



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**TÍTULO:**

**EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES DE LA  
CLÍNICA DE PROLACTINOMAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES,  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD EN:**

**ENDOCRINOLOGÍA**

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

**DRA. IRENE IRISSON MOR**

**TUTOR PRINCIPAL:**

**DR. ERNESTO SOSA EROZA**

**CO-TUTOR:**

**DRA. PATTSY ETUAL ESPINOSA CARDENAS**



**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

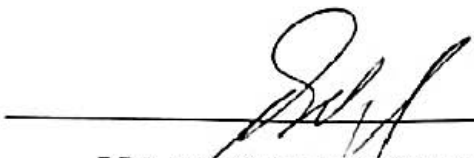


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

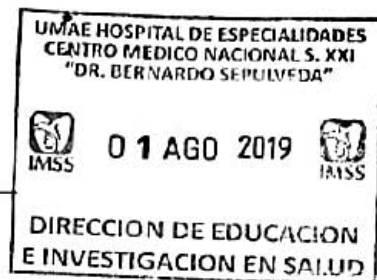
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**DR. ERNESTO SOSA EROZA**

ASESOR CLÍNICO

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**DRA. ETUAL PATTSY ESPINOSA CARDENAS**

ASESOR CLÍNICO

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601.8**

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**

Registro CONBIOETICA CONBIOETICA **09 CEI 023 2017082**

FECHA **Miércoles, 12 de junio de 2019**

M.C. Ernesto Sosa Eroza

### P RESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES DE LA CLÍNICA DE PROLACTINOMAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O.**

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-107

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento y desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser requerido se deberá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

## AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo de tesis a todas las personas que han influido en mi formación humana y profesional, pero con especial cariño a mis padres Irene Mora García y Samuel Irisson Drouaillet; así como a mis hermanos Samuel, Alejandro y Rodolfo a quienes nunca terminaré de agradecer todo lo que han hecho por mí.

A mi querida maestra Mercedes Espinosa Hernández, QEPD, por sus enseñanzas de vida y profesionales. Quien fue mi inspiración para la elección de este posgrado.

Agradezco al Dr. Ernesto Sosa Eroza y a la Dra. Etual Espinosa Cárdenas por su apoyo durante mi residencia médica, tanto para mi aprendizaje como para el logro de esta tesis.

A la Dra. Lourdes Balcázar, a la Dra. Victoria Mendoza, a la Dra. Guadalupe Vargas y a todos mis maestros médicos adscritos de la UMAE CMN SXXI por todos los conocimientos que me han transmitido y por ser un ejemplo de excelencia en todos los aspectos.

A cada uno de mis amigos, por todo su apoyo y comprensión. Por los momentos felices que hemos compartido y por alentarme en los momentos difíciles.

A mis compañeros y residentes de mayor jerarquía por el logro de un maravilloso equipo de trabajo, por su compañerismo y ejemplo de esfuerzo diario.

Y supremamente gracias a dios y a la vida por permitirme llegar a este momento.

## INDICE

	<b>TÍTULO</b>	<b>Página</b>
1	<b>Resumen</b>	6
2.	<b>Marco Teórico</b>	8-16
2.1	Introducción	8
2.2	Prolactinomas: Presentación Clínica, Diagnóstico y Opciones Terapéuticas	8-10
2.3	Evaluación de Calidad de Vida	11
2.4	Cuestionario SF-36	12-13
2.5	Calidad de vida en Prolactinomas	13-15
2.6	Prolactinomas en México	15-16
3	<b>Planteamiento del problema</b>	17
4	<b>Justificación</b>	17
5	<b>Pregunta de Investigación</b>	18
6	<b>Hipótesis de Investigación</b>	18
7	<b>Objetivos</b>	18
8	<b>Material y Métodos</b>	18-19
9	<b>Diseño del estudio</b>	19
10	<b>Criterios de inclusión/exclusión/eliminación</b>	20
11	<b>Análisis Estadístico</b>	20
12	<b>Descripción de variables</b>	21-24
13	<b>Aspectos éticos</b>	24-25
14	<b>Recursos, financiamiento y factibilidad</b>	25
15	<b>Resultados</b>	26-34
16	<b>Discusión</b>	35-37
17	<b>Conclusiones</b>	37
18	<b>Referencias Bibliográficas</b>	38-42
19	<b>Anexos</b>	43-49

## RESUMEN.

**TITULO:** EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES DE LA CLÍNICA DE PROLACTINOMAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

**Antecedentes:** Los prolactinomas son el tumor hipofisario funcional más frecuente. Dado que sus consecuencias clínicas son principalmente las relacionadas con la hiperprolactinemia, el desarrollo del hipogonadismo secundario y los efectos de la masa tumoral, tanto el diagnóstico como la terapia se han enfocado en estos aspectos. A diferencia de todos los demás adenomas hipofisarios, la primera línea de tratamiento es farmacológica con altas tasas de respuesta bioquímica, no obstante, esto pueden asociarse con una morbilidad significativa que incluye una calidad de vida comprometida ya que existen muchos factores inherentes a la enfermedad y otros más asociados con el tratamiento y la respuesta al mismo, que pueden modificarla.

Se ha escrito en México sobre la evolución clínica de estos pacientes, pero no se ha abordado de manera suficiente su percepción de la calidad de vida. Si la reducción de la calidad de vida fuera una complicación de hiperprolactinemia, se esperaría que los pacientes no controlados presenten una calidad de vida menor que aquellos con buen control de la enfermedad.

**Objetivo:** Evaluar la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de prolactinoma, comparando los pacientes con buen control con aquellos que persisten con hiperprolactinemia pese al tratamiento con agonista dopaminérgico para identificar factores clínicos y bioquímicos que influyan en la calidad de vida de los pacientes.

**Tipo de estudio:** Estudio transversal de 130 pacientes con diagnóstico de prolactinoma atendidos en la Clínica de Prolactinomas del Hospital de Especialidades, UMAE CMNSXXI.

**Desarrollo:** Se realizó el cuestionario SF-36 para la evaluación de Calidad de Vida relacionada con la Salud a pacientes con diagnóstico de prolactinoma durante su última consulta. Los resultados del cuestionario se analizaron teniendo en cuenta las variables demográficas, clínicas y hormonales después de dividir la población de estudio en aquellos que recibieron tenían adecuado control y aquellos que no.

**Resultados:** Participaron un total de 130 pacientes, 58 (45%) mujeres y 72 (55%) hombres, con edad promedio de  $46 \pm 13$  años. De estos pacientes, el 45% tenía buen control y el 55% estaban mal controlados. Cuando se estudiaron no se identificaron diferencias significativas en puntuaciones de calidad de vida relacionada con la salud en estos dos grupos. Pero al analizar los resultados del SF-36 de manera general, el área más afectada fue la vitalidad con una media de 60, seguido del rol físico con una media de 75, siendo la Salud mental el área menos afectada con una media de 68.

**Conclusiones:** En nuestro estudio, se puede observar que los pacientes con diagnóstico de Prolactinoma en general presentan una menor calidad de vida en comparación con la población general, sin mostrar diferencia en cuanto al control de la enfermedad de forma global, pero con mejor puntaje en calidad de vida al tener un buen control en aquellos pacientes con macroadenomas gigantes.

<b>1. Datos del Alumno</b>	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s) Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera/ Especialidad No de Cuenta Correo electrónico Matrícula	Irisson Mora Irene 7225716262 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Endocrinología 7225716262 Irene_irisson@hotmail.com 98169640
<b>2. Datos de los Asesores</b>	
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)	Sosa Eroza Ernesto Matrícula 11149574 Endocrinólogo, Maestro en Ciencias Médico adscrito, Endocrinología, Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. 56276900 extensión 21551. Correo electrónico: <a href="mailto:esosae@yahoo.com">esosae@yahoo.com</a>
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)	Espinosa Cárdenas Patsy Etual Matrícula 97371096 Endocrinólogo, Maestro en Ciencias Médico adscrito, Endocrinología, Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. 56276900 extensión 21551. Correo electrónico: <a href="mailto:espinosaetual@gmail.com">espinosaetual@gmail.com</a>
Apellido paterno Apellido materno Nombre (s)	Ramírez Rentería Claudia Matrícula 311370044 Endocrinólogo, Maestro en Ciencias Médico adscrito, Endocrinología, UIM en Endocrinología Experimental, Hospital de Especialidades, CMN S.XXI, IMSS. 56276900 extensión 21551.. Correo electrónico: <a href="mailto:clau_ramirez@hotmail.com">clau_ramirez@hotmail.com</a>
<b>3. Datos de la Tesis</b>	
Título  Número de paginas Año Número de registro	<b>EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES DE LA CLÍNICA DE PROLACTINOMAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.</b> 49 2020 R-2019-3601-107



## **MARCO TEORICO.**

### **INTRODUCCIÓN.**

Los prolactinomas son tumores de la glándula hipofisaria productores de prolactina (PRL). Estos tumores constituyen los adenomas hipofisarios más comunes ya que representan 40% de todos los tumores de la hipófisis y 50-60% de los tumores hipofisarios funcionantes. Con una incidencia anual de alrededor de 27 casos por millón y una prevalencia de 500 casos por millón de habitantes. <sup>(1-3)</sup>

Típicamente son lesiones benignas, que se clasifican por su tamaño, de acuerdo a su diámetro más grande reportado en los estudios de resonancia magnética, como microprolactinomas (menores a 10 mm), macroprolactinomas (mayores a 10 mm) y macroprolactinomas gigantes (mayores a 40 mm). Estos tumores se observan con más frecuencia en mujeres, con una proporción mujer/hombre que varía según el tamaño del tumor siendo de 20:1 en microprolactinomas, 1:1 en macroprolactinomas y 1:9 en macroprolactinomas gigantes. El 80% de los Prolactinomas son microadenomas observados con más frecuencia en mujeres entre los 20 y los 50 años de edad, 5-10% son macroadenomas y 4.3% son macroprolactinomas gigantes considerablemente más comunes en hombres jóvenes. <sup>(4-8)</sup>

En la mayoría de los casos ocurren de forma esporádica, sin embargo, puede ocurrir en formas familiares y estar asociado a otras anomalías endocrinas (como sucede en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1) o con una presentación familiar de forma aislada (condición conocida como Adenoma Hipofisario Familiar Aislado, FIPA) y rara vez asociado a mutación en línea germinal del gen AIP (que codifica para la proteína de interacción al receptor de hidrocarburos de arilo). <sup>(9-12)</sup>

### **Prolactinomas: Presentación Clínica, Diagnóstico y Opciones Terapéuticas.**

La presentación clínica de los pacientes con prolactinoma incluyen signos y síntomas atribuidos a la hipersecreción de prolactina por tumor hipofisario. La función fundamental de la prolactina es inducir y mantener la lactancia, pero también tiene efectos secundarios sobre la función gonadal al interrumpir la producción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) inhibiendo la liberación de la hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH), lo que impedirá la esteroidogénesis gonadal, resultando en hipogonadismo. <sup>(3)</sup>

La hiperprolactinemia se manifiesta clínicamente en la mujer como alteraciones menstruales (oligo o amenorrea), infertilidad y galactorrea. En los hombres, las manifestaciones clínicas pueden ser más sutiles, lo que puede conllevar a un retraso en el diagnóstico; presentando disfunción sexual, disminución de la libido, disfunción eréctil e infertilidad. Otras manifestaciones incluyen los efectos de la masa tumoral sobre estructuras adyacentes como cefalea, secuelas clínicas de disfunción endocrina, disminución de la visión, defectos en el campo visual y cráneo hipertensivo. En raras ocasiones pueden debutar en el contexto de una apoplejía hipofisaria. <sup>(6,13)</sup>

Esta enfermedad puede presentar complicaciones óseas asociadas como disminución de la densidad mineral, en especial en el hueso trabecular de la columna donde se reduce en un 25% conllevando un mayor riesgo de fracturas vertebrales. <sup>(14-15)</sup>

El diagnóstico de prolactinoma requiere la demostración de concentraciones elevadas de prolactina y la evidencia radiológica de un tumor hipofisario. El grado de hiperprolactinemia generalmente se relaciona con el tamaño del prolactinoma, los pacientes con microprolactinomas generalmente tienen concentraciones de prolactina de entre 100–250 ng/mL. Por otra parte, concentraciones de prolactina mayores a 250 ng/mL típicamente indican un macroprolactinoma. Una vez establecido el diagnóstico bioquímico se debe solicitar un estudio de imagen (usualmente Resonancia Magnética Nuclear -RMN-) para documentar la presencia de un tumor hipofisario, así como describir sus características e involucro de estructuras paraselares. <sup>(16)</sup>

Los objetivos del tratamiento en estos pacientes son: 1) Reducir las concentraciones de PRL y sus consecuencias clínicas, como la disfunción gonadal, la infertilidad y la osteoporosis; 2) Reducir la masa tumoral, mejorando los defectos del campo visual e hipopituitarismo; 3) Preservar función hipofisaria residual; 4) Prevenir la recurrencia y progresión de la enfermedad y 5) Mejora de la calidad de vida. <sup>(17-18)</sup>

El tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos (AD) es el tratamiento primario de elección en la mayoría de los pacientes con diagnóstico de prolactinoma sintomáticos, por su eficacia para controlar los síntomas clínicos, las concentraciones séricas de prolactina, el volumen tumoral y restaurar la función gonadal. Los AD al aumentar directamente la liberación de dopamina inhiben la secreción hipofisaria de prolactina con la consecuente disminución del tamaño tumoral. <sup>(18-19)</sup>

Dentro de este grupo de fármacos la cabergolina ha sido el tratamiento de elección durante los últimos años, ya que permite la normalización de la prolactina en el 85% de los pacientes con microadenomas y en 50-75% con macroadenomas dependiendo del tamaño y la invasividad del tumor, así como una reducción del tumor de al menos 25% en 80% de los pacientes. La prevalencia de resistencia a cabergolina (definida como la ausencia de normalización de la prolactina y reducción tumoral de por lo menos 50% a dosis máxima tolerada por más de tres meses) es del 3,4% correlacionándose con factores como las dimensiones del tumor, la invasión del seno cavernoso, el sexo masculino y las características genéticas. <sup>(17,20-23)</sup>

La resección quirúrgica, está indicada clásicamente como tratamiento de segunda línea en pacientes con intolerancia a AD, respuesta insuficiente a la terapia farmacológica, efecto de masa que no se corrige con el tratamiento médico (cuando se requiere una descompresión del quiasma óptico para preservar la función visual) o por efectos secundarios graves asociados a la terapia médica; como la fístula de líquido cefalorraquídeo causada por la contracción del tumor inducida médicamente y la presentación de apoplejía hipofisaria por hemorragia intratumoral. Además, podría indicarse en tumores grandes e invasivos para desmasificar el tumor en un intento de aumentar la sensibilidad a la terapia médica. <sup>(18,24)</sup>

El tratamiento quirúrgico además podría indicarse como tratamiento de primera línea en centros hospitalarios especializados en los que se cuente con neurocirujanos experimentados en hipófisis y pacientes con microprolactinomas potencialmente curables que no desean tratamiento médico prolongado. La técnica quirúrgica predilecta es la cirugía transesfenoidal ya sea por endoscopia o microcirugía, mientras que el abordaje transcraneal sólo es ocasionalmente requerido. Se han descrito tasas de remisión de 83-91.3% para microadenomas y 33-80% para macroadenomas; correlacionándose principalmente con las dimensiones del tumor, la extensión a las estructuras circundantes y las concentraciones de prolactina preoperatorias. <sup>(24-27)</sup>

Otra opción terapéutica es la radioneurocirugía (Gamma-knife), que actualmente es reservada para pacientes refractarios a tratamiento médico y quirúrgico o con enfermedad recurrente. El Gamma-knife ha presentado tasas de respuesta muy variables en la literatura, de entre 11-80%. Sin embargo, esta opción terapéutica tiene la desventaja de presentar incidencias de hipopituitarismo de entre 28-42%. Otras opciones terapéuticas que se han probado en este grupo de pacientes refractarios a tratamiento médico con AD y quirúrgico han sido el manejo combinado con análogos de la somatostatina o quimioterapia con temozolomida, aunque aún no se ha demostrado la eficacia de este último medicamento. <sup>(3,28-29)</sup>

## **Evaluación de Calidad de Vida.**

El concepto de calidad de vida relacionada con salud (CVRS) ha cobrado relevancia en los últimos años debido a los avances en medicina que han permitido una mayor sobrevivencia de la población generalmente a expensas de un incremento significativo de las enfermedades crónicas. <sup>(30,31)</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la calidad de vida (CV) como "la percepción individual de la situación en la vida en el contexto del sistema cultural donde el individuo vive, en relación a sus objetivos, expectativas y estándares". Sin embargo, lo antes mencionado es generalmente independiente del área médica por lo que en esta área este concepto está enfocado en la calidad de vida que está directamente relacionada con el estado de salud, dando pie al concepto de calidad de vida relacionado con la salud (CVRS), que ha sido definido como "el efecto funcional de una enfermedad y su consecuente terapia, según lo percibido por el paciente". <sup>(30,32)</sup>

Múltiples trabajos de investigación científica emplean actualmente este concepto, para referirse a la percepción que tiene el paciente de los efectos de una enfermedad determinada o de la aplicación de cierto tratamiento en varios ámbitos de su vida, principalmente de las consecuencias que genera sobre su bienestar físico, emocional y social. <sup>(30)</sup>

El concepto de CVRS, permite valorar los resultados de las intervenciones en salud y reenfoca el objetivo de la atención en salud no sólo a la eliminación de la enfermedad, sino primordialmente a la mejora de la CVRS del paciente al aportar información relevante que puede ser utilizada para dirigir estrategias terapéuticas. Con estos objetivos se han creado varios instrumentos cuya utilidad no solo se limita a la investigación de ensayos clínico-terapéuticos, sino que se extiende a la investigación en servicios de salud, al incorporarse a programas de toma de decisiones en políticas de salud para resolver los problemas del costo de la salud y de la asignación de recursos. <sup>(30,31)</sup>

La evaluación de CVRS en los pacientes propone un concepto multidimensional procedente de mediciones subjetivas de la condición física, emocional y social, con una carga variable de subjetividad, por lo que se requiere de instrumentos de evaluación válidos, reproducibles y confiables. Existen múltiples instrumentos que se han diseñado con este fin, estos pueden clasificarse en instrumentos genéricos y específicos. Los

instrumentos genéricos son de utilidad descriptiva, permitiendo comparar diferentes poblaciones y enfermedades, pero con menor sensibilidad para cambios clínicos concretos. Los instrumentos específicos se basan en las características inherentes de una enfermedad determinada, tienen mayor capacidad de discriminación y predicción, permiten evaluar los efectos del tratamiento a través del tiempo y son particularmente útiles para ensayos clínicos en las patologías específicas para las que se han desarrollado. (30,33-34)

En pacientes con trastornos hipofisarios se han desarrollado una gran variedad de cuestionarios específicos para evaluar CVRS que se centran en las características que impactan concretamente en cada enfermedad; algunos de ellos orientados a pacientes con Enfermedad de Cushing, Acromegalia, Hipopituitarismo y deficiencia de hormona de crecimiento. Pero este no es el caso de los pacientes con Prolactinomas y adenomas hipofisarios no funcionantes, para los aún no se han desarrollado instrumentos específicos, por lo que en este grupo de pacientes la evaluación de este parámetro es llevada a cabo mediante el uso de cuestionarios genéricos como los cuestionarios NHP (Nottingham Health Profile), PGWBS (Psychological General Well-Being Schedule), EQ-5D (EuroQoL) y el SF-36 (36-item Short-Form), entre otros. (35-36)

## **CUESTIONARIO SF-36.**

El cuestionario Short- Form Health Survey (SF-36) es uno de los instrumentos genéricos más frecuentemente utilizados en la medición de la calidad de vida general en diferentes padecimientos. Surgió a partir del Estudio de Resultados Médicos (Medical Outcome Study-MOS) (37), donde se empleó una extensa batería de cuestionarios que involucraban 40 conceptos afines con la salud. Posteriormente esta herramienta ha sido sujeta de diferentes modificaciones dando origen a diferentes versiones: SF-12, SF-20 y SF-36. Con una versión adaptada a la idiosincrasia mexicana (SF-36) que, aunque no ha sido creado para analizar un padecimiento específico se ha empleado en diversas investigaciones clínicas en el campo de endocrinología. Incluso en una serie publicada en nuestro centro hospitalario se empleó para evaluar la calidad de vida en pacientes con Adenomas Hipofisarios no Funcionantes. (37-39)

Es un cuestionario constituido por 36 preguntas que valoran las siguientes ocho características: [1] Función física, el grado en que la salud limita las actividades físicas, [2] Rol físico, el grado en que la salud física interfiere en el trabajo y otras actividades diarias. [3] Dolor corporal, intensidad del dolor y su efecto en el trabajo habitual,

en el hogar o fuera de él. [4] Salud general, valoración personal de la salud actual, perspectivas y resistencia a enfermar. [5] Salud mental en general, incluyendo depresión, ansiedad, control de la conducta o bienestar general. [6] Rol emocional, grado en que los problemas emocionales interfieren en el trabajo o en otras actividades diarias. [7] Vitalidad, sentimiento de energía y vitalidad versus sentimiento de cansancio y agotamiento. [8] Función social, grado en que los problemas de salud física o emocional interfieren en la vida social habitual. Adicionalmente, el cuestionario SF-36 incluye un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior. Este ítem no se utiliza para el cálculo de ninguna de las escalas, pero proporciona información útil sobre el cambio percibido en el estado de salud durante el año previo. <sup>(40-42)</sup>

Todas las áreas son evaluadas mediante una escala de 0 a 100, donde 0 y 100 implican incapacidad máxima y ninguna discapacidad respectivamente. Los resultados se concentran en 2 puntuaciones cardinales de salud física y mental que indican la CV en los pacientes evaluados. Las puntuaciones son directamente proporcionales al estado de salud, puntajes mayores a 50 puntos, indican que la calidad de vida es buena o ha mejorado, mientras que puntajes menores a 50 puntos, indica que la calidad de vida es mala o ha empeorado. <sup>(40)</sup>

### **Calidad de vida en Prolactinoma.**

La mayoría de los estudios sobre los resultados del tratamiento en pacientes con prolactinomas se han centrado en los resultados clínicos, bioquímicos y la respuesta del volumen del tumor en lugar del bienestar funcional y emocional. Se ha demostrado previamente en varias series que la calidad de vida es peor en pacientes con enfermedad hipofisaria (Acromegalia, Síndrome de Cushing, Macroadenomas Hipofisarios no funcionales) comparada con la población normal, sin embargo, en prolactinomas existen pocos estudios publicados sobre el tema. <sup>(39, 43-46)</sup>

En un estudio prospectivo llevado a cabo en la Universidad de Virginia <sup>(47)</sup>, se empleó el cuestionario SF-36 para evaluar la CV en 39 pacientes (hombres y mujeres) con prolactinoma de reciente diagnóstico y se demostró una disminución de los valores en salud mental (funcionamiento social, aspecto emocional y salud mental) comparado con sujetos sanos. <sup>(47)</sup>

Algunos elementos se han postulado como probables factores que comprometen la calidad de vida en estos pacientes incluidos los efectos de la exposición a hiperprolactinemia en el sistema nervioso central y en los

tejidos periféricos, del tratamiento con agonistas dopaminérgicos (AD) derivado de los efectos secundarios gastrointestinales, neurológicos y cardiovasculares, la disfunción gonadal y los cambios asociados con el conocimiento de la presencia de un tumor hipofisario. <sup>(48-49)</sup>

En hombres la disminución de la libido, la disfunción eréctil y la mala calidad del líquido seminal son efectos frecuentes de la hiperprolactinemia. En mujeres, la hipersecreción de PRL causa amenorrea, galactorrea, sequedad vaginal, dispareunia y disminución de la libido, que puede conducir a infertilidad y finalmente impactar deletéreamente en la CV de estos pacientes. <sup>(50-52)</sup>

Usando 4 cuestionarios diferentes relacionados con la salud, incluido el SF-36, se evaluó la calidad de vida en un grupo de 55 mujeres diagnosticadas con microprolactinoma en el Centro Médico de la Universidad de Leiden de los países bajos. Donde encontraron que los pacientes con microprolactinomas obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en calidad de vida en 3 de las 8 áreas evaluadas por SF-36 (función física, rol físico y rol emocional). Además, también presentaron mayor fatiga, aislamiento social, depresión y ansiedad variables relevantes a tomar en cuenta en el abordaje multidisciplinario y seguimiento de estos pacientes en la práctica clínica. Sin embargo, estos resultados fueron independientes de los valores séricos de prolactina, ingesta actual o previa de AD y dosis o formulación de estos, por lo que en este estudio no se demostró asociación entre estos factores previamente propuestos con el deterioro en la calidad de vida en este grupo de pacientes. <sup>(52)</sup>

No obstante el impacto de la enfermedad y su tratamiento en la calidad vida se demostró, mediante el cuestionario SF-36, en un estudio transversal realizado en 50 mujeres de Brasil <sup>(48)</sup>, con diagnóstico de microprolactinomas en tratamiento con agonista dopaminérgico (cabergolina o bromocriptina), con puntajes más bajos en todas las categorías de CV (funcionamiento físico, dolor, salud general, vitalidad, funcionamiento social, aspecto emocional y mental) comparado con los controles sanos, asociándose inversamente con los concentraciones de PRL. Lo que postula una relación entre el control de la enfermedad y CV en este grupo de pacientes. <sup>(48)</sup>

Otro aspecto relevante a tomar en cuenta es la salud mental, actualmente se sabe que la hiperprolactinemia induce cambios neuronales al alterar el tono dopaminérgico hipotálamico y aumentar el tono opiáceo central que, en última instancia, pueden traducirse en cambios en el comportamiento, las emociones y los sentimientos.

Esto concuerda con lo reportado en un estudio realizado en Alemania en 86 pacientes con prolactinomas en el que se describieron perfiles de personalidad alterada en particular menor extraversión, menor búsqueda de novedades, mayor timidez y tendencia a la neurosis en comparación con controles sanos <sup>(49)</sup>.

Además, se ha descrito que la dopamina y la terapia con AD provocan en algunos pacientes euforia, hipersexualidad, sueños vívidos, empeoramiento de síntomas maníacos y ocasionalmente ideación suicida, al actuar como un neurotransmisor en la recompensa central y el comportamiento de riesgo. Algunos informes de casos y estudios prospectivos han reportado una relación entre trastornos de control de impulsos (juego patológico, hipersexualidad, compras compulsivas y alimentación compulsiva) y el uso de AD. En un estudio multicéntrico transversal que incluyó a 308 pacientes con prolactinoma que recibieron al menos 3 meses de terapia con AD.<sup>(53)</sup> Los pacientes fueron evaluados en términos de parámetros relacionados con el desarrollo de trastornos del control de impulsos reportando una prevalencia de 17%, donde el trastorno más frecuente fue la hipersexualidad en hombres y la alimentación compulsiva fue más común en las mujeres. El factor de riesgo más importante para el desarrollo de estos trastornos en estos pacientes es el uso de dosis altas de AD. <sup>(8,53-57)</sup>

Estos aspectos pueden afectar la relación médico-paciente, el tratamiento y finalmente la calidad de vida del paciente, ya que la salud mental es un factor importante en percepción de la calidad de vida. Por lo tanto, el tratamiento y el seguimiento no deben enfocarse solo en la respuesta bioquímica sino también en el deterioro psicológico que puede persistir inclusive después del tratamiento exitoso y la corrección de la hiperprolactinemia. <sup>(49)</sup>

### **Prolactinomas en México.**

Varios estudios en nuestro país llevados a cabo en centros hospitalarios de referencia han reportado las características epidemiológicas en pacientes con diagnóstico de prolactinoma, así como la respuesta al tratamiento con AD. <sup>(58-62)</sup>

En un estudio publicado en el Hospital Juárez de la Ciudad de México se evaluaron 32 pacientes con diagnóstico de prolactinoma de los que la mayoría eran mujeres en etapa reproductiva, presentaban alteraciones menstruales como principal manifestación clínica y finalmente adecuada respuesta al tratamiento con bromocriptina.<sup>(58)</sup> En otro estudio longitudinal con seguimiento a 10 años llevado a cabo en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE, se corroboró la efectividad del tratamiento con agonista dopaminérgico,



describiendo una serie de 35 pacientes con prolactinoma tratados con bromocriptina, reportando mayor prevalencia de microprolactinomas en su centro pero con proporciones semejantes en mujeres y hombres <sup>(59)</sup>. Además, en el Centro Médico Nacional La Raza del IMSS se describieron 27 pacientes con prolactinomas resistentes o intolerantes a bromocriptina, de los que la mayoría eran mujeres con microadenomas. Estos pacientes fueron tratados con cabergolina demostrando mayor efectividad terapéutica y menores efectos secundarios que los descritos para bromocriptina en el seguimiento a 3 meses.<sup>(60)</sup>

En nuestro hospital contamos con una Clínica de Prolactinomas fundada desde el año 2008, donde se brinda atención médica multidisciplinaria a pacientes con diagnóstico de prolactinoma. Así mismo se dispone de la mayor base de datos publicada del país, con un censo de 430 pacientes en seguimiento que incluye información clínica, bioquímica, de imagen y de los resultados del tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, las características de nuestra población difieren de las reportadas en otras series ya que hay mayor prevalencia de macroprolactinomas.<sup>(61)</sup>

En una serie de casos publicada en nuestra unidad se describieron 292 pacientes con prolactinomas seguidos entre los años 2008 y 2015, de los que 142 eran macroprolactinomas y 47 macroprolactinomas gigantes. En este último subgrupo de pacientes, se reportaron defectos del campo visual y cefalea como las manifestaciones clínicas más comunes, 87% tenían hipogonadismo central y la mayoría eran hombres (89%). Además, se evaluó la efectividad del tratamiento con cabergolina determinada por el logro de los objetivos terapéuticos (normalización de la prolactina y reducción >50% del volumen tumoral) resultando igual de efectiva que en aquellos con macroprolactinomas. Lo que sugiere que en estos pacientes a pesar de las grandes dimensiones que presentan y la enorme cantidad de PRL que secretan, tienen un comportamiento clínico similar a los pacientes con macroprolactinomas y son sensibles al tratamiento con agonista dopaminérgico siendo requerido el tratamiento quirúrgico en una minoría de pacientes. Dichos resultados describen una población de pacientes que difiere notablemente de lo reportado en otros centros.<sup>(7)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los prolactinomas son el tumor hipofisario funcional más frecuente. A diferencia de todos los demás adenomas hipofisarios, la primera línea de tratamiento es farmacológica con altas tasas de éxito, independiente del tamaño y capacidad secretora del prolactinoma. Se ha escrito en México sobre la evolución clínica de estos pacientes, pero no se ha abordado de manera suficiente su percepción de la calidad de vida. Existen muchos factores inherentes a la enfermedad y otros más asociados con el tratamiento y la respuesta al mismo, que pueden modificarla.

Si la reducción de la calidad de vida fuera una complicación de hiperprolactinemia. Se esperaría que los pacientes no controlados presenten una calidad de vida menor que aquellos con normoprolactinemia.

## **JUSTIFICACIÓN**

Hay información limitada sobre sensación de bienestar de los pacientes con prolactinoma y particularmente el impacto potencial de la hiperprolactinemia en la calidad de vida de los pacientes.

En la clínica de Prolactinomas del HECMNSXXI contamos con un censo de más de 316 pacientes en seguimiento con diagnóstico de prolactinoma. Concentrando una proporción mayor de la esperada para la población general de macroprolactinomas y prolactinomas gigantes. Ya que la primera elección de tratamiento en prácticamente todos los pacientes con prolactinoma es la farmacológica en lugar de cirugía de hipófisis, queda por saber si este hecho impacta de manera positiva en su calidad de vida o en caso de no ser así, este estudio nos permitirá identificar los factores que se asocian a una percepción de la calidad de vida de los pacientes lo que nos ayudará a formular estrategias que favorezcan a este grupo de pacientes.

Partiendo de esta premisa, debemos estudiar a nuestra población para poder evaluar este aspecto utilizando cuestionarios aceptados y validados en otras poblaciones. Este sería el primer estudio en reportar los cambios de calidad de vida en pacientes mexicanos con instrumentos validados.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

En pacientes con diagnóstico de prolactinoma pertenecientes a la clínica de prolactinomas del HECMNSXXI:

- ¿La Calidad de Vida es mejor en los pacientes que cumplen criterios de buen control durante el tratamiento, comparados con aquellos que no logran un buen control?

## **HIPÓTESIS.**

En pacientes de la Clínica de Prolactinomas del HECMNSXXI:

- La calidad de vida será 20 puntos peor en el componente físico y 15 puntos peor en el mental con el instrumento SF 36 en los pacientes con prolactinomas no controlados en comparación con los controlados.

## **OBJETIVOS.**

En pacientes con diagnóstico de prolactinoma pertenecientes a la clínica de prolactinomas del HECMNSXXI:

- Describir los resultados de los componentes mental y físico de la calidad de vida en pacientes con prolactinoma utilizando el cuestionario SF-36.
- Comparar los puntajes en calidad de vida en pacientes con prolactinomas que cumplen criterios de buen control durante el tratamiento comparados con aquellos que no logran un buen control.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

**Tipo de estudio:** Estudio de cohorte

- Por la maniobra del investigador: Observacional
- Por el número de mediciones: Transversal
- Por la recolección de datos: Retrolectivo
- Por la dirección: Efecto-causa
- Por institución: unicéntrico

## **Población de estudio:**

**Universo de trabajo.** Todos los pacientes en seguimiento con diagnóstico de prolactinoma tratados en la Clínica de Prolactinomas del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

**Periodo de estudio:** diciembre a junio de 2019.

**Lugar de estudio:** México, Ciudad de México.

## **Diseño del estudio.**

- 1) Se incluyeron a los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de prolactinoma consecutivos que acudieron a la consulta externa de clínica de prolactinomas del HECMNSXXI que contaban con expediente clínico y hormonal completo.
- 2) Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se invitaron a participar en el estudio, se les otorgó la encuesta de salud SF-36, la cual fue autoaplicada, previa firma de consentimiento informado explicado por el investigador.
- 3) El personal fue capacitado sobre la aplicación de la encuesta, y estuvo presente durante la entrega y llenado de la misma, para resolver dudas de los pacientes, en cuanto a su contenido y forma de llenado.
- 4) Los cuestionarios se entregaron al médico investigador, quien llevó a cabo la puntuación del mismo, los promedios de las 8 dimensiones del cuestionario, los promedios de la sumatoria de componentes (físico y mental) y normalización de las puntuaciones. Con los datos obtenidos se llenaron las hojas de recolección de datos para posteriormente vaciarlas en el programa estadístico.
- 5) Se obtuvieron datos del expediente clínico y de la hoja de recolección de datos de la clínica de Prolactinomas para obtener la información sobre el resto de variables (edad, género, tiempo con diagnóstico de prolactinoma, concentraciones de prolactina, tamaño tumoral, dosis de agonista dopaminérgico empleadas, tiempo de tratamiento y presencia de comorbilidades).
- 6) Se realizó análisis estadístico de los datos obtenidos con el objetivo de determinar la afección del control bioquímico en la calidad de vida de los pacientes prolactinoma.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.**

### **Criterios de inclusión.**

- Hombres o mujeres mayores de 18 años.
- Diagnóstico de prolactinoma en este hospital.
- Con expediente clínico y hormonal completo.
- Que den su consentimiento informado para la revisión de expediente.

### **Criterios exclusión.**

- Pacientes con alguna deficiencia hormonal hipofisaria no sustituida.

### **Criterios de eliminación.**

- Retiro del consentimiento informado.
- Pacientes con expediente clínico y hormonal incompleto.
- Datos no legibles o incompletos en los cuestionarios SF-36.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

- 1) Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.
- 2) Limpieza de la base de datos y codificación: posterior al vaciamiento de los datos se realizó una revisión general de las variables de estudio, de datos faltantes y datos incorrectos, así como su adecuada codificación para lectura del software estadístico.
- 3) Análisis descriptivo: para las variables cualitativas se determinaron las frecuencias absolutas y relativas; par las variables cuantitativas se determinaron medidas de tendencia central y dispersión acorde a su función de distribución, se utilizó la prueba Shapiro-Wilk (S-W) y Kolmogorov Smirnov para determinar normalidad en la distribución de la variable, si la variable mostró normalidad se utilizó la media y desviación estándar, mientras que si la variable no mostró normalidad se utilizó la mediana y los percentiles 25 y 75 (rango intercuantíl) como estadísticos de resumen.
- 4) Evaluación de la asociación para variables cualitativas y nuestras variables de interés: para ello se utilizó la prueba de Independencia que utiliza a la distribución  $\chi^2$ . Establecimos para una adecuada significancia un valor  $p \leq 0.05$ , que nos indicaba dependencia entre las variables.

- 5) Evaluación de la diferencia para variables cualitativas y nuestras variables de interés: para ello se utilizó tanto par pruebas paramétricas y no, en primera instancia la prueba de homogeneidad de varianzas para dos muestras independientes. Posterior a ello si las variables cumplían el supuesto de normalidad se utilizó la prueba T de Student para determinar diferencias entre grupos, mientras que para las variables que no cumplían el supuesto de normalidad se utilizó la prueba U de diferencia de medianas de Mann-Whitney. Establecimos para una adecuada significancia un valor  $p \leq 0.05$ , que nos indicaba una diferencia significativa entre grupos.
- 6) Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 17 y STATA versión 14.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de Medición	Fuente de información
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>					
<b>Buen Control de la enfermedad</b>	Cualitativa	Normalización de la prolactina y reducción de por lo menos 50% del tamaño tumoral al momento del estudio.	Concentraciones de prolactina <25 ng/ml en mujeres y <20 ng/ml en hombres al momento del estudio asociado a reducción de por lo menos 50% del tamaño tumoral al momento del estudio.	Si/No	Expediente y hojas de seguimiento.
<b>Dosis de Cabergolina</b>	Cuantitativa Continua	Dosis de cabergolina al momento del estudio.	Dosis de cabergolina registrada en hoja de seguimiento al momento del estudio.	mg/semana	Expediente y hojas de seguimiento.
<b>Tiempo de tratamiento</b>	Cuantitativa Continua	Periodo en el que el paciente recibió tratamiento con agonista dopaminérgico.	Periodo en el que el paciente recibió tratamiento con agonista dopaminérgico registrado en hoja de seguimiento.	Meses	Expediente y hojas de seguimiento.
<b>Tiempo de la enfermedad</b>	Cuantitativa Continua	Periodo desde que el paciente tiene diagnóstico de prolactinoma hasta el momento del estudio.	Periodo desde que el paciente tiene diagnóstico de prolactinoma registrado en hoja de seguimiento.	Años	Expediente y hojas de seguimiento
<b>Concentración de prolactina</b>	Cuantitativa Continua	Concentración de prolactina al momento del estudio.	Concentración de prolactina registrado en hoja de seguimiento al momento del estudio.	ng/Dl	Expediente y hojas de seguimiento.
<b>Volumen tumoral</b>	Cuantitativa Continua	Volumen tumoral al momento del diagnóstico en clínica de Prolactinomas.	Volumen tumoral al momento del diagnóstico determinado usando OsiriX DICOM viewer®.	mm <sup>3</sup>	Expediente y hojas de seguimiento.

**VARIABLES DEPENDIENTES**

<b>Calidad de vida</b>	Cuantitativa Continua	De acuerdo a la OMS es la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes.	Puntuaciones obtenidas de las 36 preguntas incluidas en la encuesta de salud SF-36, divididas en 8 dimensiones diferentes sobre la calidad de vida relacionada con la salud: Función física, desempeño físico, desempeño emocional, dolor corporal, vitalidad, funcionamiento social, salud mental y percepción general de salud.	0-100	Cuestionario SF-36
<b>Función Física (FF)</b>	Cuantitativa	Peor Puntuación (0): Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas, incluido bañarse o ducharse, debido a la salud. Mejor Puntuación (100): Lleva a cabo todo tipo de actividades físicas incluidas las más vigorosas sin ninguna limitación debido a la salud	Las puntuaciones son directamente proporcionales al estado de salud. A mayor puntuación, mejor estado de salud. El rango de las puntuaciones para cada dimensión oscila entre 0 a 100.	0-100	Cuestionario SF- 36
<b>Rol Físico (RF)</b>	Cuantitativa	Peor: Problemas con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física Mejor: Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física		0-100	Cuestionario SF- 36
<b>Dolor Corporal (DC)</b>	Cuantitativa	Peor: Dolor muy intenso y extremadamente limitante. Mejor: Ningún dolor ni limitaciones debidas a Él		0-100	Cuestionario SF- 36
<b>Salud General (SG)</b>	Cuantitativa	Peor: Evalúa como mala la propia salud y cree posible que empeore. Mejor: Evalúa la propia salud como excelente		0-100	Cuestionario SF- 36
<b>Vitalidad (VT)</b>	Cuantitativa	Peor: Se siente cansado y exhausto todo el tiempo. Mejor: Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo		0-100	Cuestionario SF- 36
<b>Función Social (FS)</b>	Cuantitativa	Peor: Interferencia extrema y muy frecuente con las actividades sociales normales, debido a problemas físicos o emocionales. Mejor: Lleva a cabo actividades sociales normales sin ninguna interferencia debido a problemas físicos o emocionales		0-100	Cuestionario SF- 36

<b>Rol Emocional (RE)</b>	Cuantitativa	Peor: Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales Mejor: Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales		0-100	Cuestionario SF- 36
<b>Salud Mental (SM)</b>	Cuantitativa	Peor: Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo Mejor: Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo		0-100	Cuestionario SF- 36
<b>Componente Sumatoria Salud Mental (CSM)</b>	Cuantitativa	Resumen de ítems aspecto mental (VT,FS, RE y SM).		0-100	Cuestionario SF- 36
<b>Componente Sumatoria Salud Física (CSF)</b>	Cuantitativa	Resumen ítems aspectos físicos (FF,RF, DC y SG)		0-100	Cuestionario SF- 36

#### VARIABLES DESCRIPTORAS

<b>Edad</b>	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Años cumplidos desde el nacimiento al momento de la captura de datos.	Años	Hoja de datos
<b>Género</b>	Cualitativa Dicotómica	Construcción simbólica que alude al conjunto de atributos socioculturales asignados a las personas a partir del sexo biológico que convierten la diferencia sexual en una desigualdad social entre hombres y mujeres	Sexo asignado al nacer en documentos legales.	Hombre/mujer	Hoja de datos
<b>Estado civil</b>	Cualitativa Nominal	Condición de cada persona en relación con los derechos y obligaciones civiles, sobre todo en lo que hace relación a su condición de soltera, matrimonio, viudez, etc	Compromiso conyugal ante la ley en el último año.	Soltero Casado Viudo Unión libre	Hoja de datos
<b>Hipogonadismo Central</b>	Cualitativa Dicotómica	Condición definida por la deficiencia de las hormonas sexuales asociada con falla en las hormonas hipofisarias estimulantes de las gónadas (gonadotropinas): hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH).	Concentración de testosterona menor a 300 ng / dL en hombres y de estradiol en suero por debajo de 20 pg / mL en mujeres junto con concentraciones de gonadotropinas bajas o inadecuadamente normales al momento del estudio.	Si No o esta sustituida adecuadamente mediante tratamiento específico.	Expediente y hojas de seguimiento.
<b>Hipocortisolismo central</b>	Cualitativa Dicotómica	Condición definida por la deficiencia de secreción de cortisol asociada a la	Concentraciones séricas de cortisol matutino menores a 5	Si No o esta sustituida adecuadamente	Expediente y hojas de seguimiento.



		falla de la hormona encargada de estimular su liberación a nivel hipofisario: la adrenocorticotropina (ACTH).	µg / dL al momento del estudio.	mediante tratamiento específico.	
<b>Hipotiroidismo central</b>	Cualitativa Dicotómica	Condición definida por la insuficiente secreción de hormonas tiroideas debido a falla de la hormona encargada de estimular su liberación a nivel hipofisario: Tirotropina (TSH)	Concentraciones de tiroxina libre (T4L) < 0.7 ng / dL en presencia de un nivel de TSH bajo o inapropiadamente normal al momento del estudio.	Si No o esta sustituida adecuadamente mediante tratamiento específico.	Expediente y hojas de seguimiento.
<b>Deficiencia de hormona de crecimiento</b>	Cualitativa Dicotómica	Condición definida por la insuficiente secreción de hormona de crecimiento a nivel hipofisario que se traduce en menor secreción de factor de crecimiento de insulínico tipo 1 (IGF-1).	Concentraciones séricas de IGF-1 por debajo del rango normal por edad y género al momento del estudio.	Si No o esta sustituida adecuadamente mediante tratamiento específico.	Expediente y hojas de seguimiento.
<b>VARIABLES CONFUSORAS</b>					
<b>Diabetes Mellitus</b>	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad caracterizada por el fenotipo de elevación de la glucosa en sangre	Referido en el interrogatorio, recibir tratamiento hipoglucemiante. Corroborado con estudios de laboratorio.	Si/No	Expediente y hojas de seguimiento.
<b>Hipertensión Arterial Sistémica</b>	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad crónica caracterizada por elevación persistente de la presión arterial sanguínea	Referido en el interrogatorio. Recibir tratamiento antihipertensivo.	Si/No	Expediente y hojas de seguimiento.

## ASPECTOS ÉTICOS.

Este protocolo se apega a los lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki y en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para salud.

**Riesgo de la Investigación:** de acuerdo a lo establecido en el reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud, título segundo, capítulo I, artículo 17; este estudio se considera como investigación sin riesgo.

**Posibles beneficios:** Ningún paciente obtendrá beneficio directo de la realización de este estudio.

**Balance riesgo/beneficio:** el balance se inclina hacia el beneficio, considerando que se obtendrá información relevante sobre la calidad de vida en estos pacientes, no se incrementa el riesgo para el paciente en ningún sentido sólo tiene que responder cuestionarios.

**Confidencialidad:** Los datos de los participantes y la información relacionada con su privacidad serán codificados por medio de clave numérica durante la realización de la base de datos y no se utilizaron con ningún otro fin más que la identificación del expediente.

**Consentimiento informado:** debido a que esta investigación se clasifica como sin riesgo, requiere de la obtención de consentimiento informado para la revisión del expediente de los pacientes. El investigador le proporcionará al paciente la carta de consentimiento informado (Anexo 1) previo a la inclusión del participante al estudio durante su evaluación en la consulta externa explicando el propósito del estudio. Exponiéndole la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación.

**Conflicto de intereses:** no existe conflicto de interés dentro del equipo de colaboradores.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **Recursos Humanos:**

Equipo multidisciplinario de la Clínica de Prolactinomas. Dr. Ernesto Sosa Eroza, Endocrinólogo responsable de la Clínica de Prolactinomas, experto en evaluación de pacientes con Prolactinoma, participa en la atención y seguimiento de los pacientes; asesora la elección de aquellos que serán incluidos en el estudio, colabora en el análisis estadístico de los datos, la redacción de resultados y asesora la redacción del informe final. Dra. Irene Irisson Mora, Médico Residente de Endocrinología se encarga de la invitación a pacientes candidatos a participar en el estudio; les entrega el cuestionario SF-36, pluma y les asignó lugar cómodo e iluminado para poder realizar el llenado del mismo en la consulta externa de Endocrinología de nuestro centro; recaba los cuestionarios autoaplicados, interpreta los cuestionarios de calidad de vida, llena hojas de captura y base de datos.

### **Factibilidad:**

En la Clínica de Prolactinomas del HE CMNSXXI actualmente hay más de 430 pacientes en seguimiento con diagnóstico de prolactinoma. En este centro se cuenta con los recursos humanos, materiales y logísticos para captar y valorar a los pacientes que cumplan las características necesarias para el ingreso a este protocolo de estudio.

**Financiamiento:** Este estudio no requiere de financiamiento.

## RESULTADOS.

Se analizaron un total de 130 pacientes con diagnóstico de Prolactinoma, a los cuales se aplicaron los cuestionarios SF-36 y se obtuvieron los datos demográficos y bioquímicos de los mismos para su análisis estadístico. En cuanto a la distribución por sexo de la población, el 45% (58) fueron mujeres y el 55% (59) fueron hombres. La edad promedio del total del grupo fue de 46 años ( $\pm 13$ ) (tabla 1).

En cuanto a comorbilidades asociadas a la enfermedad, la diabetes mellitus se presentó en 34 (26%) de los pacientes y 27 (21%) pacientes presentaban hipertensión arterial sistémica. La afección de la función hipofisaria se presentó en 106 (82%), donde se observó que los principales ejes hipofisarios que se encontraron afectados fue el tirotropo con 87 (67%) de los pacientes afectados, 86 (66%) pacientes con alteración al gonadotropo, 37 (28.5%) de ellos con afección del corticotropo, 23 (18%) de ellos con hiposomatotropismo y solo 5 (3.8%) tenían diabetes insípida (tabla 1).

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con Prolactinomas**

	<b>Total</b> n=130
Edad	46 $\pm$ 13
Genero	
Mujer	58 (45%)
Hombre	72 (55%)
Comorbilidades	
Diabetes Mellitus	34 (26%)
Hipertensión Arterial	27 (21%)
Hipotiroidismo	87 (67%)
Hipogonadismo	86 (66%)
Hipocortisolismo	37 (28%)
Hiposomatotropismo	23 (18%)
Diabetes Insípida	5 (4%)

Los datos se presentan como medias  $\pm$  DE para la edad, donde se aplicó T de Student o como número (porcentaje).

El tratamiento médico con agonista dopaminérgico se llevó a cabo en 130 pacientes (100%), manteniéndose en 107 (82%) pacientes al momento de la última evaluación clínica a base de cabergolina. Con un tiempo de tratamiento de 6 (3-11) años y una mediana de dosis máxima de cabergolina empleada en el total de pacientes de 1.5 mg/semanales (1-2.5) (tabla 2).

El tratamiento quirúrgico se llevó a cabo en 18 (14%) pacientes, de los que a 14 (11%) se les realizó un abordaje transesfenoidal y solo 4 (3%) de ellos vía transcraneal, ya sea por respuesta insuficiente a la terapia farmacológica, efecto de masa, errores al diagnóstico o por presentación de apoplejía hipofisaria; sin embargo, en la mayoría del grupo se presentaba como tratamiento de segunda línea principalmente por respuesta insuficiente a terapia farmacológica.

La radioterapia se llevó a cabo en 2 (1.5%) pacientes como tratamiento de tercera línea por falta de respuesta. Mientras que 3 (2.3%) pacientes fueron manejados con análogo de somatostatina y 1 (0.7%) con quimioterapia con temozolomida por ser refractarios a tratamiento médico.

En cuanto a las características del tumor previo al inicio de tratamiento, el volumen del adenoma hipofisario tuvo una media de 4.65cm<sup>3</sup> (1.09-15.48cm<sup>3</sup>) (figura 2). Diecisiete pacientes (27%) fueron clasificados como microadenomas, 110 (85%) eran macroadenomas de los cuales 32 (25%) fueron adenomas gigantes (figura 1). Las concentraciones de prolactina al diagnóstico y en la última consulta de seguimiento fue de 1028 ng/dL (304-3101) y 33 ng/dL (9-113) respectivamente (tabla 2).

**Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con Prolactinomas**

	<b>Total</b> n=130
<b>Clasificación por tamaño</b>	
Microadenoma	17 (13%)
Macroadenoma	110 (85%)
Adenoma Gigante	32 (25%)
<b>Prolactina (ng/mL)</b>	
Basal	1028 (304 – 3101)
Actual	33 (9 – 113)
Volumen tumoral (mm <sup>3</sup> )	4656 (1097 – 15483)
Tiempo de tratamiento (años)	6 (3 – 11)
Dosis máxima de CBG (mg/sem)	1.5 (1 – 2.5)
<b>Tratamiento</b>	
Agonista dopaminérgico	130(100%)
Quirúrgico	18 (14%)
Radioterapia	2 (1.5%)
Análogo de somatostatina	3 (2.3%)
Temozolomida	1 (0.7%)

Los datos se presentan como medianas y (RIQ) o n y (porcentaje) de acuerdo a sus características.

Se consideraron con buen control de la enfermedad a los pacientes que lograron normalizar la concentración de la prolactina y reducción de por lo menos 50% del tamaño tumoral inicial. Esto nos permitió clasificar a los pacientes por el tipo de control, que constituye nuestra principal variable de interés, categorizando a 59 (45%) pacientes con buen control y 71 (55%) pacientes sin control de la enfermedad. Se llevó a cabo una prueba de independencia para cada variable de tipo cualitativa que pudiera estar condicionando dicho control. Dado que ninguna variable incluida en la Tabla 1 mostró una alta significancia, podemos interpretar que el tipo de Control ocurre independientemente del Género, de cualquier comorbilidad enlistada e incluso del tamaño tumoral, esto se describe de manera global sin analizar la interacción con otras variables o subgrupos (tabla 3).

**Tabla 3. Características demográficas de los pacientes con prolactinoma**

	<b>Total</b> n=130	<b>Control</b> n=59 (45%)	<b>No Control</b> n=71 (55%)	<b>Significancia*</b>
Edad	46 ±13	46 ±13	47 ±14	0.89
Genero				
Mujer	58 (45%)	29 (49%)	29 (41%)	0.343
Hombre	72 (55%)	30 (51%)	42 (59%)	
Comorbilidades				
Diabetes Mellitus	34 (26%)	18 (30%)	16 (22%)	0.303
Hipertensión Arterial	27 (21%)	12 (20%)	15 (21%)	0.912
Hipotiroidismo	87 (67%)	36 (61%)	51 (72%)	0.19
Hipogonadismo	86 (66%)	36 (61%)	50 (70%)	0.25
Hipocortisolismo	37 (28.5%)	15 (25%)	22 (31%)	0.48
Hiposomatotropismo	23 (18%)	10 (17%)	13 (18%)	0.84
Macroadenoma	110 (85%)	51 (86%)	59 (83%)	0.393
Adenoma Gigante	32 (25%)	16 (27%)	16 (23%)	0.501

Los datos se presentan como medias ± DE para la edad donde se aplicó T de Student o como número (porcentaje).

\*Significancia lograda en una prueba de Independencia  $\chi^2$ .

En la tabla 4 se muestran las características de los pacientes en cuanto al estado bioquímico y estructural, así como la dosis de cabergolina y el tiempo de tratamiento. Ninguna variable mostró diferencia significativa cuando se compararon estas variables entre los grupos Controlado y No Controlado.

**Tabla 4. Características Bioquímicas y de Tratamiento por tipo de Control**

	<b>Total</b> n=130	<b>Control</b> n=59 (45%)	<b>No Control</b> n=71 (55%)	<b>Significancia*</b>
Prolactina				
Basal	1028 (304 – 3101)	937 (301 – 3000)	1162 (339 – 3059)	0.9422
Actual	33 (9 – 113)	9 (3 – 15)	102 (55– 284)	<b>0.00001*</b>
Volumen tumoral	4656 (1097 – 15483)	3593 (1281 – 15475)	5458 (749 – 17503)	0.8972
Tiempo de tratamiento (años)	6 (3 – 11)	6 (3 – 11)	6 (2 – 11)	0.8295
Dosis máxima de CBG (mg/semanales)	1.5 (1 – 2.5)	1.5 (1 – 2)	1.5 (1 – 3)	0.2525

\*Significancia lograda para una prueba de diferencia de medianas de Mann-Whitney para muestras independientes

Nota: la elección del estadístico de tendencia central se basó en la prueba Shapiro-Wilk (S-W) o por un trazo no paramétrico en su función de densidad muestral estratificado por la variable tipo de Control (a pesar de haberse rechazado la hipótesis nula de la prueba S-W).

Al realizar el análisis del cuestionario SF-36, se observó en el total del grupo una disminución de la calidad de vida en todas las áreas evaluadas. Evaluando de forma independiente cada área, las más afectadas fueron la vitalidad con una media de 60 ( $\pm 24$ ) y el área de salud general con una media de 60 ( $\pm 22$ ). La función física fue la menos afectada con una media de 79 ( $\pm 23$ ). Adicionalmente se hizo una diferencia entre grupos respecto al trabajo de Durán-Arenas, et al. donde se evaluó la calidad de vida en población mexicana, obteniendo para nuestra población de estudio puntajes más bajos en todas las áreas exploradas por la encuesta (tabla 5).

**Tabla 5. Puntaje obtenido en el total de pacientes evaluados con el cuestionario SF-36**

	<b>Prolactinomas</b> (n=130)	<b>Referencia</b> (n=5950)	<b>Significancia*</b>
Función Física (FF)	79 $\pm$ 23	95 $\pm$ 9	<b>&lt;0.001*</b>
Rol Físico (RF)	75 $\pm$ 39	94 $\pm$ 15	<b>&lt;0.001*</b>
Dolor Corporal (DC)	67 $\pm$ 25	89 $\pm$ 15	<b>&lt;0.001*</b>
Salud General (SG)	60 $\pm$ 22	73 $\pm$ 15	<b>&lt;0.001*</b>
Salud Mental (SM)	68 $\pm$ 18	80 $\pm$ 14	<b>&lt;0.001*</b>
Rol Emocional (RE)	68 $\pm$ 41	83 $\pm$ 25	<b>&lt;0.001*</b>
Vitalidad (VT)	60 $\pm$ 24	81 $\pm$ 12	<b>&lt;0.001*</b>
Función Social (FS)	73 $\pm$ 25	87 $\pm$ 16	<b>&lt;0.001*</b>
Salud Mental (CSM)	44 $\pm$ 12	83 $\pm$ 14	<b>&lt;0.001*</b>
Salud Física (CSF)	47 $\pm$ 9	88 $\pm$ 15	<b>&lt;0.001*</b>

Población de referencia se refiere al trabajo de Durán-Arenas, Luis, et al. Salud Publica Mex 2004, 46:306

Tomando en cuenta la categorización por tipo de control, nuestra variable de interés, se analizaron los puntajes obtenidos en cada área de la calidad de vida evaluada por el cuestionario SF-36. Ambos grupos obtuvieron puntajes bajos en las ocho áreas exploradas por la encuesta, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas observadas entre los dos grupos (tabla 6 y gráfico 1).

Gráfico 1. Bloxplot de puntajes globales para cada componente por tipo de control.

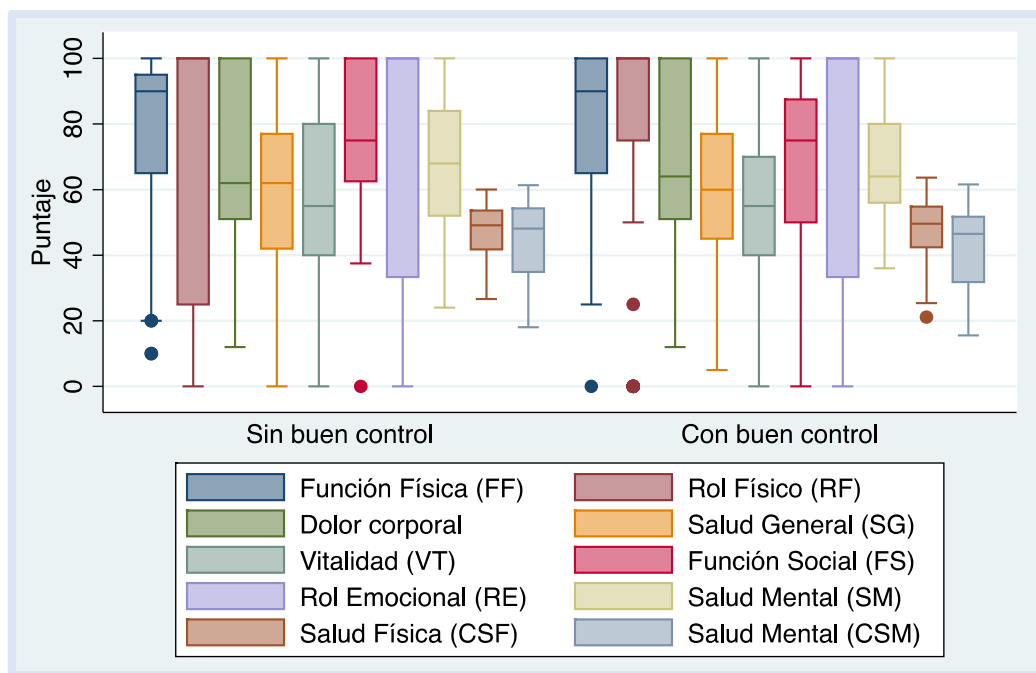


Tabla 6. Componentes del cuestionario SF36 por tipo de control

	Total n=130	Control n=59 (45%)	No Control n=71 (55%)	Significancia*
Función Física (FF)	90 (65 – 95)	90 (65 – 100)	90 (65 – 95)	0.7320
Rol Físico (RF)	100 (50 – 100)	100 (75 – 100)	100 (25 – 100)	0.7616
Dolor Corporal (DC)	62 (51 – 100)	64(51 – 100)	62 (51 – 100)	0.3353
Salud General (SG)	62 (45 – 77)	60 (45 – 77)	62 (42 – 77)	0.8404
Salud Mental (SM)	68 (56 – 80)	64 (56 – 80)	68 (52 – 84)	0.6628
Rol Emocional (RE)	100 (33 – 100)	100 (33 – 100)	100 (33 – 100)	0.8394
Vitalidad (VT)	55 (40 – 75)	55 (40 – 70)	55 (40 – 80)	0.5783
Función Social (FS)	75 (50 – 100)	75 (50 – 87.5)	75 (62.5 – 100)	0.2068
Salud Mental (CSM)	46.7 (33 – 53)	46 (32 – 52)	48 (35 – 54)	0.2853
Salud Física (CSF)	49.2 (42 – 54)	50 (42 – 55)	49 (42 – 54)	0.6185

\*Significancia lograda para una prueba de diferencia de medianas de Mann-Whitney para muestras independientes.

Nota: la elección de la mediana como estadístico de tendencia central se basó en la prueba Shapiro-Wilk (S-W) o por un trazo no paramétrico en su función de densidad muestral estratificado por la variable tipo de Control (a pesar de haberse rechazado la hipótesis nula de la prueba S-W).

La variable compuesta: *control* involucra la normalización de la PRL y la reducción del tamaño tumoral; nos planteamos la posibilidad que fuera el *tamaño tumoral inicial* una variable aislada que pudiera explicar algún diferencia en la percepción de la calidad de vida por los pacientes de acuerdo a su estado actual de control y por ello realizamos un subanálisis evaluando esta situación. De forma inesperada encontramos que en el grupo de microadenomas hay una mayor afectación en las áreas de función social, rol físico y salud física en los pacientes con buen control comparando con aquellos sin buen control, lo cual va en contra de nuestra hipótesis planteada por lo que en este grupo de pacientes no se corroboró mejora en la percepción de calidad de vida en función del tipo de control. En los pacientes con macroprolactinoma no se encontró ninguna diferencia (tabla 7).

Tabla 7. Componentes del cuestionario SF36 por Tamaño del tumor y tipo de control

	Microadenoma n=17 (13 %)			Macroadenoma n=110 (87%)		
	Control n=6 (35%)	No Control n=11 (65%)	p*	Control n=51 (46%)	No Control n=59 (54%)	p*
Función Física (FF)	67.5 (55 – 75)	90 (85 – 95)	<b>0.0063*</b>	90 (70 – 100)	85 (65 – 95)	0.1984
Rol Físico (RF)	75(75 – 75)	100 (100–100)	<b>0.0465*</b>	100 (75 – 100)	100 (25 – 100)	0.5963
Dolor Corporal (DC)	62 (52 – 62)	62 (51 – 84)	0.7209	72(51 – 100)	62 (51 – 100)	0.2877
Salud General (SG)	45 (45 – 50)	67 (40 – 82)	0.1719	62 (50 – 77)	62 (42 – 77)	0.6808
Salud Mental (SM)	58 (56 – 60)	72 (52 – 76)	0.1543	68 (56 – 80)	68 (52 – 84)	0.8593
Rol Emocional (RE)	33.33 (0 – 100)	100 (33 – 100)	0.1314	100 (33 – 100)	100 (33 – 100)	0.9973
Vitalidad (VT)	42.5 (35 – 45)	60 (40 – 70)	0.1286	55 (45 – 70)	50 (40 – 80)	0.9353
Función Social (FS)	62.5 (50 – 100)	62.5(50 – 100)	1.0000	75 (50 – 87.5)	75 (62.5 – 100)	0.1248
Salud Mental (CSM)	35 (33 – 46)	47 (35 – 51)	0.1317	47 (31 – 52)	48 (35 – 54)	0.2914
Salud Física (CSF)	46 (40 – 47)	51 (48 – 54)	0.0562	50 (43 – 56)	48 (41 – 53)	0.1873
Edad (años)	46.5 ± 12	42 ± 7.7	0.3649	46 ± 13	47 ± 14	0.5445
Prolactina basal	227 (200 –252)	150 (110 – 292)	0.4507	1207 (479 – 4000)	1382 (438–5703)	0.7507
Prolactina actual	13 (6 – 22)	84 (42 – 154)	<b>0.0049*</b>	8 (3 – 15)	100 (56 – 313)	<b>0.00001*</b>
Volumen tumoral	309 (266 – 421)	177 (150 – 283)	<b>0.0868*</b>	4508 (1601 – 15958)	8151 (2461 – 18720)	0.3068
Tiempo de tratamiento (cabergolina)	9.2 (6.5 – 10)	9.5 (6 – 11)	0.8401	6 (3 – 11)	5 (2 – 10.5)	0.5111
Dosis máxima de CBG	1 (1 – 1.5)	1 (1 – 1.5)	0.6514	1.5 (1 – 2.5)	1.5 (1.5 – 3)	0.1143

\*Significancia lograda para una prueba de diferencia de medianas de Mann-Whitney para muestras independientes, excepto para la Edad donde se aplicó la prueba de diferencia de medias T de Student.

Nota: la elección del estadístico de tendencia central se basó en la prueba Shapiro-Wilk (S-W) o por un trazo no paramétrico en su función de densidad muestral estratificado por la variable tipo de Control (a pesar de haberse rechazado la hipótesis nula de la prueba S-W).



Al analizar las variables demográficas con el objetivo de determinar posibles variables confusoras que promovieran dichos puntajes en el subgrupo de microadenomas con buen control se determinó mayor prevalencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial en este subgrupo de buen control que había obtenido puntajes más bajos en las áreas de rol físico y función social por lo que estas variables podrían repercutir negativamente en la percepción de calidad de vida de los pacientes evaluados. Otras variables cualitativas y cuantitativas no fueron estadísticamente significativas (tabla 8).

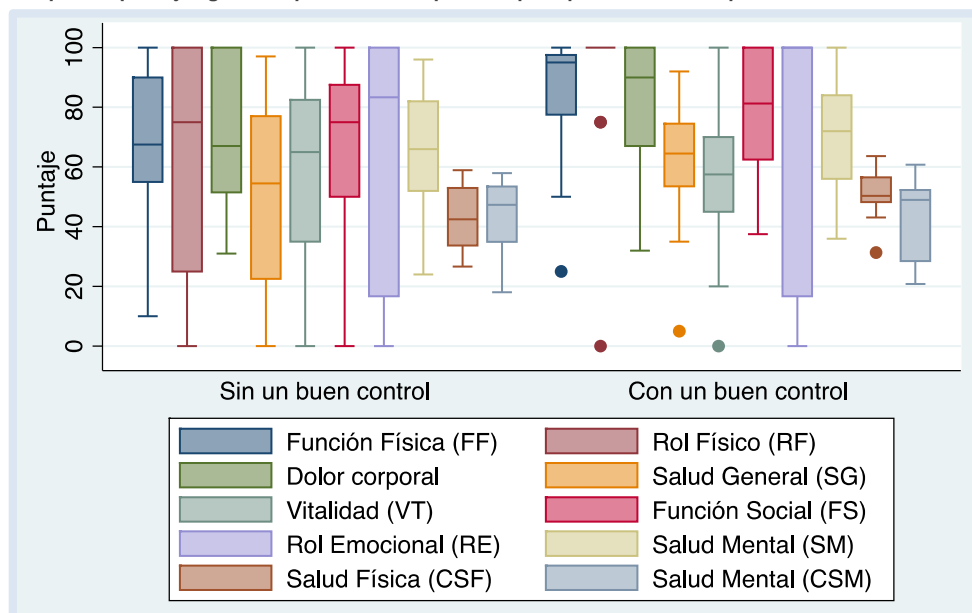
Tabla 8. Características Demográficas en Microadenomas por tipo de Control

	Control 6 (35%)	No Control 11 (65%)	Significancia*
Genero (Mujer)	5 (83%)	10 (91%)	0.64
Diabetes Mellitus	3 (50%)	1 (9%)	<b>0.05*</b>
Hipertensión Arterial Sistémica	3 (50%)	1 (9%)	<b>0.05*</b>
Hipogonadismo	0	5 (45%)	0.14
Hipocortisolismo	1 (17%)	2 (18%)	0.93
Hipotiroidismo	2 (33%)	6 (55%)	0.40
Hiposomatotropismo	0	0	-

\*Significancia lograda en una prueba de Independencia  $\chi^2$

Dado el pequeño tamaño de muestra se optó por analizar ahora con una segunda variable en relación al tamaño tumoral, en función de la presencia o no de Adenoma Gigante, con diferencia significativa entre los puntajes alcanzados para los componentes función física, rol físico y el componente sumatoria de salud física (Gráfico 2), siendo mayores para el grupo que cuenta con buen control comparado con el grupo que carece de buen control; esto indica un claro efecto que tiene la variable Tipo de control sobre el puntaje de los rubros que se relacionan con actividades físicas, este hallazgo es consistente pues entre ambos grupos de la columna de Adenoma Gigante no existe una diferencia significativa de la Edad, variable que sabemos afecta el desempeño físico (tabla 9).

Gráfico 2. Bloxplot de puntajes globales para cada componente por tipo de control en paciente con Adenoma Gigante



**Tabla 9. Componentes del cuestionario SF36 por Presencia de Adenoma Gigante y tipo de control**

	Sin Adenoma Gigante n=95 (75%)			Adenoma Gigante n=32 (25%)		
	No Control	Control	p*	No Control	Control	p*
	54 (57%)	41 (43%)		16 (50%)	16 (50%)	
Función Física (FF)	90 (70 – 95)	85(65 – 100)	0.4769	67.5 (55 – 90)	95 (77 – 97.5)	<b>0.0239*</b>
Rol Físico (RF)	100 (75 – 100)	100(50 – 100)	0.1415	75 (25 – 100)	100(100 – 100)	<b>0.0237*</b>
Dolor Corporal (DC)	62 (51 – 88)	62 (51 – 84)	0.6685	67 (51.5 – 100)	90 (67 –100)	0.2286
Salud General (SG)	67 (45 – 77)	55 (45 – 77)	0.4334	54.5 (22.5 – 77)	64 (53 – 74.5)	0.2819
Salud Mental (SM)	68 (56 – 84)	64 (56 – 76)	0.3481	66 (52 – 82)	72 (56 – 84)	0.7333
Rol Emocional (RE)	100 (33 – 100)	100 (33 – 100)	0.3625	83 (17 – 100)	100 (17 – 100)	0.4799
Vitalidad (VT)	50 (40 – 75)	50 (40 – 75)	0.7257	65 (35 – 82.5)	57.5 (45 – 70)	0.7338
Función Social (FS)	81.2 (62 – 100)	62.5 (50 – 87)	0.2089	75 (50 – 87.5)	81 (62.5 – 100)	0.3188
Salud Mental (CSM)	48 (35 – 54)	45 (33 – 50)	0.1408	47 (35 – 54)	49 (28 –52)	0.9100
Salud Física (CSF)	50 (44 – 53)	49 (42 – 54)	0.5833	42 (34 – 53)	50 (48 – 56)	<b>0.0237*</b>
Edad (años)	46.5 ± 13.5	45 ± 13	0.4958	46 ± 15	49 ± 14	0.6604
Prolactina basal	463 (239 – 1541)	800 (252 – 1679)	0.6602	5456 (2270 – 9687)	5363 (1647 – 9020)	0.7774
Prolactina actual	99 (45 – 186)	8 (3 – 13)	<b>0.00001</b>	209 (84 – 897)	11 (7 – 18)	<b>0.00001*</b>
Volumen tumoral	2759 (505 – 8151)	2461 (811 – 5274)	0.8275	30737 (19805–74900)	22903 (9561–49294)	0.1415
Tiempo de tratamiento	6.1 (2.5 – 11)	5 (3 – 10)	0.6984	4.5 (1.2 – 10.5)	7 (4 – 11)	0.2424
Dosis máxima (CBG)	1 (1 – 2)	1 (1 – 1.5)	0.3676	2.5 (1.5 – 4)	2 (1.5 – 2.75)	0.1468

\*Significancia lograda para una prueba de diferencia de medianas de Mann-Whitney para muestras independientes, excepto para la Edad donde se aplicó la prueba de diferencia de medias T de Student

Al analizar las variables clínicas de los pacientes con Adenomas Gigantes se evidenció que este grupo tenía mayores concentraciones de prolactina al diagnóstico y mayor volumen tumoral inicial, hecho que como sabemos se asocian a peores condiciones clínica basales como son aquellas asociadas al efecto de masa y que al mejorar con el control de la enfermedad repercuten de forma positiva en la percepción de calidad de vida de estos pacientes apoyado nuestra hipótesis (tabla 10).

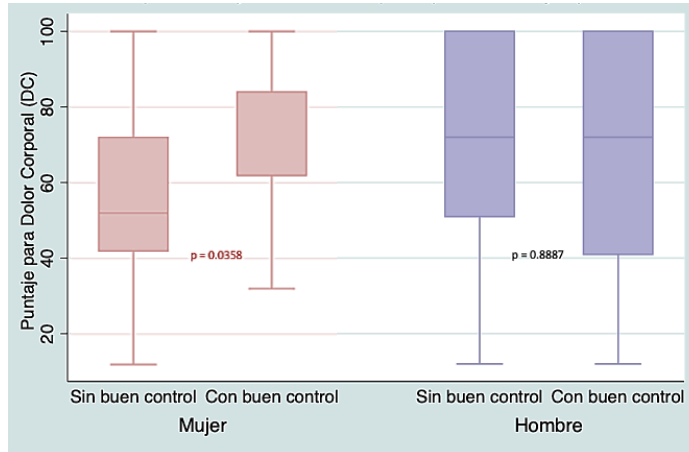
**Tabla 10. Componentes del cuestionario SF36 y por tipo Macroadenoma y Adenoma Gigante**

Tipo de evaluación	Global n=110 (100%)	Macroadenoma n=78 (71%)	Adenoma Gigante n=32 (29%)	Significancia*
Edad (años)	46 ± 13	46 ± 14	48 ± 14	0.6280
Prolactina basal	1028 (304 – 3101)	950 (427 – 1877)	5456 (2175 – 9116)	<b>0.00001*</b>
Prolactina actual	33 (9 – 113)	33 (8 – 109)	51 (11 – 209)	0.2761
Volumen tumoral	4656 (1097 – 15483)	3715 (1498 – 9266)	25225 (18438 – 53881)	<b>0.00001*</b>
Tiempo de tratamiento (CBG)	6 (3 – 11)	6.5 (2.2 – 11)	5 (2.5 – 10)	0.6636
Dosis máxima de CBG	1.5 (1 – 2.5)	1.5 (1 – 2)	2 (1.5 – 3)	<b>0.0047*</b>

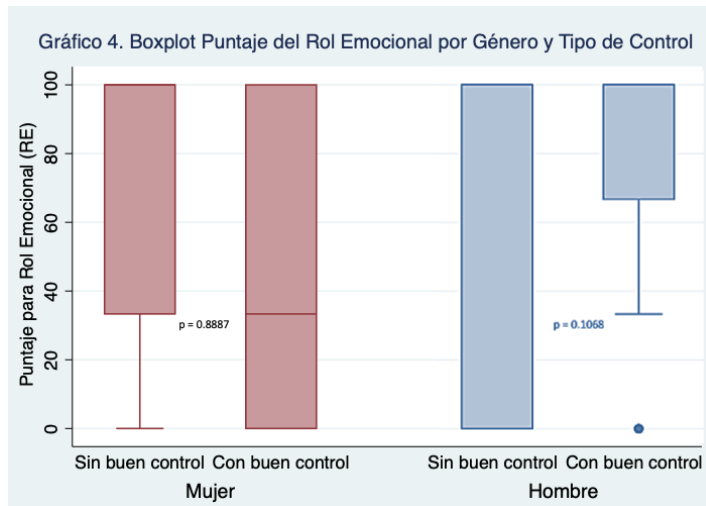
\*Significancia lograda para una prueba de diferencia de medianas de Mann-Whitney para muestras independientes.

En el análisis de subgrupos sobre nuestra variable de interés y su asociación con posibles variables confusoras encontramos puntajes mayores en el área de Dolor Físico para las mujeres que tienen un buen control 52 (42 – 72) comparado con las que no tienen un adecuado control 62 (62 – 84) [ $p= 0.0358$ ], a diferencia de los hombres (Gráfico 3)

Gráfico 3. Bloxplot de puntaje de Dolor Corporal por Género y tipo de control



En cambio, para los hombres el puntaje para Rol Emocional fue mayor para los hombres que tienen un buen control 100 (67 – 100) comparado con los que no tienen un adecuado control 100 (0 – 100) con una significancia marginal [ $p= 0.1068$ ], sin encontrarse diferencia para las mujeres.



Para el resto de variables confusoras, tales como comorbilidades, no encontramos diferencias entre los componentes del cuestionario SF36 realizando el análisis por sub-grupos.

## DISCUSIÓN.

Es bien conocido que tener diagnóstico de prolactinoma por sí mismo puede implicar limitaciones físicas y psicológicas (déficit visual, cefalea y disminución de la libido) que no son completamente reversibles con el tratamiento y que representan una disminución de la calidad de vida. Además de estos cambios que genera la enfermedad, existe una afección asociada al tratamiento de la misma, ya que conlleva un seguimiento prolongado y eventualmente la administración crónica de fármacos para el control de la patología misma o para la sustitución de las deficiencias hormonales secundarias.

En el presente estudio, se evaluaron un total de 130 pacientes con diagnóstico de Prolactinoma que se encuentran en seguimiento en nuestra unidad hospitalaria, observando un predominio de hombres respecto a las mujeres (55% Vs 45%), con una presentación variable del volumen tumoral inicial, predominando en la mayoría dimensiones compatibles con macroadenomas, de los cuales un tercio corresponden a adenomas gigantes (>4 cm); características que representan mayor repercusión clínica inicial por el efecto de masa que podrían condicionar y repercuten directamente en la calidad de vida. En la mayoría de ellos se indicó tratamiento farmacológico con cabergolina como manejo primario, acorde a lo se recomendado en la literatura, mientras que una proporción pequeña requirió tratamiento quirúrgico debido principalmente a respuesta insuficiente al tratamiento farmacológico.

Es importante resaltar que las características de nuestra población difieren de las habitualmente reportadas en la literatura de series de pacientes con prolactinoma, ya que la mayoría son macroprolactinomas, muchos de ellos gigantes y la mayoría son hombres. Es evidente el sesgo de referencia que tienen los pacientes en nuestro centro de atención, que como centro de referencia de enfermedades neuroendocrinas complejas recibe pacientes con tumores más grandes o microprolactinomas resistentes al tratamiento habitual. Este estudio tiene relevancia debido a las diferencias antes descritas, así como por ser uno de los pocos estudios que evalúan calidad de vida en pacientes con prolactinoma que conllevan la administración crónica de medicamentos para control de la enfermedad o sustitución hormonal y/o que requieren un largo seguimiento.

Un estudio realizado en población del norte de Europa para evaluar la calidad de vida en pacientes con microprolactinomas fue realizado por Kars M y colaboradores en el Centro Medico de los Países Bajos de la Universidad de Leiden, en el cual evaluaron la calidad de vida mediante la aplicación del cuestionario SF36 con una muestra de 55 pacientes, encontrando una menor calidad de vida en 3 de las 8 áreas evaluadas por SF-36 (función física, rol físico y rol emocional), sin mostrar relación con las concentraciones de prolactina y por ende sin relacionarse con el control de la enfermedad (52). Lo cual concuerda con los hallazgos encontrados en nuestro estudio donde a pesar de tener puntajes bajos en todas las áreas evaluadas por el cuestionario SF-36 al comparar con los puntajes en población mexicana del estudio realizado por Duran-Arenas y colaboradores, no se mostró una diferencia significativa respecto a estos puntajes, su relación con el control de la enfermedad y por ende de las concentraciones de prolactina (62).

El impacto de la enfermedad y su tratamiento en la calidad de vida fue evaluado en un estudio en población brasileña realizado en 50 mujeres con microprolactinoma con puntajes más bajos en todas las categorías de CV comparado con los controles sanos, y al categorizar a los pacientes por concentración de prolactina, variable que forma parte del control, encontraron puntajes más altos en todas las áreas de calidad de vida en los pacientes con normalización de la prolactina. Hecho que fue corroborado en nuestro estudio únicamente en el subgrupo de adenomas gigantes y adecuado control en los que encontramos mejores puntajes en función física y rol social en los pacientes controlados en comparación con los no controlados. Hecho que se relacionó con las condiciones basales de este subgrupo de pacientes al tener concentraciones de prolactina iniciales mayores y tumores significativamente más grandes con las repercusiones clínicas implicadas en los que una reducción del volumen tumoral del 50% podría implicar mejorías en posibles alteraciones visuales que comprometerían estas dos áreas de la calidad de vida y por ende su corrección implicaría mejoría en la percepción de la calidad de vida en estos pacientes. Otro factor que mostró significancia en las características basales de esta población fue la dosis de cabergolina, hecho que como sabemos puede repercutir en la calidad de vida de los pacientes tanto por el requerimiento de una terapia prolongada como los posibles efectos adversos asociados.

En contraste con lo reportado previamente en el subgrupo de microprolactinomas con adecuado control encontramos peores puntajes en las áreas función física y rol físico respecto al grupo con buen control; esto está probablemente relacionado al reducido número de población evaluada y a las características de la misma ya que se encontró mayor prevalencia de comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión arterial en este subgrupo de pacientes siendo una variable confusora significativa para nuestro estudio.

En la mayoría de los estudios publicados donde se refiere la disminución en la calidad de vida en los pacientes con Prolactinomas han utilizado el cuestionario SF36, ya que no existe un cuestionario específico para esta patología. El cuestionario SF-36, es un cuestionario no específico que puede ser utilizado para evaluar la calidad de vida en pacientes con diversas patologías, y que además ha sido adaptado a las idiosincrasias de la población mexicana; por este motivo este cuestionario fue utilizado en este estudio.

Este cuestionario explora los componentes físico, mental y social, evaluando distintas áreas (funciones físicas, rol funciones físicas, rol emocional, rol de función social, dolor corporal, vitalidad y salud mental) pero tiene la limitación de no evaluar áreas potencialmente afectadas por esta patología y relevantes en función del impacto generado en la percepción de calidad de vida cómo puede ser la disfunción sexual, hecho frecuentemente reportado en nuestros pacientes. Por lo que se requieren herramientas específicas que tomen en cuenta estos aspectos que potencialmente influyen en la calidad de vida de los pacientes evaluados o complementar este instrumento con una evaluación específica del área sexual.

Cabe mencionar que este estudio tiene algunas limitaciones metodológicas y propias a la muestra: se trata de un estudio transversal comparativo, que no permite evaluar cambios en el tiempo en la misma población; en nuestro medio los pacientes pueden no recibir una adecuada atención médica preventiva y por lo tanto los pacientes con prolactinomas son detectados con tumores más voluminosos, que generan síntomas por efecto de masa que suelen ser más graves y frecuentes; el retraso en la atención médica puede disminuir la posibilidad de recuperación de visión por atrofia óptica, lo cual puede definitivamente provoca una peor calidad de vida; la población estudiada es diferente a la reportada en la literatura y los resultados de este estudio constituyen un

primer acercamiento al estado de la CVS en nuestros pacientes con prolactinoma, por lo que será indispensable que en un futuro cercano se realicen estudios que logren identificar características que puedan predecir cuales son los factores que condicionan una peor calidad de vida en estos pacientes, identificar los factores asociados a ello y finalmente intervenir en estas características de forma temprana para que el tratamiento de los prolactinomas resulte efectivamente en una mejoría de la calidad de vida percibida por el paciente.

## **CONCLUSIONES**

En nuestro estudio, se puede observar que los pacientes con diagnóstico de Prolactinoma en general presentan una menor calidad de vida en comparación con la población general, el hecho de lograr control de la enfermedad en términos de normalización de la prolactina y reducción de por lo menos el 50% del tamaño tumoral, no parece provocar una mejoría del resultado de la calidad de vida evaluado por el instrumento SF36. Sin embargo, en un subgrupo de la población estudiada que al momento del diagnóstico tuvo concentraciones de prolactina mucho mayores y efectos clínicos de masa tumoral más marcados (prolactinomas gigantes), se logró identificar una mejoría significativa en los rubros de rol físico, función física y salud física a favor de los pacientes que lograron buen control. Esta observación puede ser motivada porque estos pacientes tuvieron un registro de calidad de vida más alterado que el resto de la población y probablemente, una mejora, por marginal que esta sea, puede ser percibida por el paciente como significativa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinhorsdottir V, Sigurdsson G, Thorsson AV, Carroll PV, Korbonits M, Benediktsson R. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173: 655–664.
2. Glezer A, Bronstein M. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44:71–78.
3. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci*. 2015; 22: 1562–1567.
4. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019: 2-8.
5. Iglesias P, Bernal C, Villabona C, Castro JC, Arrieta F, Díez JJ. Prolactinomas in men: a multicentre and retrospective analysis of treatment outcome. *Clin Endocrinol*. 2012; 77: 281–287.
6. Iglesias P, Díez JJ. Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. *Q J Med*. 2013; 106: 495-504.
7. Espinosa E, Sosa E, Mendoza V, Ramírez C, Melgar V, Mercado M. Giant Prolactinomas: Are they really different from ordinary macroprolactinomas? *Endocrine*. 2016; 52: 652-659.
8. Moore TJ, Glenmullen J, Mattison DR. Reports of Pathological Gambling, Hypersexuality, and Compulsive Shopping Associated With Dopamine Receptor Agonist Drugs. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 1930–1933.
9. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devoix B, Falchetti A, Mannelli M, Pacini F, Ponderm BAJ, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA, Marx SJ. Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 5658–5671.
10. Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, Bernier M, Gaillard S, Parker F, Young J, Guiochon-mantel A, Chanson P. Germline AIP Mutations in Apparently Sporadic Pituitary Adenomas: Prevalence in a Prospective Single-Center Cohort of 443 Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:663–70.
11. Burgess JR, Shepherd JJ, Parameswaran V, Hoffman I, Greenaway TM. Spectrum of Pituitary Disease in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN 1): Clinical, Biochemical, and Radiological Features of Pituitary Disease in a Large MEN1 Kindred. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 2642-2646.
12. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA ) and the Pituitary Adenoma Predisposition due to Mutations in the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein(AIP) Gene. *Endocr Rev*. 2013; 34: 239–277.
13. Melgar V, Espinosa E, Sosa E, Rangel MJ, Cuenca D, Ramírez C, Mercado M. Diagnóstico y tratamiento actual de la hiperprolactinemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016; 54: 110-121.
14. Chiloiro S, Giampietro A, Bianchi A, De Marinis L. Prolactinoma and Bone. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2018; 3: 21-24.
15. Schlechte J, El-khoury G, Kathol M, Walkner L. Forearm and Vertebral Bone Mineral in Treated and Untreated Hyperprolactinemic Amenorrhoea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 64: 1021-1026.
16. Burlacu MC, Maiter D, Duprez T, Delgrange E. T2-weighted magnetic resonance imaging characterization of prolactinomas and association with their response to dopamine agonists. *Endocrine*. 2018; 63: 323-331.

17. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JAH. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 273–288.
18. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. *J Clin Neurosci.* 2015; 22: 1568–1574.
19. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7, 267–278.
20. Verhelst J, Abs R, Maiter D, Van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P, Mahler C, Stevenaert A, Verlooy J, Raftopoulos C, Beckers A. Cabergoline in the Treatment of Hyperprolactinemia: A Study in 455 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 2518-2522.
21. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:5256–5261
22. Vroonen L, Petrossians P, Tamagno G, Beckers A. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:651–662.
23. Molitch ME. The Cabergoline-Resistant Prolactinoma Patient: New Challenges. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 4643–4645.
24. Buchfelder M, Zhao Y, Sven-Martin S. Surgery for Prolactinomas to date. *Neuroendocrinology.* 2019.
25. Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch R, Buchfelder M, Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 158: 11-18.
26. Amar AP, Couldwell WT, Chen JCT, Weiss MH. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2002; 97: 307-314.
27. Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH, Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary.* 2011; 14: 222–230.
28. Won K, Clelland C, Yang I, Pouratian N. Comprehensive review of stereotactic radiosurgery for medically and surgically refractory pituitary adenomas. *Surg Neurol Int.* 2012; 3: 79-89.
29. Sosa-Eroza E, Espinosa E, Ramírez-Rentería C, Mendoza V, Arreola R, Mercado M. Treatment of multiresistant prolactinomas with a combination of cabergoline and octreotide LAR. *Endocrine.* 2018; 61: 343–348.
30. Velarde-Jurado E, Avila-Figueroa C. Consideraciones metodológicas para evaluar la calidad de vida. *Salud Publica Mex.* 2002; 44: 448-463.
31. Urzúa A, Caqueo-Urizar A. Calidad de vida: Una revisión teórica del concepto Quality of life: A theoretical review. *Ter Psicol.* 2012; 30: 61-71.
32. Bullinger M, Quitmann J. Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014; 16: 137–145.
33. Bhattacharya S, Vogel A, Hansen MH, Waldorff FB, Waldemar G. Generic and Disease-Specific Measures of Quality of Life in Patients with Mild Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 30: 327-333.
34. Gill TM, Feinstein AR. A Critical Appraisal of the Quality of Quality-of-Life Measurements. *JAMA Intern Med.* 1994; 272: 619-626.



35. Webb SM, Martínez-momblán MA, Resmini E, Valassi E, Santos A. Quality of life in patients with pituitary tumors. *Curr Opin Endocr Metab Res.*2018; 1: 67-73.
36. Andela CD, Scharloo M, Pereira AM, Kaptein A, Biermasz NR. Quality of life ( QoL ) impairments in patients with a pituitary adenoma : a systematic review of QoL studies. *Pituitary.* 2015; 18: 752-776.
37. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey ( SF-36 ): I . Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care.* 1992; 30: 473–483.
38. Tarlov AR, Ware JE, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study. An Application of Methods for Monitoring results of medical care. *JAMA Intern. Med.* 1989; 262: 925-30.
39. González B, Vargas G, Espinosa E, Mendoza-Zubieta V, Ferreira-Hermosillo A, Zaráte A, Rodríguez A, Mercado M. Health-Related Quality of Life in Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas Undergoing Postoperative Radiation Therapy: A Case-Control Study. *Endocr Pract.* 2016; 22: 540–545.
40. Vilagut G, Valderasa JM, Ferrera M, Garina O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España : componentes físico y mental. *Med Clin.* 2008; 130: 726–735.
41. Suzukamo Y, Fukuhara S, Green J, Kosinski M, Gandek B, Ware JE. Validation testing of a three-component model of Short Form-36 scores. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64: 301–108.
42. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, Santed R, Valderas JM, Ribera A, Domingo-Salvany A, Alonso J. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005; 19: 135-150.
43. Crespo I, Valassi E, Santos A, Webb SM. Health-Related Quality of Life in Pituitary Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015; 44: 161–170.
44. Crespo I, Santos A, Resmini E, Valassi E, Martínez-momblán MA, Webb SM. Improving Quality of Life in Patients with Pituitary Tumours. *Eur. Endocrinol.* 2013; 9: 32-36.
45. Crespo I, Valassi E, Webb SM. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2017; 20: 185-188.
46. Webb SM, Santos A, Resmini E, Martínez-Momblán MA, Martel L, Valassi E. Quality of Life in Cushing's disease: A long term issue? *Ann Endocrinol.* 2018; 79: 132-137.
47. Johnson MD, Woodburn CJ & Vance ML. Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary.* 2003; 6: 81–87.
48. De Oliveira Naliato EC, Dutra Violante AH, Caldas D, Lamounier Filho A, Rezende Loureiro C, Fontes R, Schrank Y, Gomes de Souza R, Vaisman M, Guerra E, Sebastian A, Colao A. Quality of life in women with microprolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary.* 2008; 11: 247–254.
49. Athanasoulia AP, Ising M, Pfister H, Mantzoros CS, Stalla GK, Sievers C. Distinct Dopaminergic Personality Patterns in Patients with Prolactinomas : A Comparison with Nonfunctioning Pituitary Adenoma Patients and Age- and Gender-Matched Controls. *Neuroendocrinology.* 2012; 96: 204–211.
50. Van Der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR, Roelfsema F, Dekkers OM, Corssmit EP, Van Aken MO, Havekes B, Pereira AM, Pijl H, Smit JW, Romijn JA. Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. *Clin Endocrinol.* 2008; 69: 775-84.
51. Ciccarelli A, Guerra E, De Rosa M, Milone F, Zarrilli S, Lombardi G. PRL Secreting Adenomas in Male Patients. *Pituitary.* 2005; 8: 39–42.

52. Kars M, Van Der Klaauw AA, Onstein CS, Pereira AM, Romijn JA. Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157: 133-9.
53. Dogansen SC, Cikrikcili U, Oruk G, Kutbay NO, Tanrikulu S, Hekimsoy S, Hadzalic A, Gorar S, Omma T, Mert M, Akbaba G, Yalin GY, Byram F, Ozkan M, Yarman S. Dopamine Agonist-Induced Impulse Control Disorders in Patients With Prolactinoma: A Cross-Sectional Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019.
54. Dutta P, Rai A, Jain N, Dutta A, Dhandpani SS, Grover S, Das Radotra B. Impulse Control Disorder in a Patient with Invasive Prolactinoma on Dopamine. *J Endocrinol Disord.* 2019; 3: 4–6.
55. Falhammar H, Yarker JY. Pathological gambling and hypersexuality in cabergoline-treated prolactinoma. *Med J Aust.* 2009; 19: 97.
56. Davie M. Pathological gambling associated with cabergoline therapy in a patient with a pituitary prolactinoma. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007; 19: 473–474.
57. Weintraub D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: prevalence and possible risk factors. *Park Relat Disord.* 2009; 15:110-113.
58. Hurtado Amador R, Ayala AR, Hernández Marín I. The impact of prolactinoma in human reproduction. *Ginecol Obstet Mex.* 2004; 72: 3-9.
59. Millán-Guerrero RO, Núñez-Orozco L, Escobar-Izquierdo A, Isais-Millán S, Ramírez-Gutiérrez R. Tratamiento de prolactinomas con bromocriptina. Seguimiento a largo plazo. *Rev Mex Neuroci.* 2006; 7: 581-585.
60. Velázquez-Chávez FJ, Tapia-González MA, González-Bárcena D. Utilidad de la cabergolina en pacientes portadores de prolactinoma resistentes o intolerantes a bromocriptina. *Cir Ciruj.* 2009; 77: 173-177.
61. Márquez-López JA, Mendoza-Zubieta V, Ramírez-Rentería C, Mercado M. Características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los prolactinomas resistentes a cabergolina en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. *Rev Endocrinol Nutr.* 2011; 19: 69–73.
62. Loyo-Varela M, Herrada-Pineda T, Revilla-Pacheco F, Manrique-Guzman S. Pituitary Tumor Surgery: Review of 3004 Cases. *World Neurosurg.* 2013; 79: 331-336.
63. Durán-Arenas L, Gallegos-Carrillo K, Salinas-Escudero G, Martínez-Salgado H. Hacia una base normativa mexicana en la medición de calidad de vida relacionada con la salud, mediante el Formato Corto 36. *Salud Pública de Méx,* 2004; 46: 306-315.

## 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**

**TÍTULO DEL PROYECTO:** **EVALUACION DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES DE LA CLÍNICA DE PROLACTINOMAS DEL HECMNSXXI.**

LUGAR Y FECHA: Ciudad de México. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_

NUMERO DE REGISTRO: \_\_\_\_\_

Usted está siendo invitado a participar en este estudio porque tiene diagnóstico de una tumoración hipofisaria llamada prolactinoma. Debe leer esta forma antes de aceptar participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

#### **JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO**

En la clínica de Prolactinomas de este hospital atendemos una gran cantidad de pacientes con prolactinomas (tumores de la glándula hipófisis que producen excesivamente una hormona llamada prolactina), a los cuales les damos seguimiento con estudios (de sangre y radiológicos) y valoramos sus síntomas. Existen diferentes cuestionarios, donde se realizan preguntas sencillas que nos ayudan a evaluar diversas áreas como la clínica, la situación social y la situación psicológica, de esta manera se puede valorar el efecto que produce el tratamiento sobre una situación en especial.

En nuestra población Mexicana, no se han realizado estudios donde se apliquen estos cuestionarios, de tal manera que no se conocen los efectos de nuestros tratamientos sobre la calidad de vida de los pacientes que atendemos en nuestra clínica. Debido a que existe una amplia variedad de prolactinomas tanto en su tamaño, como en su presentación clínica y las repercusiones que causan a la salud de las personas, queremos investigar si la percepción de la calidad de vida evaluada con el cuestionario es diferente entre los pacientes que tienen un buen control y entre los que no.

Por lo que en este estudio se aplicara un cuestionario con preguntas que valoran situaciones de su vida diaria, relacionadas a calidad de vida, así como se revisará su expediente para recabar información sobre su tratamiento previo y actual, así como estudios de laboratorio. El análisis de estos datos podrá generar información importante para la toma de decisiones sobre el tratamiento de nuestros pacientes.

#### **PROCEDIMIENTO**

Si usted acepta participar, como se comentó previamente se le proporcionará un cuestionario orientado a diversas áreas de su vida diaria, así como se recabará de su expediente los datos previamente señalados. Con estos datos se podrá generar una base de datos donde se analizarán sus datos y del resto de los participantes para posteriormente compararlos, lo que nos dará la oportunidad de obtener información importante sobre su situación clínica, social y psicológica, y asociarla al tratamiento, así como la situación actual de su enfermedad.

#### **POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS**

No representa algún riesgo para su salud, ya que se realizará solamente un simple cuestionario y la revisión de su expediente, sin necesidad de tomar muestras de laboratorio agregadas a las que usted ya recibió.

#### **POSIBLES BENEFICIOS**

Al participar en este estudio usted tendrá podrá tener un conocimiento de su evolución y nos permitirá conocer algunas características que nos permitan establecer como es la calidad de vida de los pacientes con prolactinomas. 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 la misma enfermedad. 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 tiene la garantía de recibir respuesta a cualquier duda y de poder retirar su consentimiento y abandonar el estudio sin que esto afecte la atención médica que usted recibe en el IMSS

**PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD**

La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial. Todos los datos que lo puedan identificar se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.

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

**Investigador Responsable:**

Ernesto Sosa Eroza, matrícula 11149574, Tel: 56276900 Ext 21551.  
Endocrinólogo, Maestro en Ciencias. Hospital de Especialidades CMN SXXI,  
Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP  
06700. Correo electrónico: esosae@yahoo.com

**Colaboradores:**

Dra. Irene Irisson Mora, matrícula 98169640, Médico Residente de  
Endocrinología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correo  
electrónico: irene\_irisson@hotmail.com, Teléfono: 56276900 extensión  
21551.

Se me ha dado tiempo para leer este consentimiento informado en presencia de testigos y me han aclarado las dudas que tenía. Una vez comprendido lo anterior declaro que:

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autorizo que se realice el estudio.

Si autorizo que se realice el estudio.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien solicita  
el consentimiento informado

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección y parentesco de Testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección y parentesco de Testigo

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: [comiteeticainv.imss@gmail.com](mailto:comiteeticainv.imss@gmail.com)

# CUESTIONARIO DE SALUD SF-36

## VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (junio de 1999)

### **INSTRUCCIONES:**

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

Copyright 1995 Medical Outcomes Trust All rights reserved.  
(Versión 1.4, Junio 1.999)

Correspondencia:

Dr. Jordi Alonso

Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios I.M.I.M.

Doctor Aiguader, 80

E- 08003 Barcelona, España Tel. + 34 3 221 10 09

Fax. + 34 3 221 32 37

E-mail: pbarbas@imim.es 52

### MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

En general, usted diría que su salud es:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1  Sí, me limita mucho

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

Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)? 1  Sí, me limita mucho

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

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

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

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

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

- 1  Sí  
2  No

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

- 1  Sí  
2  No

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

- 1  Sí  
2  No

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

- 1  Sí  
2  No

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

- 1  Sí  
2  No

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

- 1  Sí  
2  No

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

- 1  Sí  
2  No

Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- 1  Nada

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo? 1  Siempre

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



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

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

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste? 1  Siempre

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

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

Estoy tan sano como cualquiera.

- 1  Totalmente cierta

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

Creo que mi salud va a empeorar.

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

Mi salud es excelente.

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