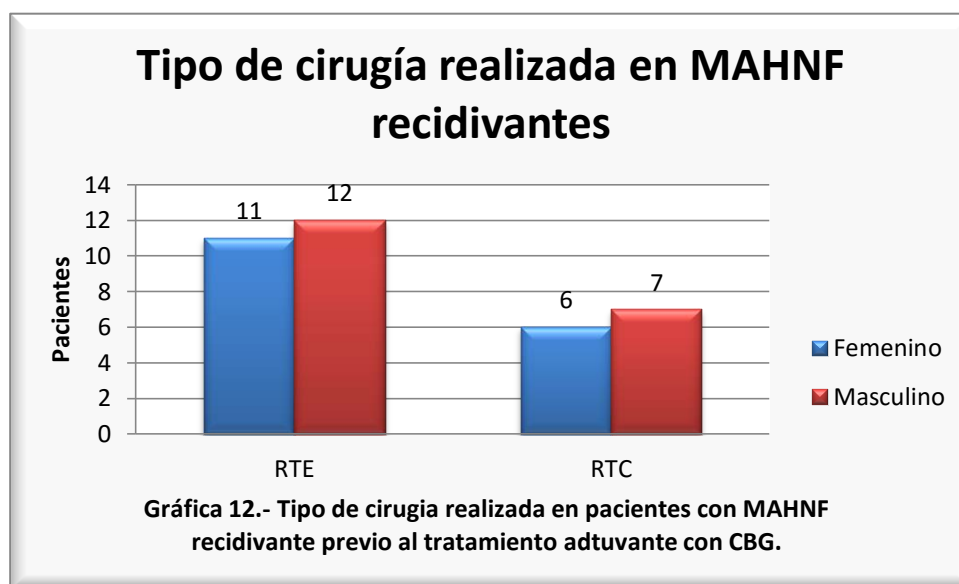
De los pacientes que fueron sometidos a procedimiento quirúrgico mediante RTE y/o RTC por recidiva del MAHNF, algunos requirieron más de una intervención durante el seguimiento.

El 41% de los pacientes incluidos en el estudio a los que se le realizó resección quirúrgica como tratamiento primario tuvieron solo una intervención, al 37% se les realizó una segunda intervención quirúrgica; en el 11% se realizó un tercer evento quirúrgico, 7% hubo necesidad de una cuarta intervención para resección tumoral y solo en 1 paciente que representa el 4% se le realizaron 5 intervenciones de resección de tumor recidivante. En cuanto a la proporción por géneros, hubo menos requerimientos de cirugías para el género femenino, con 50% para una sola intervención y otro 50% para 2 intervenciones quirúrgicas, en cuanto al género masculino el 31%, 23%, 23%, 15% y 8% para 1, 2, 3, 4 y 5 eventos quirúrgicos según corresponde (**gráfica 11**).





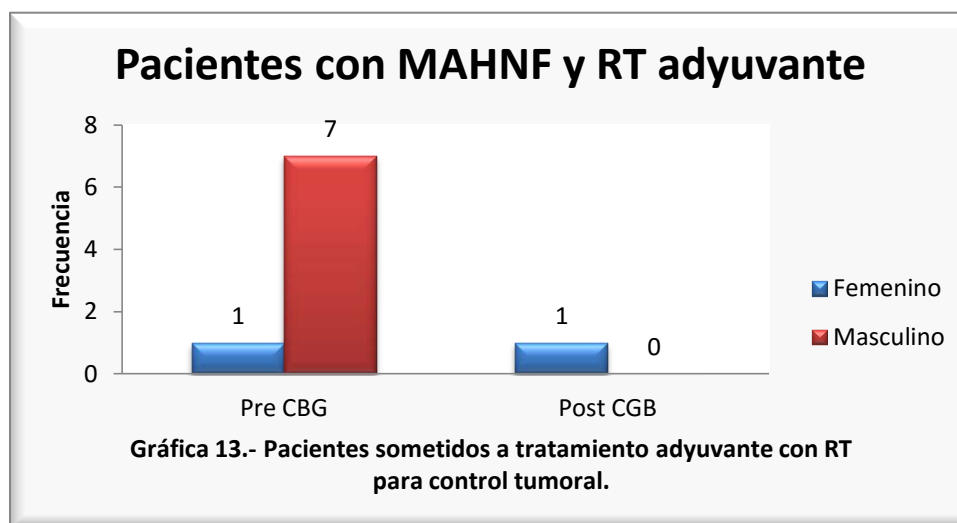
El tipo de cirugía realizada en pacientes con MAHNF recidivante previo al tratamiento con cabergolina fue el siguiente: RTE en 23 pacientes que corresponden al 85%, con una distribución para el género femenino y masculino de 41% y 59% respectivamente, para el abordaje transcraneal se realizó en 13 pacientes que corresponde al 40% de los pacientes sometidos a manejo quirúrgico, siendo el 46% del género femenino y 54% del género masculino (gráfica 12).



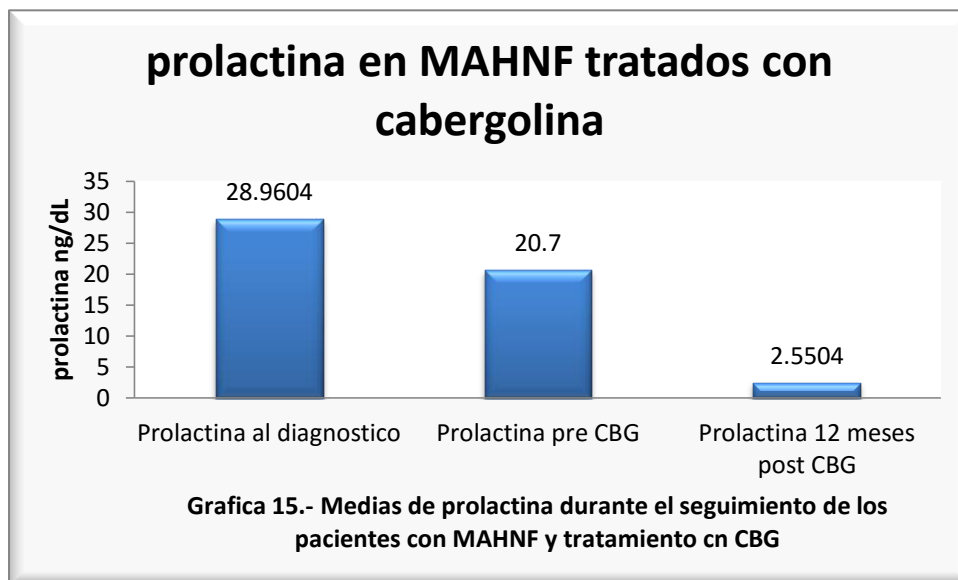
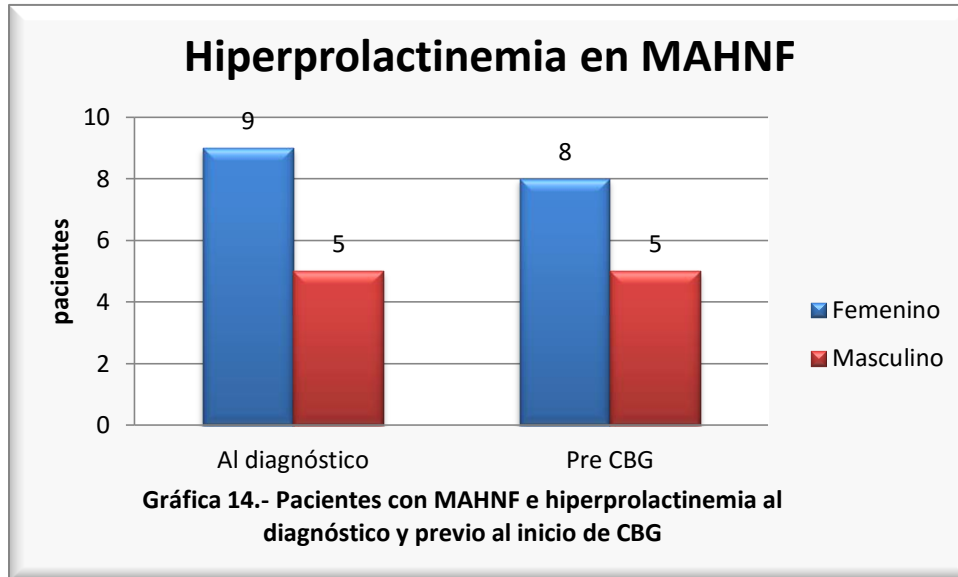
### Tratamiento adyuvante con radioterapia

El tratamiento adyuvante con radioterapia (RT) en los MAHNF solo se le dio a una paciente posterior a haber iniciado el manejo con cabergolina, por falta de control de progresión tumoral a los 12 meses de la evaluación, representando el 3% del total de los pacientes evaluados en el seguimiento. Así mismo el 25% (8)

de los pacientes incluidos en el estudio habían recibido tratamiento adyuvante con RT, sin embargo por no tener un control en la progresión del tumor se inició tratamiento adyuvante con CBG (**gráfica 13**).



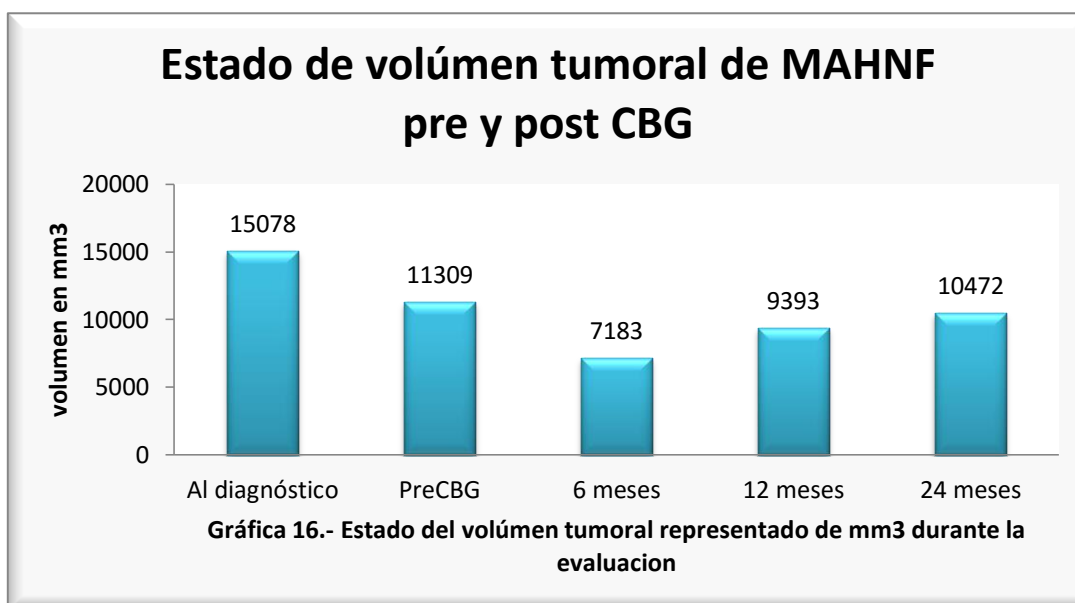
Se analizaron los valores de prolactina en los pacientes que se incluyeron en el estudio, encontrando hiperprolactinemia en 14 pacientes al diagnóstico lo cual representa el 44% de los pacientes estudiados; de estos el 64% correspondió a el género femenino y 36% al masculino (**gráfica 14**). En la evaluación previa al inicio del tratamiento con cabergolina solo 41 % (13) de los pacientes tuvieron hiperprolactinemia. La media de prolactina previa al diagnóstico fue de 28.9 ng/dL y previo al inicio del tratamiento adyuvante con cabergolina fue de 20.7 ng/dL con una desviación estándar de  $\pm 13.7$  ng/dl. A los 12 meses posteriores al tratamiento se observó una importante disminución de los valores con una media de prolactina de 2.5 ng/dl (**gráfica 15**).



## Volumen tumoral

Se evaluó la respuesta del tumor en base a las medidas de volumen de los MAHNF. Se obtuvo un volumen de tumor medido en  $\text{mm}^3$  con la fórmula de DiChiro-Nelson; el volumen obtenido al diagnóstico fue de  $15,078 \text{ mm}^3$  con rangos

intercuartílicos de (10,026-26,505 mm<sup>3</sup>); el volumen previo al inicio de la terapia adyuvante con cabergolina fue de 11,309 mm<sup>3</sup> con rangos intercuartiles de (6,597–16,933 mm<sup>3</sup>) y en las evaluaciones realizadas durante el seguimiento después de haber iniciado terapia con cabergolina se obtuvieron volúmenes tumorales de 7183 mm<sup>3</sup> con rangos de (2,528-12,469 mm<sup>3</sup>), 9,393 mm<sup>3</sup> con rangos intercuartiles (3,612-13,194 mm<sup>3</sup>) y de 10472 (8,570-27,685 mm<sup>3</sup>) valores respectivos en las mediciones a los 6, 12 y 24 meses respectivamente (**gráfica 16**).



### **Estatus del tumor posterior a la terapia con cabergolina.**

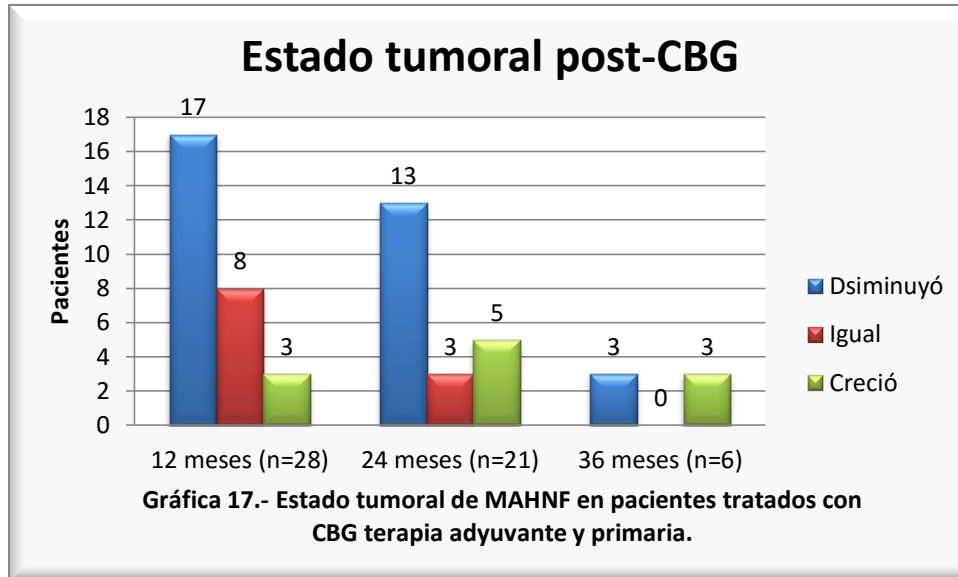
La evaluación del estado tumoral posterior a la terapia con cabergolina, valorado en cuanto a la respuesta al mismo con imágenes por RMN, considerando disminución de tamaño tumoral aquellos que a la evaluación hubiesen tenido una

reduccion tumoral de al menos 1mm en cualquiera de los ejes, sin cambios aquellos que durante las evaluaciones no hubo disminuci3n ni incremento en el tama1o tumoral y crecimiento aquellos MAHNF que tuvieran un crecimiento tumoral de al menos 1 mm en cualquiera de los ejes.

Se encontr3 que a los 12 meses de tratamiento con 1.5 mg/semana de cabergolina de los 32 pacientes evaluados el 88% (28) de los pacientes tuvo al menos 12 meses de tratamiento, de estos el 61% (17) tuvo reduccion tumoral, el 29% (8) de los pacientes permanecieron sin cambios en el tama1o tumoral, 10% (3) de los pacientes se documento crecimiento tumoral, 12% (4) de los pacientes no se logro obtener imagen de resonancia magn3tica a los 12 meses de tratamiento **(gr3fica 17)**.

El estado del tumor posterior al tratamiento con cabergolina tambi3n fue evaluado en el 66% (21) de los pacientes estudiados, a los 24 meses post tratamiento, presentando la respuesta tumoral siguiente: El 62% (13) tuvo respuesta tumoral adecuada con disminucion del tama1o tumoral confirmado por imagen de RMN, el 14% (3) permaneci3 sin cambios en la evaluaci3n a los 24 meses y el 24% (5) de los pacientes evaluados se demostr3 por imagen de RMN que tuvieron crecimiento tumoral **(gr3fica 17)**.

En nuestro estudio el 19% (6) de los pacientes incluidos en el mismo tuvieron 36 meses de tratamiento con cabergolina, en esta evaluacion se encontr3 que de los 6 pacientes que tuvieron tratamiento el 50% (3) tuvo reducci3n del tama1o tumoral y el mismo porcentaje tuvo crecimiento tumoral **(gr3fica 17)**.



### Efectividad del tratamiento con cabergolina.

La efectividad del tratamiento con cabergolina en los pacientes con MAHNF fue basada en la respuesta, considerando el tamaño tumoral en las evaluaciones a los 12, 24 y 36 meses de tratamiento con cabergolina, definiendo como tratamiento efectivo aquel en el que en las imágenes por RMN se demuestre reducción del tamaño tumoral en al menos 1 mm en cualquiera de los ejes o la estabilidad del tamaño tumoral. Tratamiento no efectivo en aquellos pacientes en los que se demostró por imagen un crecimiento de tumor en al menos 1 mm en cada uno de los ejes.

<b>Tabla 3.- Efectividad del tratamiento con CBG en MAHNF a los 24 meses de tratamiento.</b>			
	Efectivo n=16	No efectivo n=5	p
<b>Edad</b>	55±17	55±10	0.92
<b>Género femenino</b>	8 (50%)	2 (40%)	0.62
<b>Vol. Tumoral al dx.</b>	16507 (8,422-22,499)	70137 (28,323-87,969)	<b>0.01</b>
<b>Máximo diámetro prequirúrgico</b>	35±13 mm	56±13 mm	<b>0.03</b>
<b>Invasión SC</b>	15 (93%)	5 (100%)	0.65
<b>Defecto campimétrico</b>	15 (93%)	5 (100%)	0.65
<b>Tumor gigante</b>	13 (81%)	4 (80%)	0.95
<b>RT pre CBG</b>	4 (33%)	2 (40%)	0.51
<b>Apoplejía con CBG</b>	5 (31.2%)	4 (80%)	<b>0.05</b>
<i>MAHNF: macroadenoma de hipófisis no funcionante, SC: seno cavernoso, RT: radioterapia, CBG: cabergolina.</i>			

Se evaluó la efectividad del tratamiento con cabergolina a los 24 meses de iniciado el mismo, ya sea en tratamiento adyuvante o tratamiento primario, siendo evaluados 24 pacientes de los cuales en 16 (67%) se encontró efectividad del tratamiento y en 5 (23%) pacientes no fue efectivo el tratamiento con cabergolina tabla 3.

Encontramos una edad de 55±17 años para los pacientes en los que se documentó efectividad en el tratamiento y de 55±10 años para los no efectivos, no

encontrando diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.92$ ). No hubo diferencia en cuanto al género entre los grupos de respuesta al tratamiento, ( $p=0.62$ ).

El volumen tumoral de los pacientes con MAHNF evaluados a 24 meses que tuvieron efectividad con cabergolina se encontró una mediana de  $16507 \text{ mm}^3$  con rangos intercuartiles de  $8422-22499 \text{ mm}^3$  y para los pacientes que no tuvieron efectividad del tratamiento tuvieron una mediana de volumen tumoral de  $70137$  con rangos intercuartiles de  $28323-87969 \text{ mm}^3$  encontrando en esta variable significancia estadística con una  $p=0.01$ .

El diámetro máximo del MAHNF en los pacientes con efectividad de cabergolina tuvo una media de  $3.0 \pm 13 \text{ mm}$  y para el grupo de pacientes sin efectividad de tratamiento se encontró una media del diámetro máximo tumoral de  $56 \pm 13 \text{ mm}$ , siendo estadísticamente significativo con una  $p=0.03$ .

Se encontró invasión extraselar al seno cavernoso en el 93% (15) de los pacientes que tuvieron efectividad con cabergolina y en el 100% (5) de los no efectivos no habiendo significancia estadística con una  $p=0.65$ . El defecto de campo visual se presentó en el 93% (15) de los pacientes con efectividad y en el 100% (5) de los no efectivos no siendo estadísticamente significativo con  $p=0.65$ . En cuanto a el tamaño tumoral el tumor gigante ( $>30\text{mm}$ ) se encontró en el 81% ( $n=13$ ) de los pacientes que tuvieron efectividad con el tratamiento y en los no efectivos fue el 80% (4) no habiendo significancia estadística  $p=0.51$ .

La apoplejía durante el tratamiento con cabergolina se presentó en el 31.2% (5) de los pacientes que tuvieron efectividad, mientras que en los que no hubo efectividad el 80% presentó apoplejía tumoral durante el tratamiento a los 24 meses, siendo esto estadísticamente significativo con  $P=0.05$ .



## DISCUSIÓN.

Los MAHNF corresponden aproximadamente al 80% de los macroadenomas hipofisarios<sup>12</sup>, debido a la ausencia de un cuadro clínico característico se dificulta su diagnóstico. Su frecuencia se ha incrementado debido a la mejora en los métodos diagnósticos y al progreso en la evaluación endocrinológica, sin embargo, al momento del diagnóstico, el compromiso del quiasma óptico y el tejido hipofisario es más severo que en los adenomas funcionantes<sup>10</sup>.

En la oncogenia de los AHNF se han asociado las alteraciones en genes supresores de tumor, la sobrerregulación de PTTG y las vías de la Akt , la expresión de una forma trunca del receptor de factor de crecimiento de fibroblastos tipo 4 , también se han implicado vías oncogénicas como Ras-BRAF-MAPK y vías de señalización Wnt. Mutaciones en el gen regulador GNAS, Alteraciones en genes supresores de tumores como MEG3. Se ha encontrado deficiencia del gen de la apoptosis tumoral hipofisaria, factores de liberación hipotalámicos y factores de crecimiento, así como, ciclinas e interleucinas (IL-6) podrían estar involucrados en la oncogenia de los MAHNF<sup>5-9</sup>. Desafortunadamente no se ha podido encontrar una alteración molecular única que permita servir como diana terapéutica o ayude a predecir el comportamiento tumoral o recurrencia<sup>14</sup>.

El tratamiento de elección de los MAHNF es quirúrgico sin embargo la frecuente extensión extraselar, remanente tumoral posoperatorio, invasión microscópica de la duramadre, hace que la cirugía frecuentemente no sea curativa con recurrencia en 12-58% a 5 años de seguimiento<sup>12, 18, 21</sup>. El tratamiento con

radioterapia se asocia a adecuado control tumoral así como una buena respuesta en reducción de tamaño sin embargo se asocia a comorbilidades importantes lo cual limita su utilización<sup>9,10,12,14</sup>. La expresión de receptores dopaminérgicos en la mayoría de los MAHNF ha hecho que se estudiara la respuesta de estos a fármacos agonistas dopaminérgicos<sup>18-22</sup>.

En este estudio se investigó el efecto del tratamiento con cabergolina en el control del volumen tumoral de MAHNF como tratamiento primario en un pequeño grupo selecto de pacientes y en un grupo más extenso de tumores agresivos y recidivantes. Diversos autores han reportado la efectividad del tratamiento con agonistas dopaminérgicos en este tipo de pacientes. La evidencia inicial fue con bromocriptina y actualmente se han realizado estudios buscando el efecto con cabergolina. En nuestro estudio la efectividad del tratamiento con cabergolina a los 12 meses fue del 61% manteniéndose la reducción a los 24 meses en 62% de los pacientes. En un estudio de revisión, Colao et al. incluyó 24 estudios entre 1981 y 2005, encontraron una reducción tumoral después del tratamiento con AD del 27.2%<sup>18</sup> a los 12 meses de tratamiento. En 5 estudios realizados con un total de 55 pacientes tratados con cabergolina dosis media de 1-3 mg/semana para tratamiento de AHNF (tratamiento primario o remanente posquirúrgico) un seguimientos de 6-12 meses, los resultados acumulados indican estabilización del tumor en 85% de los pacientes tratados. La posibilidad de sesgos y los pequeños grupos de tratamiento no permiten tener conclusiones firmes respecto a la efectividad del tratamiento<sup>28</sup>.

Recientemente Greenman et al. Reportaron los resultados de tratamiento con AD en una cohorte con seguimiento 8.8 años con un grupo de tratamiento preventivo (n=55) y tratamiento curativo (n=24) comparados con un grupo control. En el grupo del tratamiento preventivo reportan una reducción tumoral en 38% de los pacientes, estabilidad tumoral en 49% y recrecimiento en 13%. En el grupo del tratamiento curativo reportaron 0%, 53% y 47% respectivamente. No encontraron relación con la expresión de DR2 como se había sugerido en estudios previos<sup>28</sup>. Sin embargo este estudio también tiene limitantes metodológicas como los sesgos de tratamiento pues no se evaluó únicamente la efectividad de cabergolina si no que del inicio del estudio y hasta el 2002 se utilizó bromocriptina y no se separa la evolución de acuerdo al agonista que se utilizó. Además se inició tratamiento aún sin evidencia de recrecimiento y no existe una forma de determinar si los tumores iban a recidivar o no.

Nuestro estudio incluyo solo pacientes en quienes el crecimiento tumoral fue confirmado en el seguimiento ya sea como tratamiento adyuvante o tratamiento primario en los casos comentados previamente, con esto encontramos que la efectividad del tratamiento con cabergolina (reducción o estabilidad) fue a los 12 meses de tratamiento del 89% mientras que la no efectividad en el 11%, a los 24 meses del 76% y no efectividad del 24%, encontramos significancia estadística para la efectividad de tratamiento con cabergolina en cuanto al volumen tumoral al diagnóstico siendo los tumores más grandes aquellos que no tienen respuesta al tratamiento, igual para el diámetro máximo al diagnóstico, no encontramos diferencias en cuanto a la invasión extraselar en cuanto a la respuesta ni en tumores gigantes, en cuanto al uso de otras terapias previo al

inicio del tratamiento la radioterapia fraccionada se le había administrado a 33% de los que tuvieron efectividad de tratamiento y 40% de los no efectivos no hubo significancia estadística minimizando el sesgo ya que los pacientes seleccionados persistieron con crecimiento tumoral. El desarrollo de apoplejía del tumor se asoció más con el uso de cabergolina en nuestro estudio siendo los tumores más agresivos los que presentaron más frecuentemente datos de apoplejía.

Observamos en nuestro estudio que la respuesta a cabergolina fue notoria al inicio del tratamiento y hasta los 12 meses del mismo, sin embargo, en las evaluaciones subsecuentes se observó una disminución en la efectividad del tratamiento con un fenómeno de escape a los 24 meses de tratamiento observando que tumores con reducción tumoral o estables tenían recrecimiento tumoral, probablemente con la terapia a largo plazo se genere tolerancia o resistencia tumoral al efecto del fármaco o, quizás exista una reducción en la expresión de DR2 o alteración en las vías de señalización del receptor.

Los resultados combinados de los diferentes estudios realizados para el tratamiento de AHNF con cabergolina fortalecen el concepto de la reducción/estabilización del tumor es observada en el 82% de los pacientes y el crecimiento en el 18%<sup>29</sup>. Los resultados que encontramos en nuestro estudio son consistentes con lo reportado hasta el momento en la literatura. Sin embargo con la evidencia obtenida hasta la actualidad, y la deficiencia metodológica de los estudios realizados para valorar la efectividad del tratamiento con cabergolina aún no puede ser recomendado sistemáticamente el tratamiento médico con cabergolina tanto adyuvante como primario<sup>28-30</sup>.

Al igual que en los estudios publicados desde la introducción de cabergolina en el manejo de AHNF el presente estudio tiene limitaciones metodológicas por el tipo de diseño, por lo que sería adecuada la realización de estudios con mayor fortaleza y con esto obtener evidencia más sólida respecto de la efectividad de cabergolina.

## CONCLUSIONES

1. El tratamiento adyuvante con cabergolina en MAHNF recidivantes fue asociado con una reducción o estabilidad del tamaño tumoral en tratamiento a 24 meses.
2. El tratamiento médico primario con cabergolina en MAHNF en casos seleccionados tiene el mismo efecto que el tratamiento adyuvante en la reducción o estabilidad del tumor.
3. La terapia con cabergolina puede ser considerada en casos seleccionados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gruppetta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary*. 2013;16:545–53.
2. Mayson SE, Snyder PJ. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2014;117:429-36.
3. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:377-82.
4. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4268-75.
5. Vandeva S, Jaffrain-Rea ML, Daly AF, Tichomirowa M, Zacharieva S, Beckers A. The genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:461-76.
6. Korbonits M, Carlsen E. Recent clinical and pathophysiological advances in non-functioning pituitary adenomas. *Horm Res*. 2009;2:123-30
7. Arzt E. gp130 cytokine signaling in the pituitary gland: a paradigm for cytokine-neuro-endocrine pathways. *J Clin Invest*. 2001;108:1729-33.
8. Ezzat S, Smyth HS, Ramyar L, Asa SL. Heterogenous in vivo and in vitro expression of basic fibroblast growth factor by human pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:878-84.
9. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:625-38
10. Chen L, White WL, Spetzler RF, Xu B. A prospective study of nonfunctioning pituitary adenomas: presentation, management, and clinical outcome. *J Neurooncol*. 2011;102:129-38.
11. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropulos JF, Natividad I, Perestelo-Pérez L, Ponce de León-Lovatón PG, Erwin PJ, Carey J, Montori VM. Natural history of

- nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:905-12.
12. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3717-26.
  13. Jaffe CA. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary.* 2006;9:317-21.
  14. Camara G. Non-functioning pituitary tumors: 2012 update. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:160-70
  15. Losa M, Donofrio CA, Barzaghi R, Mortini P. Presentation and surgical results of incidentally discovered nonfunctioning pituitary adenomas: evidence for a better outcome independently of other patients' characteristics. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:735-42.
  16. Murad MH, Fernández-Balsells MM, Barwise A, Gallegos-Orozco JF, Paul A, Lane MA, Lampropulos JF, Natividad I, Perestelo-Pérez L, Ponce de León-Lovatón PG, Albuquerque FN, Carey J, Erwin PJ, Montori VM. Outcomes of surgical treatment for nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73:777-91
  17. Buchfelder M, Schlaffer S. Surgical treatment of pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:677-92
  18. Colao A<sup>1</sup>, Di Somma C, Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Savastano S. Medical therapy for clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endocrine-Related Cancer.* 2008;15:905–915
  19. Gabalec F<sup>1</sup>, Drastikova M, Netuka D, Masopust V, Cesak T, Machac J, Marek J, Cap J, Beranek M. Dopamine 2 and somatostatin 1-5 receptors coexpression in clinically non-functioning pituitary adenomas. *Physiol Res.* 2014;22.
  20. Gagliano T<sup>1</sup>, Filieri C, Minoia M, Buratto M, Tagliati F, Ambrosio MR, Lapparelli M, Zoli M, Frank G, degli Uberti E, Zatelli MC. Cabergoline reduces cell viability in non functioning pituitary adenomas by inhibiting vascular endothelial growth factor secretion *Pituitary.* 2013;16:91–100.



21. Gabalec F<sup>1</sup>, Beranek M, Netuka D, Masopust V, Nahlovsky J, Cesak T, Marek J, Cap J. Dopamine 2 receptor expression in various pathological types of clinically non-functioning pituitary adenomas Combined therapy of somatostatin analogues and dopamine. *Pituitary*. 2012;15:222–226
22. Pivonello R<sup>1</sup>, Matrone C, Filippella M, Cavallo LM, Di Somma C, Cappabianca P, Colao A, Annunziato L, Lombardi G. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1674-83
23. Fusco A, Giampietro A, Bianchi A, Cimino V, Lugli F, Piacentini S, Lorusso M, Tofani A, Perotti G, Lauriola L, Anile C, Maira G, Pontecorvi A, De Marinis L. Treatment with octreotide LAR in clinically non-functioning pituitaryadenoma: results from a case-control study. *Pituitary*. 2012;15:571-8.
24. Colao A, Faggiano A, Pivonello R. Somatostatin analogues: treatment of pituitary and neuroendocrine tumors. *Prog Brain Res*. 2010;182:281-94.
25. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1992-2003.
26. Chen Y<sup>1</sup>, Wang CD, Su ZP, Chen YX, Cai L, Zhuge QC, Wu ZB. Natural history of postoperative nonfunctioning pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Neuroendocrinology*. 2012;96:333-42.
27. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MW, Statham PF, Whittle IR, Grant R, Kerr GR, Gregor A. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol*. 2009;93:597-601.
28. Greenman Y, Cooper O, Yaish I, Robenshtok E, Sagiv N, Jonas KT, Yuan X, Gertych A, Shimon I, Ram Z, Melmed S, Stern N. Treatment of clinically non-functioning pituitary adenomas with 1 dopamine agonists. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175:63-72.
29. Greenman, Y., & Stern. Optimal management of non-functioning pituitary adenomas. *Endocrine*, 2015;50: 51-55.

30. Chanson, P., Raverot, G., Castinetti, F., Cortet-Rudelli, C., Galland, F., & Salenave, S. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. In *Annales d'endocrinologie* .2015;76:239-247.

## ANEXOS

### Anexo 1.- Consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN**  
**Y POLITICAS DE SALUD**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

“TRATAMIENTO CON CABERGOLINA EN ADENOMAS DE HIPOFISIS  
NO FUNCIONANTES RECIDIVANTES”

Patrocinador externo (si aplica):

No aplica

Lugar y fecha:

México D.F. a

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

El servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades CMN “Siglo XXI” cuenta con una clínica de adenomas de hipófisis no funcionales en las que se tiene en seguimiento aproximadamente 650 pacientes. A los cuales se les ofrecen diversas modalidades de tratamiento. Si bien la cirugía transesfenoidal es la terapia de elección de estos adenomas, tenemos identificado un recrecimiento tumoral del 30% a tres años de vigilancia postquirúrgica por lo que se hace necesario ofrecer una nueva cirugía o tratamientos adyuvantes a los pacientes con el fin de contener el recrecimiento tumoral, siempre tomando en cuenta el riesgo sobre el beneficio de cada una de las opciones. Si bien la cirugía transesfenoidal tiene un 1% de mortalidad, cuando se intenta una segunda cirugía por lo general es transcraneal y la mortalidad aumenta de un 10 a un 50% si se realizan uno o dos abordajes a través del cráneo. Existen reportes en la literatura que el

tratamiento médico con cabergolina (medicina usada para tumores secretores de prolactina) puede ayudar a contener o disminuir el tamaño tumoral en adenomas como el suyo.

El objetivo del este estudio es identificar en el tumor que le operamos y que se tiene almacenado en el servicio de patología, si existe la presencia de sustancias denominadas receptores dopaminérgicos, en los cuales pueda unirse la cabergolina y de ser así poderle ofrecer este tratamiento no quirúrgico para contener y/o disminuir el tamaño de su tumor.

Procedimientos:

Como parte de su atención en el IMSS al diagnosticarle un adenoma de hipófisis no funcional se le operó del adenoma y se envió un fragmento de su tumor al servicio de patología para establecer el diagnóstico histopatológico. Durante la vigilancia que hemos realizado desde su cirugía en esta clínica se ha detectado que su tumor está creciendo por lo que se revisará el tejido guardado en busca de receptores de dopamina y de encontrarse presentes se le ofrecerá tratamiento médico con tabletas de cabergolina de las cuales tomará una los lunes, miércoles y viernes por un periodo de un año. Se le realizará una resonancia de hipófisis antes y otra después del tratamiento para ver el efecto del mismo sobre el tamaño tumoral.

Posibles riesgos y molestias:

Cuando se usa la pastilla de cabergolina, se ha reportado que 14 de cada 100 pacientes pueden presentar síntomas gastrointestinales leves como náuseas, vómitos, constipación y presión baja. En caso de que usted presente alguna de estas molestias, tendrá cita abierta las 24 horas del día al servicio de Admisión Continua del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" para su atención médica, informando de manera inmediata al investigador principal de su presencia en ese servicio.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Los resultados de la investigación le brindarán el beneficio de conocer las características de su tumor así como la posibilidad de tener un mejor control tumoral, mediante una terapia que no posee un riesgo quirúrgico.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Al analizar sus resultados junto con el de otros participantes nos permitirá obtener información que nos ayude a brindar este tratamiento con mayor solidez a personas con tumores igual al suyo. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial y usted tendrá conocimiento de los resultados que se obtengan en el análisis final de los datos.

Participación o retiro:

Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera

habitual sin ninguna restricción al tratamiento.

Privacidad y confidencialidad:

Los datos de su enfermedad será manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.

En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

No aplica

Beneficios al término del estudio:

Al término del estudio tendremos conocimiento a mediano plazo sobre la evolución de su tumor así como los adenomas de otros pacientes tratados con radiocirugía. Tendremos conocimiento del tiempo aproximado en el que se esperan los resultados clínicos satisfactorios los cuales permitirá poder ofrecer el tratamiento a otros pacientes con tumores recidivantes.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Guadalupe Vargas Ortega, matrícula 99379784 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: [gvargas\\_ortega@hotmail.com](mailto:gvargas_ortega@hotmail.com)

Colaboradores:

Dr. Baldomero José Gregorio González Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: [baldogonzal@hotmail.com](mailto:baldogonzal@hotmail.com)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

---

Nombre, dirección, relación y firma

---

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

**Clave: 2810-009-013**

## Anexo 2. Hoja de recolección de datos

Iniciales		Sexo	M	H
Afiliación		Edad		

Tiempo de evolución con MAHNF			
Cirugía	Fecha	Abordaje	
	1.		
	2.		
	3.		

Tamaño tumoral	Diámetros	CC	T	AP
	Previo a 1ª. cirugía			
	A los 3 años posQx			

Incidentaloma	
Cefalea	
Defectos del campo visual	
Parálisis de pares craneales	
Apoplejía	
Invasión al seno cavernoso	
Hipertensión endocraneana	
Tumor gigante	

Hipotiroidismo	
Hipocortisolismo	

Hipogonadismo	
Panhipopituitarismo	