



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

EFFECTIVIDAD DE LA RADIOTERAPIA FRACCIONADA EN PACIENTES CON
MACROADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES

TESIS QUE PRESENTA:

DR RICARDO RAMÍREZ HERNÁNDEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

TUTORES:
MC GUADALUPE VARGAS ORTEGA
MC BALDOMERO JOSÉ GREGORIO GONZÁLEZ VIRLA

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2019



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.

EFFECTIVIDAD DE LA RADIOTERAPIA FRACCIONADA EN PACIENTES CON
MACROADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES

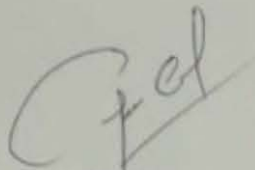
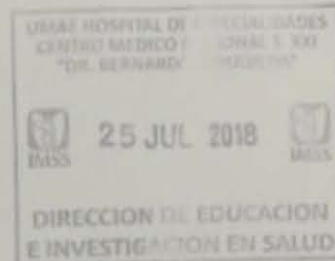


DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

JUAN CARLOS ANDA GARAY

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

GUADALUPE VARGAS ORTEGA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3601 con número de registro 17 CI 09 015 034 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI

FECHA Viernes, 04 de mayo de 2018.

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
PRESENTE

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

EFFECTIVIDAD DE LA RADIOTERAPIA FRACCIONADA EN PACIENTES CON MACROADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES

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

No. de Registro
R-2018-3601-043

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS.

A mis padres Marcelino Ramírez Monroy y Rosa María Hernández Martínez por todo su apoyo incondicional, sus valores, consejos y ser parte principal de los logros durante toda mi vida.

A mi compañera Ivon Villeda Azpeitia por ser parte del motivo principal para seguir adelante con este camino, por estar conmigo en los momentos más difíciles a lo largo de estos 4 años de residencia y por su apoyo incondicional.

A mis asesores de tesis por su apoyo y por su amabilidad al brindarme la ayuda necesaria para realizar este proyecto.

A mis profesores y médicos adscritos del Hospital de Especialidades CMN SXXI por sus enseñanzas y apoyo.

HOJA DE DATOS.

ALUMNO:

Dr. Ricardo Ramírez Hernández

R4 de Medicina Interna

Matricula: 98388377

Matrícula UNAM: 515216563

Correo: ricardo89ramirez@hotmail.com teléfono: 5566752661

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

MC Guadalupe Vargas Ortega.

Matrícula 99379784

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción, SNI nivel I.

Adscrita al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo: gvargas_ortega@hotmail.com

Teléfono: 56276900 ext. 21551

INVESTIGADOR ASOCIADO:

MC Baldomero José Gregorio González Virla.

Matrícula 99375194

Endocrinólogo, Biólogo de la Reproducción, SNI nivel I.

Adscrito al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correo: baldogonzal@hotmail.com

Teléfono: 56276900 ext. 21551

ÍNDICE

Resumen	7
Marco teórico	10
Pregunta de investigación	24
Planteamiento del problema	24
Justificación	24
Objetivos	25
Material y métodos	26
Criterios de selección	26
Variables de interés	27
Análisis estadístico	31
Recursos para el estudio	31
Descripción del estudio	32
Resultados	34
Discusión	43
Conclusión	44
Bibliografía	45
Anexos	50

RESUMEN

Introducción: Los adenomas de hipófisis son tumores benignos que representan aproximadamente del 15 al 20% del total de las neoplasias intracraneales, dentro de estos aproximadamente del 15 al 54% está representado por adenomas de hipófisis no funcionales. El tratamiento de elección para los macroadenomas no funcionales de hipófisis (MANFH) es la cirugía transesfenoidal, sin embargo la radioterapia (RT) juega un papel primordial en el tratamiento coadyuvante. La RT puede lograr el control en el 93% de los pacientes a 10 años de seguimiento y previene la progresión tumoral en el 75-90% de los pacientes a los 20 años. En el presente estudio se evaluará la evolución del remanente tumoral radiado a través de resonancias magnéticas de hipófisis comparativas que nos permitan establecer la reducción tumoral a través del tiempo.

Objetivo: Comparar el volumen tumoral antes de la RTF y durante la última visita de seguimiento en pacientes con macroadenomas no funcionales de hipófisis así como registrar la presencia de efectos asociados a la RTF como la neuritis óptica, tumores secundarios como meningioma y la presencia de enfermedad vascular cerebral.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal analítico de los pacientes con diagnóstico de MAHNF enviados a radioterapia fraccionada antes de su envío a RT y en la última visita a la clínica de MAHNF donde se compararon los volúmenes tumorales para observar si presentó reducción del volumen a través del tiempo.

Análisis estadístico: Se realizó la descripción de las variables de acuerdo a su distribución. Para establecer normalidad se usó prueba de Shapiro-Wilks. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se describieron con media \pm DE, las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se describieron con mediana y rangos intercuartílicos. Para la descripción de variables cualitativas se utilizaron proporciones. La comparación de variables cuantitativas se realizó con T pareada o Wilcoxon sum Rank test según aplique. Para la comparación de proporciones se utilizó chi² o exacta de Fisher acorde a tablas.

Resultados: Se incluyeron a 87 pacientes. La edad al momento del estudio tuvo una mediana de 59 años (RIC, 50-68). El porcentaje de aplicación de radioterapia fue de 57.47% para hombres (n=50) y 42.53% para mujeres (n= 37). El tiempo de seguimiento posterior a la aplicación de la radioterapia fue una mediana de 7 años (RIC, 2-11) años. El 3.45% (n=3) de los pacientes fueron diagnosticados como incidentaloma. Las manifestaciones más frecuentes al momento del diagnóstico fueron déficit campimétrico en el 93.10% (n=81), 73.56% (n=64) curso con cefalea y el 57.47% (n=50) se presentó con invasión a estructuras adyacentes. El 93.10% (n=81) fue sometido a resección transesfenoidal y el 6.90% (n=6) fueron sometidos a resección transcraneal. El tiempo en años entre la primera cirugía y el inicio de la radioterapia tuvo una mediana de 3 años (RIC, 1-6). El 34.12% de los pacientes recibieron 25 sesiones de radioterapia, 28.24% recibió 28 sesiones, 14.12% recibió 27 sesiones, 10.59% recibió 30 sesiones, 5.88% recibió 26 sesiones, 2.35% recibió 24 sesiones, 1.18% de los pacientes recibieron 15, 20, 32 y 35 sesiones de radioterapia. La dosis de radiación aplicada en Grays tuvo una mediana de 50 Gy

(RIC, 50-54). En cuanto a las complicaciones posteriores a la radioterapia se encontró que el 2.33% de los pacientes desarrollo EVC a los 3 años de seguimiento, 1.16% presento EVC a los 10 años, el 2.33% presento daño a nervio óptico a 3 años de seguimiento y 1.16% a los 5 años. Ningún paciente presento tumor del SNC en el seguimiento. 86.05% de los pacientes se encuentra estable con su enfermedad, 5.81% presento progresión de la enfermedad, 5.81% presento curación de la enfermedad y 2.33% presento recurrencia de la enfermedad. El volumen tumoral previo a radioterapia fue de 2638 mm³ (RIC, 1203-6335), disminuyendo al primer año posterior a la radioterapia a una mediana de 1696 mm³ (RIC, 552-3329, p=<0.05), al tercer año a una mediana de 1513 mm³ (RIC, 628-2882, p=<0.05), al quinto año a una mediana de 1383 mm³ (RIC, 474-2861, p=0.0001), a los 10 años a una mediana de 980 mm³ (RIC, 335-1769, p=0.0001) y a los 15 años a una mediana de 628 mm³ (RIC, 90-1413, p=0.6547).

Conclusión: en nuestro estudio confirmamos la efectividad de la radioterapia en la reducción del volumen tumoral, así como su efecto en la estabilización de la enfermedad; y así como se ha demostrado en estudios anteriores se sigue demostrando el que el beneficio de la terapia es mayor que el riesgo de complicaciones, por lo cual podemos concluir que en nuestra población es seguro continuar ofreciendo la radioterapia fraccionada como modalidad de tratamiento para los pacientes con macroadenoma no funcional de hipófisis.

MARCO TEÓRICO.

Los adenomas de hipófisis son tumores benignos que representan aproximadamente del 15 al 20% de las neoplasias intracraneales. Aunque se consideran tumores benignos, algunos de ellos son difíciles de tratar debido a su tendencia a recurrir a pesar del tratamiento estandarizado. Pueden presentarse con disfunción hipofisaria, déficits neurológicos (especialmente disfunción visual) y/o invasión del compartimiento parasellar o los senos esfenoidales. El diagnóstico precoz de los tumores hipofisarios es aconsejable y su clasificación adecuada es de suma importancia para el tratamiento y el pronóstico¹.

Clasificación y prevalencia.

Su clasificación se basa en el tamaño, la invasión a las estructuras adyacentes, la actividad bioquímica, las manifestaciones clínicas, las características morfológicas, la respuesta al tratamiento y la recurrencia. En estudios morfológicos y patológicos, se clasificaron inicialmente en base a sus características con la tinción de hematoxilina-eosina como adenomas acidófilos, basófilos, **anfófilos** y cromófobos. La investigación inmunohistoquímica logró un gran avance en la identificación de la producción de hormonas por parte de las células tumorales. La microscopía electrónica, junto con los métodos moleculares y genéticos agregó más información al definir el tipo de célula del tumor y su ultraestructura¹.

La prevalencia de adenomas hipofisarios varía de 1 en 865 adultos a 1 en 2688 adultos. Aproximadamente de estos 50% son microadenomas (<10 mm), el resto son macroadenomas (10 mm) y adenomas gigantes (40 mm). Los prolactinomas

representan del 32% al 66% de los adenomas, los tumores secretores de hormona del crecimiento representan entre 8% y 16% de los adenomas, los tumores que secretan hormona adrenocorticotrópica (ACTH) representan el 2% al 6% de los adenomas, el hipertiroidismo debido a los tumores que secretan hormona estimulante de la tiroides representa el 1% de los tumores², los adenomas que secretan hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante son raros⁴, y finalmente los adenomas clínicamente no funcionales representan del 15% al 54% de los adenomas².

Manifestaciones clínicas.

La secreción inadecuada de hormona pituitaria y los déficits del campo visual son las características de presentación más frecuentes de los adenomas hipofisarios³. Las formas de presentación se pueden agrupar en tres grupos: síndromes de hipersecreción o deficiencia hormonal; manifestaciones neurológicas por efecto de masa de la glándula en expansión cursando con cefalea o defectos visuales; o un hallazgo incidental en estudios de imagen realizado por un problema no relacionado⁴.

- Adenomas productores de prolactina: se pueden observar alteraciones en la función menstrual, pérdida de la libido, galactorrea, desarrollo puberal tardío e hipogonadismo⁵.
- Adenomas secretores de hormona del crecimiento: las manifestaciones varían desde signos sutiles de crecimiento acral, crecimiento de partes blandas, artralgias, prognatismo, hiperglucemia en ayuno, protuberancia de

hueso frontal, diabetes mellitus, hipertensión e insuficiencia respiratoria o cardíaca⁶.

- Tumores que secretan hormona adrenocorticotrópica: se asocian con obesidad, hipertensión, diabetes, disminución de densidad ósea y otras morbilidades²⁻⁷.
- Adenomas hipofisarios no funcionales: una gran cantidad de estos tumores son microadenomas y generalmente no tienen relevancia clínica. Los tumores que requieren tratamiento son los macroadenomas y acuden a atención médica debido a efecto de masa y/o hipopituitarismo. Los defectos del campo visual están presentes en aproximadamente el 70% de los pacientes con macroadenomas no funcionales en el momento del diagnóstico⁸.

Tratamiento.

En términos generales la resección transesfenoidal del adenoma es el tratamiento inicial elegido para todos los tumores, excepto en los prolactinomas².

Hay tres objetivos principales del tratamiento para los adenomas hipofisarios: reducir la hipersecreción de hormonas y sus manifestaciones clínicas, disminuir el tamaño del tumor para mejorar los síntomas de efecto de masa y corregir la deficiencia de hormonas⁴.

Para los prolactinomas los objetivos del tratamiento son restaurar la función gonadal normal y la fertilidad así como reducir el tamaño del tumor para

pacientes con macroadenomas. Para pacientes con síntomas mínimos y que cursan con microadenomas, se puede hacer seguimiento con niveles de prolactina cada 6 a 12 meses. Si aumentan los niveles de prolactina o se desarrollan síntomas debido a la hiperprolactinemia, se puede repetir una resonancia magnética para evaluar el tamaño del tumor e iniciar tratamiento con agonistas dopaminérgicos²⁻⁴.

Las opciones de tratamiento para adenomas productores de hormona del crecimiento incluyen terapia médica, cirugía y radioterapia. El tratamiento quirúrgico proporciona un control rápido de los niveles de hormona del crecimiento e IGF-1 (factor de crecimiento similar a insulina) y es la primera línea de tratamiento para los adenomas secretores de GH¹⁰.

El abordaje transesfenoidal es el tratamiento de primera línea recomendado para pacientes con adenomas productores de ACTH, ya que se asocia con una tasa de remisión completa del 65 al 90% para microadenomas, aunque la tasa de remisión para macroadenomas es inferior al 65%¹¹. La terapia médica es el tratamiento de segunda línea si la cirugía no es exitosa o si no es posible. En estas circunstancias, la terapia médica se puede usar junto con la radioterapia mientras se esperan los efectos terapéuticos de la radiación¹².

ADENOMAS DE HIPÓFISIS NO FUNCIONALES.

Los adenomas de hipófisis no funcionales (AHNF) son los tumores pituitarios más frecuentes¹³, representan el 14-28% de los adenomas de hipófisis y la mitad

de todos los macroadenomas hipofisarios, la edad promedio de diagnóstico es a los 51.5 años¹⁴⁻¹⁵. Los pacientes que presentan este tipo de tumor a menudo se presentan con cuadro clínico caracterizado por síntomas neurológicos debido a efectos de masa y a deficiencia hormonal, y son diagnosticados habitualmente en etapa de macroadenoma, aunque se pueden identificar como incidentalomas¹³⁻¹⁶.

Etiopatogenia y clasificación.

La mayoría de los AHNH consisten en células epiteliales de la hipófisis anterior. Aproximadamente el 10% de los AHNH muestra mutaciones en el gen regulador GNAS, también son frecuentes las alteraciones en diversas regiones de genes supresores tumorales, como el MEG3, sobre todo en los AHNH invasivos. El gen transformador de tumor hipofisario (PTTG) podría ser un oncogén permisivo en la formación de los adenomas hipofisarios¹⁴⁻²¹.

La organización mundial de la salud divide a los AHNH en ocho subtipos, de acuerdo a la inmunohistoquímica de las hormonas adenohipofisarias y a los factores de transcripción específicos, que expresa cada uno de ellos¹⁷. En cuanto a la clasificación en base a la inmunohistoquímica los anticuerpos incluyen: anticuerpos contra hormona del crecimiento (GH), prolactina (PRL), folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH), hormona estimulante de la tiroides (TSH) y hormona adrenocorticotropa (ACTH). Y en base a los factores de transcripción específicos se encuentran el factor de transcripción pituitaria 1 (Pit-

1), factor esteroidogénico 1 (SF-1) y familia de T-box miembro TBX19 (T Pit). En base a lo anterior los 8 subtipos son los siguientes¹⁶:

- Los tumores gonadotropos no funcionales expresan SF-1 y son positivos para β -FSH, β -LH y representan el 80% de AHNF²⁰.
- Los tumores corticotropos no funcionales se relacionan con T-Pit, constituyen alrededor del 3 al 19% de AHNF¹⁷⁻¹⁸.
- Los tumores somatotropos no funcionales son positivos a Pit-1 y representan el 2%¹⁹.
- Los tumores lactotropos expresan PRL sin signos clínicos de hiperprolactinemia y expresan el factor de transcripción Pit-1²⁰.
- Los tumores tirotropos expresan Pit-1 y β -TSH sin signos clínicos y bioquímicos de hipertiroidismo central¹⁶⁻²⁰.
- Los AHNF de células nulas se caracterizan por falta de expresión factores de crecimiento y ausencia de diferenciación con anticuerpos contra hormonas adenohipofisarias¹⁶.
- Los adenomas plurihormonales mal diferenciados son Pit-1 positivos y están compuestos de células poligonales o fusiformes, con núcleos atípicos, y muestran inmunorreactividad variable a GH, PRL y TSH¹⁶.
- Los tumores de hipófisis dobles o triples son tumores muy poco frecuentes compuestos de componentes que provienen de diferentes linajes celulares, y pueden identificarse mediante la expresión de más de un factor de transcripción específico de la hipófisis¹⁶.

Diagnóstico:

Hasta este momento el diagnóstico de los AHNF se basa en las pruebas radiológicas¹⁴. El diagnóstico de AHNF se basa en la presencia de la lesión identificada por tomografía o por resonancia magnética a nivel de la silla turca y además por la ausencia de signos y síntomas clínicos de hipersecreción hormonal. Después del diagnóstico por imagen, es necesario evaluar la función hipofisaria. La función hormonal se basa en la evaluación clínica y el análisis de pruebas de laboratorio mediante la medición del factor de crecimiento tipo insulina (IGF-I), prolactina, pruebas para detectar hipercortisolismo como la prueba de supresión de dexametasona, cortisol salival y cortisol libre en orina. El eje tirotrófico se evalúa a través de mediciones de TSH y de T4 libre. El eje de la gonadotropina se evalúa midiendo los niveles de LH, FSH y en los hombres mediante medición de testosterona²².

Tratamiento.

No existe tratamiento médico efectivo para los AHNF, el tratamiento de primera línea es quirúrgico, generalmente con un abordaje transesfenoidal¹³.

Manejo conservador.

En ausencia de hipopituitarismo o defectos del campo visual, los pacientes con AHNF pueden ser seguidos de forma periódica con resonancia magnética (RMN) para detectar crecimiento del adenoma.

Para pacientes con microadenomas, se recomienda que sean seguidos anualmente con imágenes de RMN durante 3 años para detectar si existe crecimiento tumoral²³. En el caso de los pacientes que cursan con macroadenomas si no se realiza cirugía, los campos visuales se deben evaluar a intervalos de 6 a 12 meses a partir de su diagnóstico, en caso que el tumor mida entre 1 y 2 cm y no este contiguo al quiasma óptico, se puede realizar vigilancia con RMN inicialmente a los 6 meses, y posteriormente cada año durante 3 años y luego con menor frecuencia²⁴.

Algunos autores consideran que los tumores mayores de 2 cm deben considerarse para cirugía simplemente por su propensión al crecimiento ya demostrado. El crecimiento de los AHNF sin tratamiento ocurre en aproximadamente 10% de microadenomas y 23% de macroadenomas²³.

Manejo quirúrgico.

Las indicaciones de cirugía incluyen:

- a) Efecto de masa, pérdida visual, oftalmoparesia, déficit neurológico o hidrocefalia obstructiva.
- b) Tumores asintomáticos con signos anatómicos de pérdida visual inminente.
- c) Signos de hipopituitarismo, en particular insuficiencia suprarrenal.
- d) Apoplejía pituitaria aguda.

La técnica preferida para el tratamiento quirúrgico es el abordaje transesfenoidal transnasal realizado bajo visualización endoscópica o microscópica. Este enfoque implica ingresar al seno esfenoidal y posteriormente a la silla turca a través de la

cavidad nasal. La ventaja teórica de la cirugía transesfenoidal endoscópica en comparación con la cirugía microscópica es que el endoscopio proporciona una vista panorámica que permite una mejor iluminación y visualización directa de tumores más grandes, sin embargo a pesar de las ventajas teóricas de la cirugía endoscópica, la evidencia sugiere que la cirugía transesfenoidal endoscópica y microscópica proporciona resultados similares si el cirujano tiene experiencia²⁶.

El objetivo principal de la cirugía es la descompresión de las estructuras neuronales, incluyendo los nervios ópticos, el quiasma y los nervios craneales dentro del seno cavernoso, y tratar de preservar el resto de la glándula pituitaria normal. Para un tumor en el cual es improbable que la masa residual cause síntomas al paciente y que crezca mínimamente en el transcurso de su vida, la eliminación agresiva del tumor con el riesgo de dañar la visión o las arterias carótidas no siempre es lo más indicado ²⁵.

La vigilancia posquirúrgica de los AHNF se basa en el seguimiento con resonancia magnética a los 3 o 6 meses y luego anualmente. Cuando no hay residuos adenomatosos, se recomienda una vigilancia anual durante 5 años y luego a los 7, 10 y 15 años. En la resección aparentemente completa (la RMN postoperatoria se interpreta como normal), el riesgo de recurrencia es de alrededor del 10 al 20% a los 5 años y del 30% a los 10 años y en caso de residuo tumoral postoperatorio, el riesgo de recurrencia oscila entre el 25 y el 40% a los 5 años y excede el 50% a los 10 años²⁷. En un metaanálisis se encontró que los factores pronósticos de recurrencia fueron sexo, tamaño del tumor y la invasión tumoral, sin embargo el

factor de recurrencia mejor identificado es la presencia de residuo tumoral adenomatoso²⁷⁻²⁸.

Roelfsema et al analizó las publicaciones de series quirúrgicas de las últimas tres décadas e informó una remisión en el 44.4% de los AHNF después de la cirugía¹⁴. La eliminación quirúrgica completa de AHNF se puede lograr de manera segura en 50% de los casos²⁹.

Los síntomas visuales y con menos frecuencia la función hipofisaria pueden mejorar después de la cirugía, la resección masiva del tumor soluciona la cefalea en casi el 100% de los pacientes y mejora las alteraciones visuales en un 80%. La recuperación de la visión puede continuar hasta 1 año después de la cirugía. La prevalencia de hipopituitarismo anterior después de la cirugía oscila entre el 30% y 70%. La recuperación de la función pituitaria es menos común que en los adenomas funcionales, pero ha aumentado con la introducción de procedimientos endoscópicos¹⁴⁻²⁹.

Las complicaciones después de la cirugía endoscópica habitualmente son bajas, siendo la diabetes insípida transitoria la más común en hasta 5% en series recientes, entre las complicaciones postoperatorias graves informadas se encuentran la fuga de líquido cefalorraquídeo que oscila entre el 1% y el 6% de los casos; la mortalidad operatoria, las hemorragias postoperatorias y la meningitis son raras reportándose en menos del 1% de los casos de las series²⁶⁻³⁰.

Radioterapia

La radioterapia (RT) tiene un papel importante como parte del tratamiento multidisciplinario de los AHNF y los funcionales. Existe una evolución constante en las técnicas de radioterapia, ya que la radioterapia se utilizó por primera vez para tratar los adenomas hipofisarios hace más de 100 años³¹.

Las indicaciones de radioterapia incluyen tumores inoperables donde la cirugía no se puede utilizar debido al tamaño del tumor, una mala delimitación de la lesión, ubicación cerca del quiasma óptico o debido a extensión del tumor, también como adyuvante de la cirugía para disminuir el riesgo de recurrencia, cuando hay tumor residual progresivo demostrado por una RMN que identifica adenomas “agresivos” con erosión de la silla turca, invasión del seno cavernoso o de otras estructuras extraselares y cuando la cirugía es de alto riesgo por la edad o las condiciones médicas del paciente³⁴. La RT puede lograr el control en el 93% de los pacientes y previene la progresión tumoral en el 75 al 90% de los pacientes a los 20 años¹⁴⁻³².

Técnicas de radioterapia.

- Radioterapia 3D conformada: usa la tomografía computarizada y la resonancia magnética para la planificación del tratamiento, creando imágenes anatómicas tridimensionales, para definir la zona más precisa a irradiar. Se planifica y se administra utilizando un método no invasivo, administrando múltiples rayos dirigidos al objetivo³¹.
- Radiocirugía: el término radiocirugía se usa para definir el tratamiento de radiación que se administra como una sola dosis ablativa (fracción única), y

el término radioterapia se usa para el tratamiento que se administra como dosis pequeñas múltiples de radiación (fraccionada)³¹. La radiocirugía estereotáctica para tumores hipofisarios se realizó por primera vez con el Leksell Gamma Knife en el año de 1968. Debido a la capacidad de administrar la dosis de tratamiento completa en una sesión y el riesgo teóricamente reducido de lesión a estructuras neuronales cercanas hizo que ganara popularidad inmediata³⁵.

- Radioterapia fraccionada: el término radioterapia se usa para el tratamiento que se administra como dosis pequeñas múltiples, generalmente diarias, durante un período de semanas (tratamiento fraccionado). Se administra un total de 45 a 50 Gy a 1.8 Gy por sesión, una vez por día y cinco días por semana a lo largo de seis semanas³¹.

En la práctica clínica, la radiocirugía en dosis única puede representar un abordaje conveniente para los pacientes con adenoma hipofisario de tamaño pequeño y mediano a una distancia de al menos 2 mm del quiasma óptico, mientras que la radioterapia fraccionada es preferible para lesiones > 2.5-3 cm de tamaño y/o que implica la vía óptica anterior³⁷.

La combinación de cirugía con radioterapia estereotáctica fraccionada o la radiocirugía, disminuye la tasa de recurrencias al 10%, con una tasa de control del 75% a 5 años y con una tasa de recurrencia del 10 a 20% en el mismo tiempo³².

La radioterapia fraccionada posoperatoria redujo las tasas de recurrencia a entre 5 y 9% en adenomas hipofisarios. Gittoes y colaboradores compararon dos grupos de pacientes que habían sido tratados con cirugía sola o en combinación con radioterapia y encontró que la tasa de supervivencia libre de progresión fue del 93% tanto a 10 y 15 años después del tratamiento en el primer grupo y de 47 y 33%, respectivamente, en el segundo. En otro estudio a largo plazo de Breen et al., en el que se incluyó a 120 pacientes, fueron tratados con radioterapia y se encontró que la tasa de recurrencia fue del 12.5% a los 10 años después del tratamiento, del 22.4% a los 20 años y 35.3% a los 30 años³⁶.

La radioterapia postoperatoria puede reducir la recurrencia de AHNF del 40% en pacientes no irradiados a menos del 10% en aquellos que son irradiados. En otros estudios, el control tumoral después de radioterapia fraccionada o radioterapia estereotáctica varió de un 74% a 100%. En un estudio amplio y a largo plazo que incluyó 120 pacientes, con un seguimiento de 108 meses, se observó que la supervivencia libre de progresión fue del 87.5%, 77.6% y 64.7% a los 10, 20 y 30 años después de la radioterapia fraccionada, respectivamente. En otro estudio de Woollons et al., en 72 pacientes tratados la radioterapia resultó con un control tumoral en el 74% de los pacientes en comparación con el 54% de los pacientes no tratados con radioterapia fraccionada. En otro estudio de Park et al, la radioterapia fraccionada temprana dio como resultado una mejora en el control del tumor en comparación con solo observación³⁹.

Dentro de las complicaciones más habituales de la radioterapia encontramos que el hipopituitarismo ocurre en 30-60% de los pacientes 5 a 10 años después de la irradiación, mientras que otras toxicidades, incluida la neuropatía óptica inducida por radiación, accidentes cerebrovasculares y segundos tumores se han reportado en un 0-3%³⁷.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿De cuanto es la reducción del volumen tumoral en los adenomas de hipófisis no funcionales posterior al uso de radioterapia conformal fraccionada ?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de elección de los MAHNF es la cirugía transesfenoidal en la mayoría de los pacientes con adenomas supraselares, sin embargo un pequeño grupo de pacientes requieran un abordaje transcraneal para reseca el adenoma, dependiendo de las características invasivas de la lesión. Esta bien establecido que la probabilidad de recurrencia tumoral depende directamente de la presencia de un remanente tumoral, por lo que los pacientes postoperados de MAHNF deben tener una vigilancia postoperatoria estrecha en caso de recurrencia. Una tratamiento de segunda línea en el caso de recurrencia tumoral es la radioterapia fraccionada, la cual permite reducciones tumorales de 30-50% a 5 años de seguimiento. En los países desarrollados este tipo de radiación ha caído en desuso con el advenimiento de las nuevas técnicas de radiocirugía, sin embargo en países emergentes como el nuestro, sigue siendo un tratamiento vigente con buenos resultados clínicos y pocos efectos secundarios.

JUSTIFICACION:

En nuestro hospital contamos con 750 pacientes en la clínica de MAHNF de los cuales una cuarta parte han sido enviados a radioterapia fraccionada debido a

que tienen remanentes tumorales con evidente recrecimiento. Si bien tenemos registrado una citoreducción del 85% posterior al tratamiento quirúrgico, es bien sabido que la presencia de un remanente aumenta el riesgo de recurrencia. Anteriormente los pacientes operados de MAHNF con remanente visible, se vigilaban en espera de que se necesitara una nueva cirugía hipofisaria, con lo que aumentada la morbimortalidad. Actualmente se envía a los pacientes de forma más temprana a un tratamiento con radioterapia, lo que permite disminuir la frecuencia de nuevas cirugía hipofisarias, que arriesguen la integridad de los pacientes.

OBJETIVOS PRIMARIOS

- ❖ Describir las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes operados de MAHNF que son enviados a RT fraccionada.
- ❖ Identificar la reducción del volumen tumoral posterior a la aplicación de la RTF mediante la realización de resonancias antes de la RT y durante la última visita de seguimiento a la clínica de MAHNF.
- ❖ Comparar las deficiencias hormonales hipofisarias antes y después de la RTF.

OBJETIVO SECUNDARIO

- ❖ Determinar el número y tipo de complicaciones (neuropatía óptica, enfermedad cerebrovascular, neoplasias del SNC y deficiencias hormonales) asociadas al uso de la RTF.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO.

Observacional, transversal, analítico, comparativo.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con adenomas de hipófisis funcionales en seguimiento por el servicio de Endocrinología del HE CMNSXXI.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se realizará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes de ambos géneros.
- Mayores de 16 años de edad.
- Pacientes en seguimiento de la clínica de MAHNF que ameriten como tratamiento adyuvante de control tumoral la aplicación de RTF.
- Que cuenten con un expediente clínico, bioquímico y radiológico completo.
- Con carta de consentimiento informado firmada.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular y neoplasias del sistema nervioso central previo a la RTF.
- Pacientes con pérdida de seguimiento de más de un año en la consulta externa de endocrinología.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes cuyos expedientes no tengan información necesaria para la recolección de datos.
- Pacientes que retiren su consentimiento informado para el estudio.

VARIABLES DE ESTUDIO

Edad

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: Años
- Definición conceptual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo
- Definición operacional: Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio.

Género

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: masculino o femenino.
- Definición conceptual y operacional: el asignado desde el nacimiento del paciente. Edad

Déficit hormonal

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Si/No
- Definición conceptual: Deficiencia de al menos una de las hormonas hipofisarias (LH, FSH, GH, TSH, ACTH)
- Definición operacional: Se consideró presente si:
 - Hiposomatotropismo. Disminución de IGF-1 en ng/dl por debajo de los niveles normales para la edad y sexo.
 - Hipogonadotropismo: Disminución de testosterona < 200 ng/nl en hombres y niveles de estradiol < 20 pg/ml en mujeres, con FSH y LH por debajo de los niveles normales para la edad.
 - Hipotiroidismo: Niveles de T4 libre < 0.92 ng/dl.
 - Hipocortisolismo: Niveles de cortisol < 5 µg/dl o que se encuentren con sustitución hormonal
 - Panhipopituitarismo: Pacientes que cumplían el diagnóstico de hipogonadismo, hipotiroidismo e hipocortisolismo

Neuropatía óptica:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Si/No
- Definición conceptual: Presencia de edema de disco óptico y disminución de la agudeza visual y defectos del campo visual
- Definición operacional: Reporte de valoración oftalmológica con diagnóstico de neuropatía óptica.

Enfermedad cerebrovascular

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Si/No
- Definición conceptual: Interrupción del suministro de sangre a cualquier parte del cerebro que resulta en un déficit neurológico. Cuando la irrigación se interrumpe en un tiempo prolongado, el resultado es un infarto o muerte del tejido encefálico conocido como accidente cerebrovascular, el cual se diagnostica si el déficit neurológico se prolonga durante más de 24 horas.
- Definición operacional: Presencia de zonas hipodensas por tomografía computarizada compatible con enfermedad vascular cerebral

➤ Neoplasia cerebral

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Si/No
- Definición conceptual: El tumor cerebral o intracraneal se define habitualmente como todo aquel proceso expansivo neofornativo que tiene origen en alguna de las estructuras que contiene la cavidad craneal como el parénquima encefálico, meninges, vasos sanguíneos, nervios craneales, glándulas, huesos y restos embrionarios. Dicho de otro modo, se trata de una masa anormal de nueva aparición que crece y que tiene origen en las estructuras citadas. Podemos deducir que un tumor puede causarle daño al cerebro de dos maneras: invadiendo tejidos vecinos (tumor maligno) o presionando otras áreas del cerebro debido a su propio crecimiento.
- Definición operacional: Evidencia en el expediente clínico de neoplasia cerebral presente después del tratamiento con radioterapia.

Volumen tumoral

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: milímetros cúbicos

- Definición conceptual: Cálculo del tamaño tumoral al inicio y en forma anual mediante el uso de la fórmula de DiChiro-Nelson: eje anteroposterior x cefalocaudal x transcersal) x 3.1416 / 6.
- Definición operacional: Realización de una resonancia pre-radiocirugía y posteriormente en forma anual, de donde se obtendrá los datos para realizar el cálculo del volumen tumoral y posterior comparación de la reducción tumoral.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizó la descripción de las variables de acuerdo a su distribución. Para establecer normalidad se utilizó prueba de Shapiro-Wilks. Las variables cuantitativas con distribución paramétrica se describieron con media \pm DE, las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se describieron con mediana y rangos intercuartílicos. Para la descripción de variables cualitativas se utilizó proporciones. La comparación de variables cuantitativas se realizó con T pareada o Wilcoxon sum Rank test según aplique. Para la comparación de proporciones se utilizó chi² o exacta de Fisher acorde a tablas.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- Recursos humanos.

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

- Recursos materiales.

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

- Recursos financieros.

La realización de este protocolo de investigación no requiere recursos financieros extraordinarios, ya que se incluyeron sólo pacientes con atención médica y exámenes de laboratorio realizados dentro de las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes fueron reclutados de la clínica de MAHNF, los que tenían el antecedente de RTF fueron invitados a participar en el estudio y se les proporcionó un consentimiento informado para su firma. Se revisaron los datos de la historia clínica y se corroboró su veracidad. De igual forma se recolectó del expediente los

valores bioquímicos correspondientes a las variables evaluadas y se llenó una hoja de recolección de datos. Se revisó el expediente radiológico y se sacaron los volúmenes tumorales correspondientes a la RMN previa al envío a RTf y la última RMN disponible en el sistema. Se calculó un delta de cambio de los volúmenes tumorales antes y después y se vació la información en la hoja de datos correspondiente. Posteriormente se llenó una base de datos para el análisis de los mismos.

RESULTADOS

Los resultados que a continuación se presentan corresponden a un estudio de tipo transversal, en el que se incluyeron a 87 pacientes, los cuales cumplieron los criterios de inclusión detallados en el marco teórico. Todos los pacientes tuvieron el diagnóstico de macroadenoma de hipófisis no funcional y se les administró radioterapia fraccionada, realizándose un seguimiento con corte al primer, tercer, quinto, decimo y quinceavo año posterior a la aplicación para determinar la efectividad de la misma, para lo cual se realizó determinación del volumen tumoral mediante resonancia magnética.

CARACTERISTICAS CLINICAS

La edad actual de los pacientes al momento del estudio tuvo una mediana de 59 años (RIC, 50-68). En cuanto al sexo, el porcentaje de aplicación de radioterapia fue de 57.47% para hombres (n=50) y 42.53% para mujeres (n= 37). El tiempo de seguimiento en años posterior a la aplicación de la radioterapia tuvo una mediana de 7 años (RIC, 2-11) años.

Respecto a la forma de presentación de la enfermedad el 3.45% (n=3) de los pacientes fueron diagnosticados como incidentaloma y el 96.55% (n=84) presento alguna manifestación clínica al momento del diagnóstico. Dentro de las manifestaciones más comunes el 93.10% (n=81) presento déficit campimétrico al diagnóstico, el 73.56% (n=64) curso con cefalea al momento del diagnóstico y el 57.47% (n=50) se presentó con invasión a estructuras adyacentes. Dentro de otras

manifestaciones al momento del diagnóstico solo 2.3%(n=2) presento parálisis oculomotora, 2.3% (n=2) presento apoplejía como presentación de la enfermedad y el 1% del total de la población presento hipertensión endocraneana como manifestación inicial de la enfermedad.

Las características tumorales al momento del diagnóstico fueron: diámetro cefalocaudal con una mediana de 3cm (RIC, 2.5-3.9), diámetro transversal de 2.9 cm (RIC, 2.2-3.32), diámetro anteroposterior de 2.7cm (RIC, 2.1-3.2), con volumen inicial con una mediana de 12 331 mm³ (RIC, 5717-20 263). Se diagnóstico como macroadenoma gigante a los que cursaron con mas de 3cm en alguno de sus diámetros, representando el 54.43% de la población estudiada.

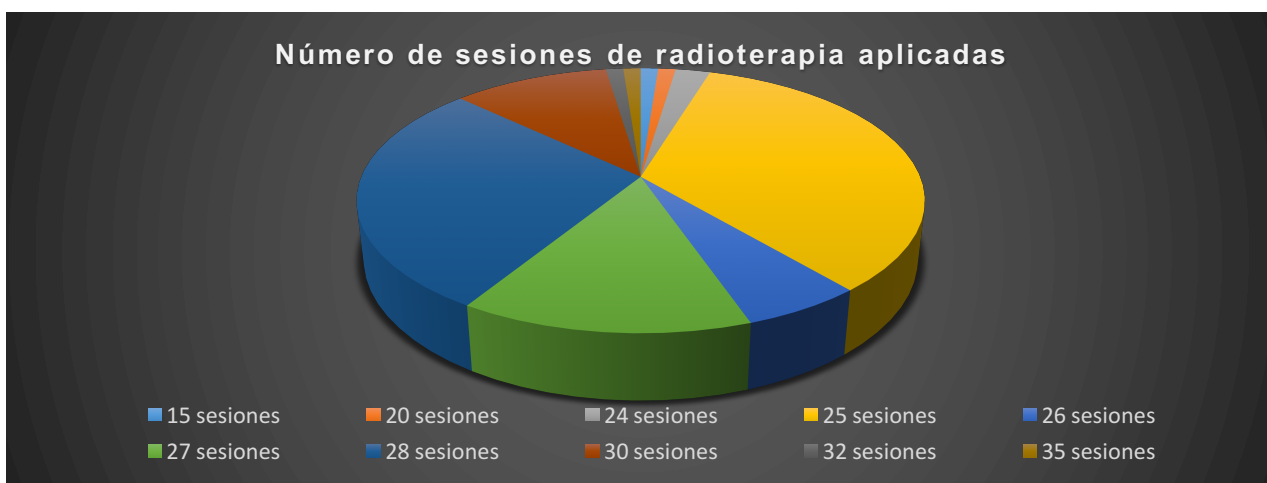
Respecto al tipo de cirugía que recibieron los pacientes el 93.10% (n=81) fue sometido a resección transesfenoidal y el 6.90% (n=6) fueron sometidos a resección transcraneal. El tiempo en años entre la primera cirugía y el inicio de la radioterapia tuvo una mediana de 3 años (RIC, 1-6). El tiempo en meses entre la primera cirugía y el inicio de la radioterapia presento una mediana de 37.5 (RIC, 18-83). En cuanto al número de cirugías a las que fueron sometidos los pacientes 41.86% fue sometido a cirugía en una ocasión, 36.05% fue sometido a 2 cirugías, 15.12% recibió 3 cirugías y 6.98% de los pacientes fueron intervenidos en 4 ocasiones.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes (n=87)

Edad (años), mediana (RIC)	59 (50-68)
Género (número de pacientes)	Hombres: 50 Mujeres: 37
Tiempo de seguimiento posterior a la aplicación de la radioterapia (años), mediana (RIC)	7 (2-11)
Incidentaloma, n (%)	3 (3.45)
Deficit campimétrico, n (%)	81 (93.10)
Cefalea, n (%)	73.56 (64)
Parálisis oculomotora, n (%)	2 (2.3)
Apoplejía, n (%)	2 (2.3)
Invasión a estructuras adyacentes, n (%)	50 (57.47%)
Diámetro cefalocaudal (cm), mediana (RIC)	3 (2.5-3.9)
Diámetro transversal (cm), mediana (RIC)	2.9 (2.2-3.32)
Diámetro anteroposterior (cm), mediana (RIC)	2.7 (2.1-3.2)
El tiempo entre la primera cirugía y el inicio de la radioterapia (años), mediana (RIC)	3 (1-6)

El 34.12% de los pacientes recibieron 25 sesiones de radioterapia, 28.24% recibió 28 sesiones, 14.12% recibió 27 sesiones, 10.59% recibió 30 sesiones, 5.88% recibió 26 sesiones, 2.35% recibió 24 sesiones, 1.18% de los pacientes recibieron 15, 20, 32 y 35 sesiones de radioterapia. La dosis de radiación aplicada en Grays tuvo una mediana de 50 Gy (RIC, 50-54).

Grafico 1. Numero de sesiones de radioterapia aplicadas (n=87)

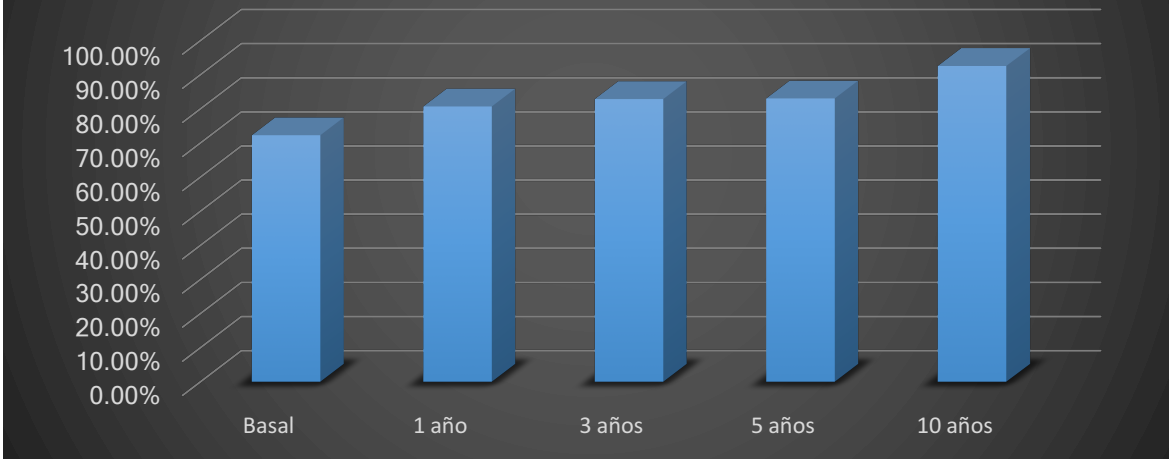


En cuanto a las deficiencias hormonales durante el seguimiento de los pacientes se determinó que:

El hipotiroidismo se encontró en 72.29% al momento del diagnóstico, 80.72% presento hipotiroidismo al primer año de seguimiento, 82.89% a los tres años, 83.08% a los 5 años y 92.59% a los 10 años de seguimiento.

Grafico 2. Presencia de hipotiroidismo, al diagnóstico y durante el seguimiento al primer, tercer, quinto y décimo año.

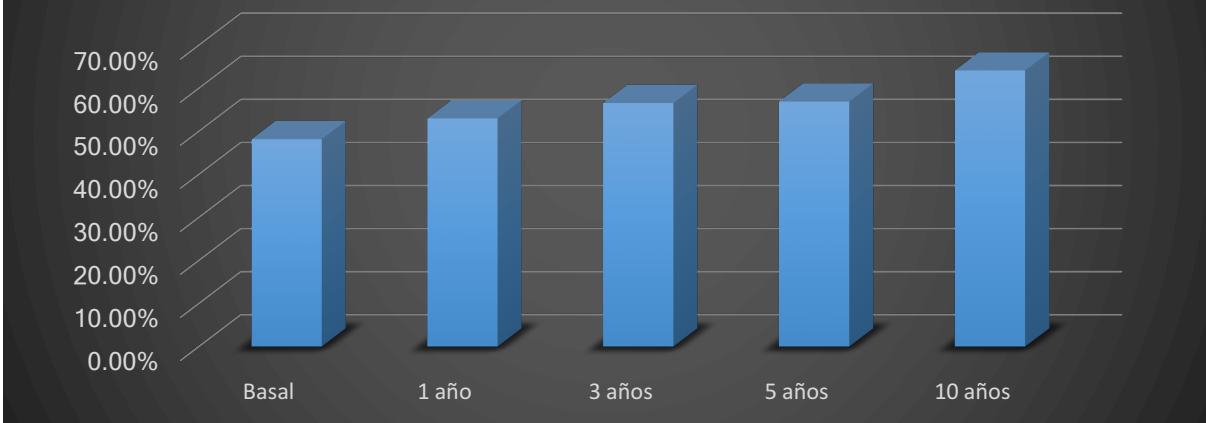
Hipotiroidismo al diagnóstico y durante el seguimiento



El hipocortisolismo se encontró en un 48.19% al momento del diagnóstico de la enfermedad, en 53.01% al año de seguimiento, 56.58% al tercer año, en 56.92% al quinto año, y 64.15% a los 10 años de seguimiento.

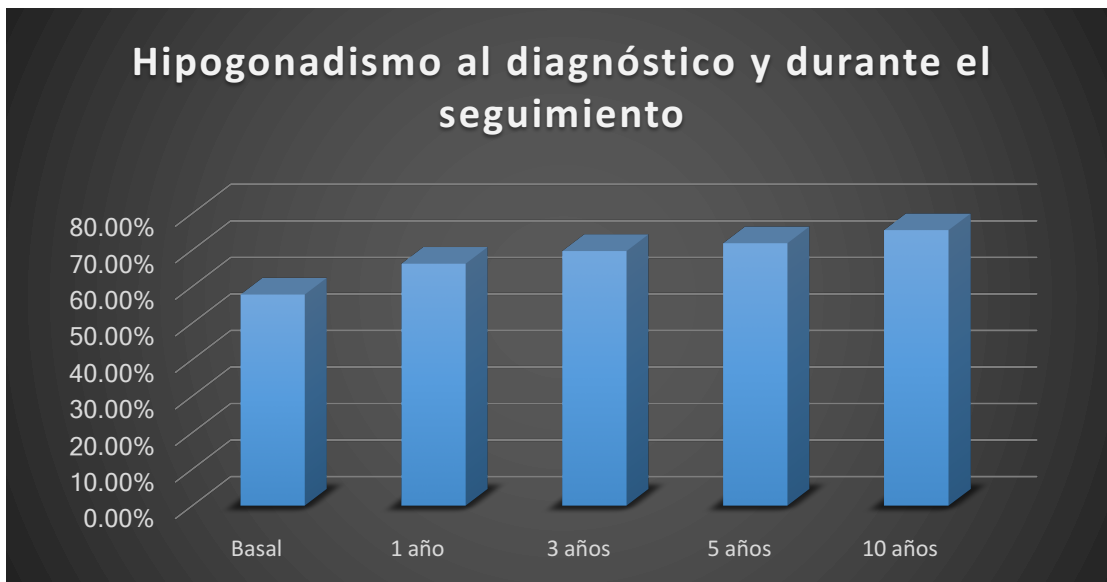
Grafico 3. Presencia de hipocortisolismo, al diagnóstico y durante el seguimiento al primer, tercer, quinto y décimo año.

Hipocortisolismo al diagnóstico y durante el seguimiento



El hipogonadismo se presentó en 57.83% al diagnóstico de la enfermedad, 66.27% lo desarrollo al primer año de seguimiento, 69.74% al tercer año de seguimiento, 71.88% a los cinco años y 75.47% a los 10 años de seguimiento de la enfermedad.

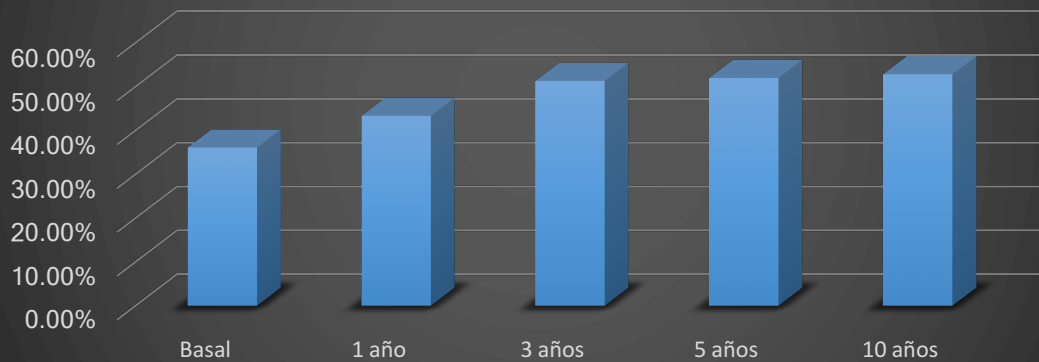
Grafico 4. Presencia de hipogonadismo, al diagnóstico y durante el seguimiento al primer, tercer, quinto y décimo año.



El panhipopituitarismo se encontró que el 36.14% al momento del diagnóstico, 43.37% lo desarrollo al primer año de seguimiento, 51.32% al tercer año, 52% a los 5 años y 52.83% a los 10 años.

Grafico 5. Presencia de panhipopituitarismo, al diagnóstico y durante el seguimiento al primer, tercer, quinto y décimo año.

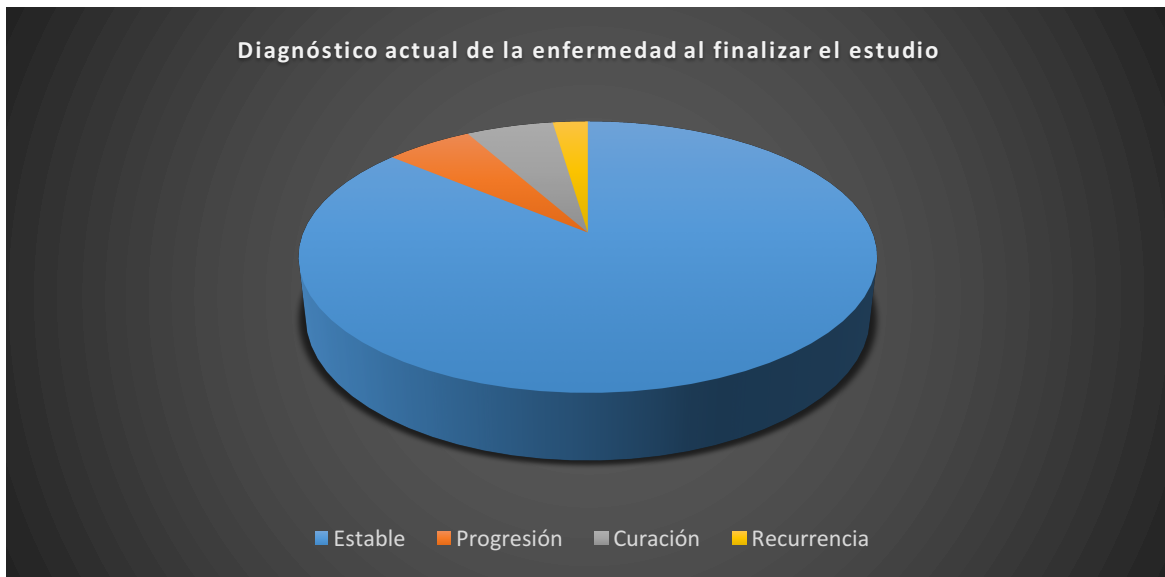
Panhipopituitarismo al diagnóstico y durante el seguimiento



En cuanto a las complicaciones posteriores a la radioterapia se encontró que el 2.33% de los pacientes cursaba con diagnóstico basal de evento vascular cerebral (EVC) al momento del diagnóstico, mientras que 2.33% de los pacientes desarrollo EVC a los 3 años de seguimiento, 1.16% presento EVC a los 10 años de seguimiento. El 40.70% de la población cursaba con daño al nervio óptico al momento del diagnóstico y el 2.33% lo presento a los 3 años de seguimiento, mientras que solo 1.16% presento daño el nervio óptico a los 5 años de seguimiento. Ningún paciente presento tumor del SNC al diagnóstico ni durante el seguimiento.

El diagnóstico actual de los pacientes al momento de finalizar el estudio es el siguiente: 86.05% de los pacientes se encuentra estable con su enfermedad, 5.81% presento progresión de la enfermedad, 5.81% presento curación de la enfermedad y 2.33% presento recurrencia de la enfermedad.

Grafico 6. Diagnóstico actual de los pacientes al momento de finalizar el estudio

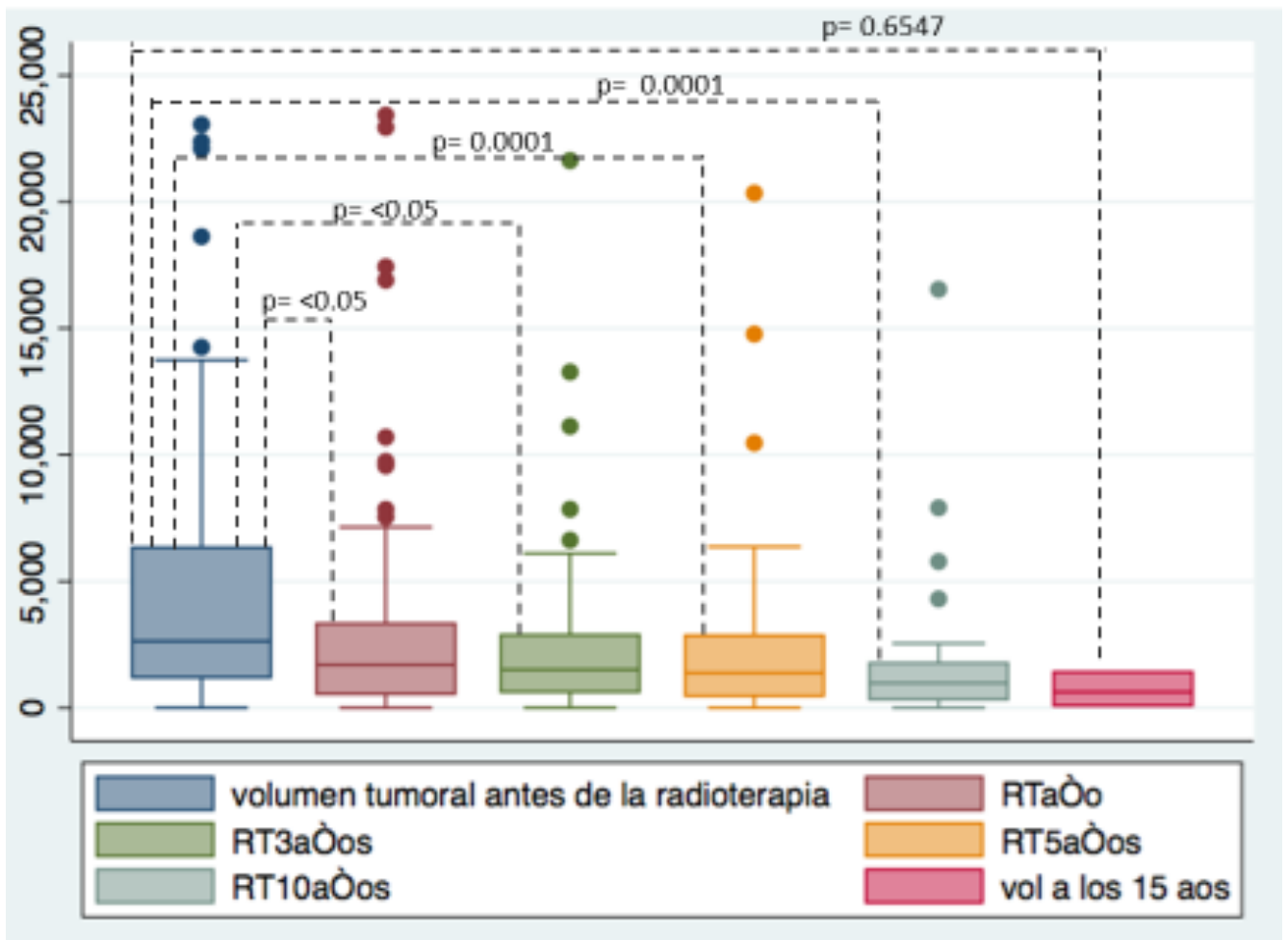


EFFECTIVIDAD DE LA RADIOTERAPIA (REDUCCION DE VOLUMENES TUMORALES POSTERIOR A APLICACIÓN DE RADIOTERAPIA)

Respecto a la reducción de los volúmenes tumorales posterior a la aplicación de radioterapia se encontró: que el volumen tumoral previo a radioterapia fue de 2638 mm³ (RIC, 1203-6335) y disminuyó progresivamente durante el seguimiento de los pacientes encontrando al primer año posterior a la radioterapia una disminución en el volumen tumoral a una mediana de 1696 mm³ (RIC, 552-3329, p=<0.05), al tercer año posterior a la radioterapia el volumen disminuyó a una mediana de 1513 mm³ (RIC, 628-2882, p=<0.05), al quinto año posterior a la radioterapia disminuyó a una mediana de 1383 mm³ (RIC, 474-2861, p=0.0001), a los 10 años posteriores a la radioterapia disminuyó a una mediana de 980 mm³ (RIC, 335-1769, p=0.0001) y a los 15 años posteriores a la aplicación de la radioterapia disminuyó a una mediana de 628 mm³ (RIC, 90-1413, p=0.6547).

El volumen tumoral al año de radioterapia fue de 1696 mm³ (RIC, 552-3329) y respecto a este volumen al tercer año disminuyó a 1513 mm³ (RIC, 628-2882), p=0.1670.

Grafico 7. Reducción de volumen tumoral posterior a la aplicación de la radioterapia al año, a los 3 años, a los 5 años, a los 10 años y a los 15 años



DISCUSIÓN.

Dentro de los hallazgos más importantes que encontramos en el presente estudio observamos que hay similitud con la literatura internacional sobre la edad, en donde Gómez RS encontró que la edad promedio de diagnóstico es a los 51.5 años, mientras que en nuestro estudio la edad de presentación fue de 59 (50-68) años.

En cuanto a la forma de presentación de la enfermedad Jaffe CA encontró que la manifestación más frecuente fueron los defectos del campo visual que estuvieron presentes en aproximadamente el 70% de los pacientes, al igual que en nuestro estudio en donde la manifestación más frecuente fue la presencia de déficit campimétrico en 93.10%.

Con respecto a las complicaciones más frecuentes de la radioterapia la literatura reporta al hipopituitarismo en 30-60% de los pacientes en el seguimiento de 5 a 10 años, mientras que el daño al nervio óptico inducido por radiación, accidentes cerebrovasculares y segundos tumores se han reportado en un 0-3%. En el presente estudio se encontraron cifras similares a la literatura observando que el 2.33% de los pacientes desarrollo EVC a los 3 años de seguimiento, 1.16% presento EVC a los 10 años de seguimiento, el 1.16% presento daño en el nervio óptico a los 5 años de seguimiento y ningún paciente presento tumor del SNC durante el seguimiento.

La radioterapia postoperatoria reduce la recurrencia de MAHNF y logra reducir los volúmenes tumorales durante el seguimiento. En un estudio de 120 pacientes con un seguimiento de 108 meses se observó que la supervivencia libre de progresión

fue del 87.5%, 77.6% y 64.7% a los 10, 20 y 30 años después de la radioterapia, mostrando así la efectividad de la misma y reduciendo el volumen tumoral a largo plazo y previene la progresión tumoral en el 75 al 90% de los pacientes a los 20 años. En nuestro estudio con seguimiento a 15 años se encontró cifras similares respecto la literatura demostrando que el 86.05% de los pacientes se encontró estable con su enfermedad, 5.81% presento progresión de la enfermedad, 5.81% presento curación de la enfermedad y 2.33% presento recurrencia de la enfermedad. Además en nuestro estudio observamos una disminución importante de los volúmenes tumorales durante el seguimiento siendo el volumen tumoral previo a radioterapia de 2638 mm³ (RIC, 1203-6335) disminuyendo progresivamente y de forma significativa durante el primer, tercer, quinto, decimo y quinceavo año hasta un volumen de 628 mm³ (RIC, 90-1413).

CONCLUSIÓN.

El tratamiento con radioterapia para los pacientes con macroadenomas no funcionales de hipófisis es una de las modalidades más importantes para el éxito en el tratamiento de los mismos, en nuestro estudio confirmamos la efectividad de la radioterapia en la reducción del volumen tumoral, así como su efecto en la estabilización de la enfermedad; y así como se ha demostrado en estudios anteriores se sigue demostrando el que el beneficio de la terapia es mayor que el riesgo de complicaciones, por lo cual podemos concluir que en nuestra población es seguro continuar ofreciendo la radioterapia fraccionada como modalidad de tratamiento para los pacientes con macroadenoma no funcional de hipófisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Syro LV, Rotondo F, Ramirez A, Di Ieva A, Aydin Sav M, Restrepo LM, et al. Progress in the diagnosis and classification of pituitary adenomas. *Frontiers in Endocrinology*. 2015; 6: 1-8.
2. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas A Review. *JAMA*. 2017; 317: 516-524.
3. Levy, A. Pituitary disease: presentation, diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 47-53.
4. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary Adenomas: An Overview. *American Family Physician*. 2013; 8: 319-327.
5. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte, JA et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 273-288.
6. Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2558-73.
7. Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, et al. Accuracy of Diagnostic Tests for Cushing's Syndrome: A Systematic Review and Metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 1553–62.
8. Jaffe CA. Clinically non-functioning pituitary adenoma. *Pituitary*. 2006; 9: 317–321.
9. Swearingen B. Update on Pituitary Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 1073–81.
10. Leopoldo CMDS, Leopoldo FMDS, Santos ARLD, Veiga JCE, Lima JV Junior, Scalissi NM, et al. Long term follow-up of growth hormone-secreting pituitary

- adenomas submitted to endoscopic endonasal surgery. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017; 75: 301-306.
11. Hur KY, Kim JH, Kim BJ, Kim MS, Lee E, Kim SW. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cushing's Disease in Korea. *Endocrinol Metab.* 2015; 30: 7-18.
 12. Lonsler RR, Nieman L, Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg.* 2017; 126: 404–417.
 13. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol.* 2015; 76: 239-47
 14. Gómez RS. Tumores hipofisarios no funcionantes: actualización 2012. *Endocrinol Nutr.* 2014; 61: 160-170.
 15. Karavitaki N. Prevalence and incidence of pituitary adenomas. *Annales d'Endocrinologie.* 2012; 73: 79–80.
 16. Manojlovic-Gacic E, Engström BE, Casar-Borota O. Histopathological classification of non-functioning pituitary neuroendocrine tumors. *Pituitary.* 2017.
 17. Saeger W, Honegger J, Theodoropoulou M, Knappe UJ, Schöfl C, Petersenn S, et al. Clinical Impact of the Current WHO Classification of Pituitary Adenomas. *Endocr Pathol.* 2016; 27:104-14.
 18. Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary.* 2015; 18: 225-31.
 19. Chinezu L, Vasiljevic A, Trouillas J, Lapoirie M, Jouanneau E, Raverot G. Silent somatotroph tumour revisited from a study of 80 patients with and without acromegaly and a review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176: 195-201.

20. Sjöstedt E, Bollerslev J, Mulder J, Lindskog C, Pontén F, Casar-Borota O. A specific antibody to detect transcription factor T-Pit: a reliable marker of corticotroph cell differentiation and a tool to improve the classification of pituitary neuroendocrine tumours. *Acta Neuropathol.* 2017; 134: 675-677.
21. Korbonits M, Carlsen E. Recent Clinical and Pathophysiological Advances in Non-Functioning Pituitary Adenomas. *Horm Res.* 2009; 71: 123-30.
22. Vieira Neto L, Boguszewski CL, Araújo LA, Bronstein MD, Miranda PA, Musolino NR, et al. A review on the diagnosis and treatment of patients with clinically nonfunctioning pituitary adenoma by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60: 374-90.
23. Huang W, Molitch ME. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary;* 2017.
24. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 894-904.
25. Penn DL, Burke WT, Laws ER. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery. *Pituitary;* 2017.
26. Dallapiazza RF, Jane JA Jr. Outcomes of Endoscopic Transsphenoidal Pituitary Surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015; 44 :105-15.

27. Cortet-Rudelli C, Bonneville JF, Borson-Chazot F, Clavier L, Coche Dequéant B, Desailoud R, et al. Consensus Post-surgical management of non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol.* 2015; 76: 228-38.
28. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis. *Pituitary.* 2012; 15: 71-83.
29. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Ribotto P, Terreni MR, Marzoli SB, et al. Early results of surgery in patients with nonfunctioning pituitary adenoma and analysis of the risk of tumor recurrence. *J Neurosurg.* 2008; 108: 525-32.
30. Miller BA, Rutledge WC, Ioachimescu AG, Oyesiku NM. Management of large aggressive nonfunctional pituitary tumors: experimental medical options when surgery and radiation fail. *Neurosurg Clin N Am.* 2012; 23:587-94.
31. Welsh L, Ajithkumar T, Brada M. Radiotherapy for Pituitary and Hypothalamic Tumours. 2013: 1-32.
32. García M. La radioterapia estereotáctica fraccionada o la radioterapia estereotáctica en dosis única (radiocirugía) en el tratamiento de los adenomas de la hipófisis. *Acta médica grupo ángeles.* 2003; 1: 97-101.
33. Barber SM, Teh BS, Baskin DS. Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Pituitary Adenomas: Single-Center Experience in 75 Consecutive Patients. *Neurosurgery.* 2016; 79: 406-17.

34. Sheehan JP, Starke RM, Mathieu D, Young B, Sneed PK, Chiang VL, et al. Gamma Knife radiosurgery for the management of nonfunctioning pituitary adenomas: a multicenter study. *J Neurosurg.* 2013; 119: 446-56.
35. Kim W, Clelland C, Yang I, Pouratian N. Comprehensive review of stereotactic radiosurgery for medically and surgically refractory pituitary adenomas. *Surg Neurol Int.* 2012; 3: S79-89.
36. Mingione V, Yen CP, Vance ML, Steiner M, Sheehan J, Laws ER, et al. Gamma surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma. *J Neurosurg.* 2006; 104: 876-83.
37. Minniti G, Clarke E, Scaringi C, Enrici RM. Stereotactic radiotherapy and radiosurgery for non-functioning and secreting pituitary adenomas. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2016; 21: 370-8.
38. Sheehan J, Lee CC, Bodach ME, Tumialan LM, Oyesiku NM, Patil CG, et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline for the management of patients with residual or recurrent nonfunctioning pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 2016; 79: E539-40.
39. Mercado M, Melgar V, Salame L, Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64: 384-395.

ANEXOS.

Anexo 2. Hoja de recolección de datos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE SIGLO XXI HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CLINICA DE MACROADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONAL

Folio: _____ Fecha de captura: _____

Ficha de identificación del paciente

Nombre: _____ Afiliación: _____

Sexo: M F Ocupación: _____

Teléfono: () _____

Edad:

Peso:

Talla:

IMC:

Cintura:

Cadera:

Antecedentes familiares

Diabetes mellitus Si No Hipertensión Si No Dislipidemia Sí No

Litiasis Si No Osteoporosis Si No Cardiopatía Sí No

Enfermedad autoinmune Si No Cáncer Si No Tumor endocrino Sí No

Hiperparatiroidismo Si No

Enfermedad renal Sí No ¿cuál y en quiénes?

Enfermedad tiroidea Sí No ¿cuál y en quiénes?

Otras Sí No

Antecedentes personales

Diabetes mellitus Si No Hipertensión Si No Dislipidemia Sí No

Cardiopatía Si No Peso bajo Si No Obesidad Sí No

Enfermedad autoinmune Si No Cáncer Si No Tumor endocrino Sí No

Insuficiencia renal Si No Radiación Si No

Fecha del Dx MAHNF:

Fecha de la RT:

Fecha Qx TE o TC:

Dosis de RT:

Deficit campimétrico al dx:

Volumen tumoral previo a la RT:

Apoplejía al dx:

Volumen tumoral en la última visita:

Hipopituitarismo al dx:

Ejes afectados antes de la RT:

Ejes afectados después de la RT:

Efectos secundarios:

Anexo 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO



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

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: EFECTIVIDAD DE LA RADIOTERAPIA FRACCIONADA EN PACIENTES CON
MACROADENOMAS DE HIPOFISIS NO FUNCIONALES

Patrocinador externo (si aplica):

No aplica

Lugar y fecha:

México D.F. a

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

El servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades CMN "Siglo XXI" cuenta con una clínica de adenomas de hipófisis no funcionales en las que se tiene en seguimiento aproximadamente 750 pacientes. A los cuales se les ofrecen diversas modalidades de tratamiento. Si bien la cirugía transesfenoidal es la terapia de elección de estos adenomas, tenemos identificado un recrecimiento tumoral del 30% a tres años de vigilancia

postquirúrgica por lo que se hace necesario ofrecer una nueva cirugía o tratamientos adyuvantes a los pacientes con el fin de contener el recrecimiento tumoral. La radioterapia es una modalidad de tratamiento ampliamente utilizada en el mundo, con resultados favorables en las series reportadas. Logra contener el recrecimiento tumoral durante los tres primeros años de su aplicación y reducir el tamaño del remenente tumoral hasta en un 50% en los primeros 5 años de radiación.

El objetivo del este estudio es comparar el volumen tumoral antes de la radioterapia y en la última visita de seguimiento en la consulta, con el fin de documentar si existe una reducción del volumen tumoral de su lesión.

Procedimientos:

Usted será visto de forma habitual en la clínica de tumores de hipófisis no funcionales. Como parte de su vigilancia posterior a la cirugía y a la radioterapia le haremos anualmente una resonancia magnetica de hipófisis durante los primeros 5 años y posteriormente cada 2 años hasta completar 10 años de vigilancia. Cuando este en la consulta se realizara una comparación de su tumor y se registraran los resultados en una hoja de datos.

Posibles riesgos y molestias:

Con las nuevas técnicas de radiación se han disminuido los efectos secundarios a largo plazo, sin embargo se describe en la literatura un aumento de la enfermedad cardiovascular, tumores secundarios y neuritis óptica en pacientes con radioterapia fraccionada. Por lo que se mantendrá una vigilancia muy estrecha de todas estas enfermedades durante su seguimiento.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

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

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

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

Participación o retiro:

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

Privacidad y confidencialidad:

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

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

No autoriza que se tome la muestra.

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

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

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): No aplica

Beneficios al término del estudio:

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

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

Investigador Responsable:

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

Colaboradores:

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

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

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

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

Clave: 2810-009-013

