



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

"TRATAMIENTO DEL SINDROME DE NELSON CON CABERGOLINA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
LA ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

DR. MARTIN EDUARDO LÓPEZ CASTRO.

ASESORES DE TESIS:

DR. MOISES MERCADO ATRI.
DRA. ESPINOSA DE LOS MONTEROS ANA LAURA
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MÉDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



“TRATAMIENTO DEL SINDROME DE NELSON CON CABERGOLINA”

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A:
DR. MARTIN E. LÓPEZ CASTRO

ASESORES DE TESIS:

DR. MOISES MERCADO ATRI
DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

MEXICO, D.F.

**FEBRERO
2006**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**“TRATAMIENTO DEL SINDROME DE NELSON CON
CABERGOLINA”**

Director de tesis:

Dra. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

Investigador asociado B

Coasesor:

Dr. MOISES MERCADO ATRI

Dra. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS

MARTÍN EDUARDO LÓPEZ CASTRO

Médico residente de cuarto año de la especialidad de Endocrinología

DRA. LEONOR A. BARILE FABRI
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades CMN siglo XXI

DR. MOISES MERCADO ATRI
ASESOR DE TESIS
Profesor Titular del Curso de Endocrinología
Jefe del Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades CMN siglo XXI

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
ASESOR DE TESIS
Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS
ASESOR DE TESIS
Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por haberme puesto en mi el camino la oportunidad de una mejor superación.

A MIS MAESTROS

Por sus enseñanza que escuché con atención e imitaré como una forma sincera de admiración.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS

Por una fuente creciente de apoyo incondicional.

A MIS ASESORES

Por su apoyo constante

A LOS PACIENTES

A los pacientes por su confianza, cooperación incondicional y desinteresada

Al servicio de Radiología, enfermería y laboratorio por su cooperación

DEDICATORIA

A mi madre

Siempre detrás, empujando, insisistiendo y aconsejando

Un sueño logrado

Una meta más alcanzada

Sin ti esto no sería posible

Gracias...

A mis hermanos

Ejemplo y apoyo eterno

Algo más para compartir

A mis sobrinos

Por su alegría y cariño

A todas esas personas que estuvieron a mi lado...

ABREVIATURAS

ACTH	Adenocorticotropina
RIA	Radioinmunoanálisis
pmol/L	Picomoles/ Litro
Mg	miligrano
RMN	Resonancia Magnética
Fig	Figura

INDICE

I. Antecedentes	8
Introducción	8
Síndrome de Nelson	9
Incidencia	10
Factores de riesgo	11
Tratamiento	11
II. Planteamiento del problema	13
Antecedentes	14-15
III. Objetivos	16
IV. Justificación	17
V. Material y métodos	18
-Diseño del estudio	
-Universo de trabajo	
-Descripción de variables	
-Selección de la muestra	
*Tamaño de la muestra	
*Criterios de inclusión	
*Criterios de exclusión	
-Procedimiento	
VI. Consideraciones éticas	
VII. Cronograma de actividades	
VIII. Resultados	24
IX. Discusión	30
X. Conclusiones	32
XI. Anexos	33
XII. Bibliografía	35

RESUMEN

En 1958, Nelson y cols. describieron el síndrome caracterizado por hiperpigmentación, marcada secreción de ACTH y crecimiento del tumor hipofisario después de la suprarrenalectomía bilateral por enfermedad de Cushing. Esta entidad se presenta como consecuencia de la pérdida del efecto supresor del cortisol sobre los corticotropos. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica del tumor, los tumores grandes, usualmente no son resecados completamente y el riesgo de recurrencia es elevado.

El tratamiento médico está dirigido a reducir la secreción de ACTH. Sin embargo, ninguno de estos medicamentos ha demostrado lograr la normalización en forma prolongada las concentraciones de ACTH. Con base en estudios previos, se ha propuesto que la cabergolina puede reducir las concentraciones de ACTH en algunos pacientes con síndrome de Nelson.

El objetivo de este estudio fue determinar si la cabergolina a dosis de 1 o 2 mg/semana modifica las concentraciones de ACTH y disminuye el tamaño tumoral en pacientes suprarrenalectomizados por enfermedad de Cushing.

Se incluyeron dos pacientes con concentraciones de ACTH mayores de 400 pg/mL y crecimiento del adenoma hipofisario después de suprarrenalectomía bilateral por persistencia de la Enfermedad de Cushing.

En nuestros dos casos, a 6 meses de tratamiento, las concentraciones de ACTH redujeron aproximadamente un 85%, sin embargo su efecto en el tamaño tumoral ha sido poco evidente a 6 meses de seguimiento, muy probablemente por el corto tiempo de seguimiento, en los reportes previos el tratamiento ha sido administrado durante por lo menos un año.

De acuerdo al resultado de nuestro estudio aunque se incluyó un número muy reducido de pacientes, podemos concluir que la Cabergolina administrada en dosis de 0.5 mg dos veces por semana puede normalizar eficazmente los niveles de ACTH en pacientes con Síndrome de Nelson, en cuanto a la reducción del tamaño no podemos concluir por el tiempo de seguimiento.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE NELSON CON CABERGOLINA

INTRODUCCIÓN:

El tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing es la resección quirúrgica transesfenoidal del adenoma secretor de ACTH (hormona adrenocorticotrofina) del corticotropo (1) El índice de curación con el tratamiento quirúrgico es variable, se reporta entre el 50 y el 80% en grandes centros y depende de los criterios de curación empleados (2) En los pacientes con persistencia de la enfermedad de Cushing, la adrenalectomía bilateral ofrece un procedimiento definitivo y curativo del hipercortisolismo (3) No obstante de esta eficacia, la adrenalectomía se puede complicar con el desarrollo del Síndrome de Nelson (4).

En 1958, Nelson y cols. describieron el síndrome caracterizado por hiperpigmentación, marcada secreción de ACTH y recrecimiento del tumor hipofisario después de la suprarrenalectomía bilateral por enfermedad de Cushing. (5) Esta entidad se presenta como consecuencia de la pérdida del efecto supresor del cortisol sobre los corticotropos.

La incidencia del Síndrome de Nelson varía ampliamente debido a los diferentes criterios diagnósticos empleados por los distintos autores. Se ha reportado una incidencia del 8 al 47% (6,7,8) Clásicamente los tumores en el Síndrome de Nelson son grandes y frecuentemente tienden a ser invasores (7).

No se ha encontrado ningún marcador clínico ni bioquímico antes de la suprarrenalectomía que pueda predecir el desarrollo del Síndrome de Nelson. (8). La edad al momento de la suprarrenalectomía ha demostrado ser un factor predictivo importante para el desarrollo del Síndrome de Nelson. Horky y col. en una serie de 66 pacientes encontraron una incidencia del Síndrome de Nelson del 23%. De los pacientes en los que se realizó la suprarrenalectomía antes de los 20 años de edad, el 100% desarrollaron síndrome de Nelson, entre los 20 a 39 años el 34.7% y de los mayores de 40 años, ninguno desarrolló el Síndrome de Nelson. (9) La suprarrenalectomía en pacientes menores de 35 años, incrementa el riesgo de desarrollar síndrome de Nelson (10). La radioterapia hipofisaria antes de la suprarrenalectomía podría reducir la incidencia del Síndrome de Nelson. (11)

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica del tumor, los tumores grandes, usualmente no son resecados completamente y el riesgo de recurrencia es elevado. (8)

No hay datos concluyentes de la efectividad del tratamiento médico en el Síndrome de Nelson. (9) Este esta dirigido a suprimir las concentraciones de ACTH (10). El ácido valproico es un inhibidor de la recaptura del ácido gama-aminobutírico, probablemente inhibe la liberación hipotalámica de CRH, (8) La ciproheptadina es un antagonista de la serotonina, fue inicialmente propuesto como un inhibidor hipotalámico de la secreción de ACTH, pero también se ha encontrado un efecto al reducir el tamaño del tumor hipofisario (9)

La bromocriptina es un agonista de la dopamina, (10) y junto con la cabergolina constituyen el tratamiento de elección de los prolactinomas. Con base en estudios previos, recientemente se ha propuesto que la cabergolina puede reducir las concentraciones de ACTH en algunos pacientes con síndrome de Nelson. Sin embargo, ninguno de estos agentes ha demostrado lograr la normalización prolongada de las concentraciones de ACTH. (11).

Recientemente se han reportado dos casos de pacientes con Síndrome de Nelson que fueron tratados con 1 y 2 mg semanales de cabergolina por un año con remisión completa del tumor y con la normalización de las concentraciones de ACTH (12,13).

En el presente estudio se evaluará el efecto de cabergolina en pacientes con síndrome de Nelson caracterizado por elevación de ACTH mayor de 400 pg/mL, hiperpigmentación y presencia de tumor hipofisario.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. ¿La administración de cabergolina a dosis de 1 o 2 mg/semana puede normalizar las concentraciones de ACTH en pacientes suprarrenalectomizados por enfermedad de Cushing?
2. ¿La cabergolina administrada en dosis de 1 o 2 mg/semana puede reducir el tamaño del tumor secretor de ACTH en pacientes suprarrenalectomizados por enfermedad de Cushing?

OBJETIVOS

1. Determinar si la cabergolina a dosis de 1 o 2 mg/semana normaliza las concentraciones de ACTH en pacientes suprarrenalectomizados por enfermedad de Cushing
2. Determinar si la cabergolina a dosis de 1 o 2 mg/semana reduce el tamaño del tumor secretor de ACTH en pacientes suprarrenalectomizados por enfermedad de Cushing.

JUSTIFICACIÓN

No hay datos concluyentes de la efectividad del tratamiento médico en el Síndrome de Nelson. (9) Este esta dirigido a suprimir las concentraciones de ACTH (10). El ácido valproico es un inhibidor de la recaptura del ácido gama-aminobutírico, probablemente inhibe la liberación hipotalámica de CRH, (8) La ciproheptadina es un antagonista de la serotonina, fue inicialmente propuesto como un inhibidor hipotalámico de la secreción de ACTH, pero también se ha encontrado un efecto al reducir el tamaño del tumor hipofisario (9)

La bromocriptina es un agonista de la dopamina, (10) y junto con la cabergolina constituyen el tratamiento de elección de los prolactinomas. Con base en estudios previos, recientemente se ha propuesto que la cabergolina puede reducir las concentraciones de ACTH en algunos pacientes con síndrome de Nelson. Sin embargo, ninguno de estos agentes ha demostrado lograr la normalización prolongada de las concentraciones de ACTH. (11).

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.

1. **Diseño del estudio:** Es un estudio clínico prospectivo longitudinal.

2. **Universo de trabajo:** Pacientes con Síndrome de Nelson definido como hiperpigmentación, concentraciones de ACTH iguales o mayores de 400 pg/mL y recrecimiento del adenoma hipofisario después de suprarrenalectomía bilateral por persistencia de la Enfermedad de Cushing, los cuales tuvieron diagnóstico y seguimiento en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero del 2000 a mayo del 2005.

3.-Variables:

- **Variable independiente:**

- a) Cabergolina a dosis de 1 a 2 mg/semana

- **Variable dependiente:**

- a) Concentraciones de ACTH
- b) Tamaño tumora

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES:

Cabergolina (Dostinex) tabletas de 0.5 mg.

- **Definición conceptual** es un agonista del receptor D2 (dopamina) de acción prolongada. Es un medicamento que se utiliza en la inhibición de la lactancia fisiológica, y en el tratamiento de desórdenes hiperprolactinémicos. Es el tratamiento de primera elección en el adenoma hipofisario secretor de prolactina.
- **Definición operativa:** Por su acción prolongada se administra dos a tres veces por semana. Las dosis deben incrementarse cada mes de acuerdo a la respuesta clínica. En la hiperprolactinemia puede emplearse hasta 4.5 mg por semana. En pacientes con insuficiencia hepática severa debe considerarse la dosis mas baja.
- **Escala de medición:** Cualitativa dicotómica 1 a 2 mg por semana.

ACTH Hormona adrenocorticotrópica

Definición conceptual.

Es una hormona secretada por el corticotropo .Esta regulada por el eje SNC-CRH- ACTH-cortisol (Sistema nervioso central, hormona liberadora de corticotropina- Hormona adrenocorticotrópica y cortisol). Sus acciones biológicas consisten en estimular la función y trofismo de la corteza suprarrenal (estimulando la secreción de cortisol, andrógenos y en menor medida mineralocorticoides. Su concentración plasmática normal es de 15 a 52 pg/mL por la mañana.

Definición operativa:

Se citó a los pacientes a las 7 am con ayuno de 12 horas, previa suspensión de prednisona (24 horas antes), y se extrajo 5 ml de sangre para la medición de ACTH. Se utilizó método de Radioinmunoanálisis (RIA), con una sensibilidad de 0.9 - 2.2 pmol/L con una variabilidad intra e interensayo de 7-12% y 12.-25%, respectivamente.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Tumor hipofisario.

Tumor en la silla turca con extensión o no a la región supra o paraselar.

Definición operativa: Se valoró el tamaño tumoral mediante Resonancia Magnética de hipófisis la cual fue realizada en fases simple y contrastada con gadolinio.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se incluyeron a todos los pacientes con Síndrome de Nelson diagnosticados de enero 2000 a marzo del 2005 que reunieron los criterios de selección.

CRITERIOS DE SELECCION:

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Pacientes con síndrome de Nelson, con o sin el antecedente de haber recibido radioterapia a hipófisis.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes que abandonaron el estudio
2. Pacientes que no cumplieran con cualquiera de los criterios diagnósticos de Síndrome de Nelson
3. Pacientes que no concluyeron las determinaciones de laboratorio y gabinete

PROCEDIMIENTO

Diagnóstico de la Enfermedad de Nelson

(Datos clínicos y bioquímicos: hiperpigmentación, ACTH mayor de 400 pg/mL, adenoma hipofisario demostrado en RMN)



Tratamiento con cabergolina 1 mg/semana



1 MES: si la concentración de ACTH

no se normalizó se incrementó la cabergolina a 2 mg/semana



3 MESES: Medición de ACTH y RMN



6 MESES: ACTH y RMN:

> ACTH normal y/o

Tumor : con reducción del 50% o más en la RMN

Continuamos con el tratamiento médico

> ACTH sin cambios y/o

Tumor: con reducción menor al 50%: Tratamiento Quirúrgico

RESULTADOS

Durante el periodo de enero del 2000 a febrero de 2005 se diagnosticaron 4 pacientes con Síndrome de Nelson, de los cuales únicamente dos reunieron los criterios de inclusión para el estudio (Tabla 1).

Caso 1.

Mujer de 40 años de edad con antecedente de Enfermedad de Cushing diagnosticada en 1997, con cirugía transesfenoidal en 1998 y 2001 en donde se documentó por inmunohistoquímica adenoma productor de ACTH. Se le realizó suprarrenalectomía bilateral en enero del 2004 por persistencia de la enfermedad. Se encontraba en tratamiento con prednisona 5 mg/día y Levotiroxina 100 mcg cada 24 horas. Mostró hiperpigmentación desde marzo del 2004, con niveles de ACTH de 960 pg/mL, evidencia de recrecimiento del tumor de hipófisis en enero del 2005, sin datos de síndrome quiasmático. Se inició tratamiento con cabergolina en dosis de 1 ½ tabletas los días lunes, miércoles y viernes, con mejoría de la hiperpigmentación y de los niveles de ACTH desde los primeros tres y seis meses de tratamiento. No se observaron cambios en el volumen tumoral. (Tabla 1, Fig. 1,2, 4). La paciente se encuentra actualmente en vigilancia bajo el tratamiento con Cabergolina.

Caso 2.

Mujer de 23 años de edad, con antecedente de Enfermedad de Cushing, diagnosticada en 1995, con cirugía transesfenoidal en 1997 documentándose por inmunohistoquímica adenoma productor de ACTH. Recibió radioterapia en 1998. Se le realizó suprarrenalectomía bilateral en junio 2002 por persistencia de la Enfermedad. Inicio con hiperpigmentación desde febrero del 2003, con niveles de ACTH de 3900 pg/ml y recrecimiento del adenoma hipofisario desde febrero del 2003, sin evidencia de síndrome quiasmático. Se encontraba en tratamiento con prednisona 5 mg cada 24 horas, Fludrocortisona 100 mcg/d, Desmopresina 10 mcg/d, Estrógenos conjugados 0.625 mg cada 24 horas. Se inició tratamiento con Cabergolina 0.5mg los días lunes y jueves, con discreta mejoría de la hiperpigmentación. El nivel de ACTH redujo significativamente en los primeros tres meses de tratamiento. No se observaron cambios en el tamaño tumoral. (Tabla 1, Fig. 1,3, 5). La paciente se encuentra actualmente en vigilancia bajo el tratamiento con Cabergolina.

TABLA. 1 CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE NELSON

PACIENTE	EDAD	SEXO	ACTH BASAL pg/mL	TRATAMIENTO PREVIO PARA EL CORTICOTROPINOMA	DEFICIENCIAS HORMONALES SECUNDARIAS	TERAPIA DE REEMPLAZO	IMAGEN HIPOFISARIA
1	40	FEM	960	CIRUGIA HIPOFISARIA SUPARRENALECTOMIA	HIPOGONADISMO HIPOCORTISOLISMO HIPOTIROIDISMO	LEVOTIROXINA PREDNISONA	EXTENSION SUPRASELAR
2	23	FEM	3900	CIRUGIA HIPOFISARIA RADIOTERAPIA SUPRARRENALECTOMIA	HIPOGONADISMO HIPOTIROIDISMO DAIBETES INSIPIDA HIPOCORTISOLISMO	ESTROFENOS CONJUGADOS LEVOTIROXINA DESMOPRESINA PREDNISONA	INVASION AL SENO CAVERNOSO IZQUIERDO

FIGURA 1.

Niveles de ACTH en pacientes con Síndrome de Nelson antes y después del tratamiento con cabergolina

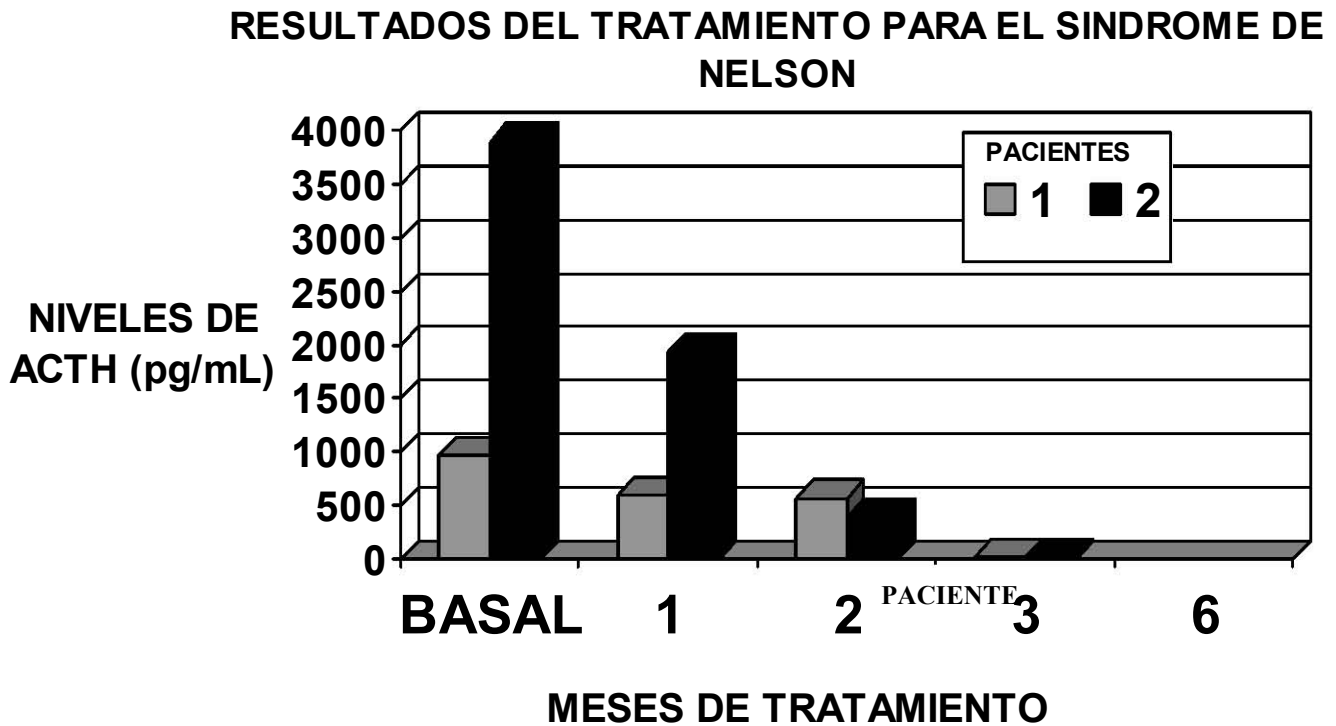


FIGURA 2

EFFECTOS DE LA CABERGOLINA SOBRE LOS NIVELES DE ACTH EN EL PACIENTE 1

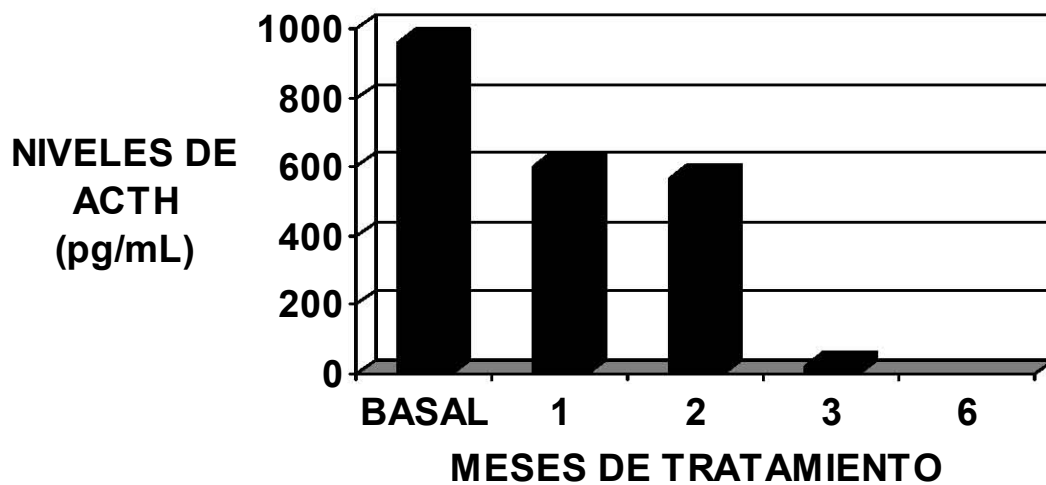


FIGURA 3

EFFECTO DE CABERGOLINA SOBRE LOS NIVELES DE ACTH EN EL PACIENTE 2

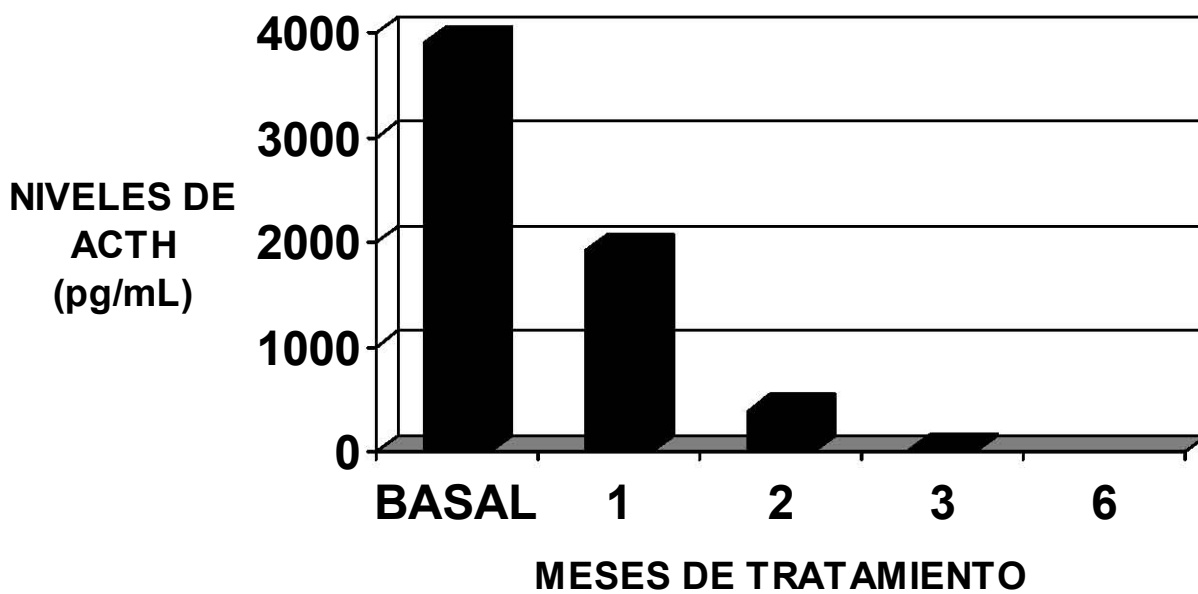


Fig. 4- Imagen Hipofisaria Paciente 1

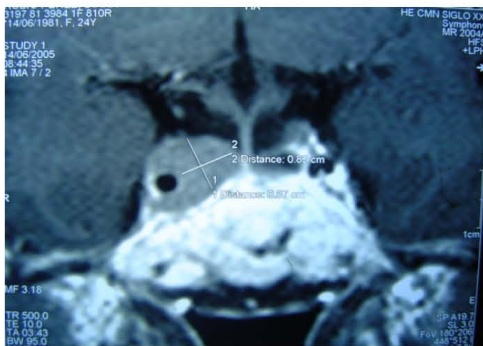


PRE TRATAMIENTO

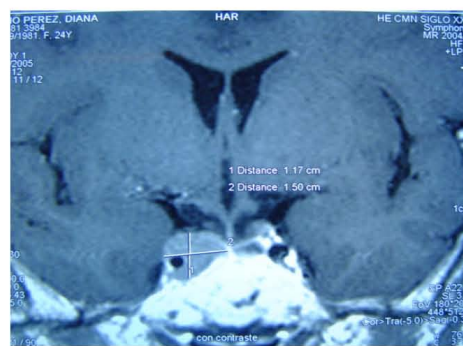


6 MESES POST TRATAMIENTO

Fig. 5- Imagen Hipofisaria Paciente 2



PRE TRATAMIENTO



6 MESES POST TRATAMIENTO

DISCUSION

La dopamina es uno de los factores inhibidores fisiológicos más importantes de la secreción de prolactina. En estudios in Vitro se ha demostrado que tiene una alta afinidad por los receptores D2 que se expresan principalmente en las membranas de las células hipofisarias productoras de prolactina. Al unirse a su receptor, inhibe la adenilato ciclasa, la producción de AMP cíclico, la secreción de prolactina y muy probablemente de ACTH (16). La cabergolina es un fármaco que tiene propiedades dopaminérgicas, actúa en forma selectiva, potente y con efecto prolongado. Es el medicamento de primera elección en los adenomas hipofisarios productores de prolactina.

Hay dos reportes previos que demuestran el efecto inhibitor de la cabergolina sobre las concentraciones de ACTH cuando es administrada en dosis de entre 1 Y 2 mg a la semana (12,13) en pacientes con síndrome de Nelson. En estos estudios después de un año de tratamiento se ha reportado la reducción del tamaño tumoral en forma casi completa.

En nuestros dos casos, a 3 meses de tratamiento, las concentraciones de ACTH redujeron aproximadamente un 85%, sin embargo su efecto en el tamaño tumoral ha sido poco evidente a 6 meses de seguimiento, muy probablemente por el corto tiempo de seguimiento.

Una posible explicación sobre la falta de respuesta al tamaño tumoral es el tiempo de administración del medicamento, ya que en los reportes previos el tratamiento ha sido administrado durante por lo menos un año.

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio y aun cuando involucro un numero muy reducido de pacientes, podemos sospechar que la Cabergolina administrada en dosis de 0.5 mg dos veces por semana puede normalizar eficazmente los niveles de ACTH en pacientes con Síndrome de Nelson.

Los pacientes con síndrome de Nelson plantean actualmente un problema terapéutico debido a que en muchas ocasiones la enfermedad es refractaria al tratamiento convencional y por otro lado dicho tratamiento puede representar cierto riesgo de morbi-mortalidad. La investigación continua es necesaria en estos pacientes con la finalidad de desarrollar una terapia médica efectiva que permita reducir los niveles de ACTH y el tamaño tumoral.

La Cabergolina ofrece una opción terapéutica que necesita ser investigada con ensayos clínicos controlados en un mayor número de pacientes con síndrome de Nelson.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio aunque se incluyó un número muy reducido de pacientes, podemos concluir que la Cabergolina administrada en dosis de 0.5 mg dos veces por semana puede normalizar eficazmente los niveles de ACTH en pacientes con Síndrome de Nelson.

En nuestros dos casos, a 3 meses de tratamiento, las concentraciones de ACTH redujeron aproximadamente un 85%, sin embargo su efecto en el tamaño tumoral ha sido poco evidente a 6 meses de seguimiento, muy probablemente por el corto tiempo de seguimiento.

Una posible explicación sobre la falta de respuesta al tamaño tumoral es el tiempo de administración del medicamento, ya que en los reportes previos el tratamiento ha sido administrado durante por lo menos un año.

ANEXOS:

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre.....Afiliación.....Dirección.....Teléfono.....

Edad:..... Sexo.....Tiempo de evolución de la Enf.Cushing.....

Macroadenoma.....microadenoma.....

Radioterapia hipofisaria: # de sesiones.....Fecha.....

Suprarrenalectomía bilateral.....Fecha.....

Ejes hormonales al inicio del estudio:

Fecha	T4L	TSH	LH	FSH	E2 ó Test	Prolactina	GH	Diabetes insípida

Inicio y seguimiento del estudio:

Tiempos	Fecha	ACTH	RMN. Tamaño tumor	Pigmentación
Basal				
1 meses de Tx				
2 meses				
3 meses				
6 meses de Tx				

Efectos colaterales del tratamiento con cabergolina Si.....No.....

.....

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Con fecha _____

Por _____ medio _____ de _____ la _____ presente
yo _____

acepto participar en el proyecto de investigación titulado: ***EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON CABERGOLINA EN EL SÍNDROME DE NELSON.***

Se me ha explicado que padezco dicho síndrome y los autores me proponen participar en el proyecto con el objetivo de estudiar el efecto de un medicamento que se utiliza en los tumores productores de prolactina como una alternativa para mi padecimiento.

Mi participación consistirá en autorizar el tratamiento médico con cabergolina y el someterme a una vigilancia estricta con citas periódicas para la valoración de la respuesta. Estoy enterada que es un tratamiento nuevo y en el caso de que la respuesta no sea efectiva seré sometida a tratamiento quirúrgico. Me han informado que hasta en un 3.3% puede presentarse efectos colaterales del medicamento principalmente mareo, náusea y cefalea. Las muestras de mi sangre, obtenidas durante los estudios de seguimiento son las habituales de todo paciente con tumor hipofisario. Además se me practicará estudio de Resonancia magnética al inicio del tratamiento y al tercer mes. Los riesgos son los que podrían presentar de manera habitual por la toma de sangre (hematoma, inflamación, infección) En caso de que presente algún malestar debido al medicamento se me brindará la oportunidad de abandonar el estudio y así poder recibir la mejor alternativa para mi tratamiento.

Autorizó la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantenga el secreto profesional. El estudio no implica un costo para mí o mis familiares.

Los resultados de este estudio ayudarán posiblemente a determinar un mejor tratamiento de este síndrome en mi caso y para el de otros pacientes.

Nombre y firma de paciente

Nombre y firma del médico

Testigo

Testigo

BIBLIOGRAFIA

1. Oldfeld EH. Cushing disease. *J Neurosurg.* 2003 ;98:948-51
2. Trainer PJ, Lawrise HS, Verhest J, Howlett TA, Lowe DG, Grossman AB, Savage MO, Afshar F, Besser GM. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:73-78
3. Pieters G, Hermus A, Meijer E, Smals A, Kloppenborg P. Predictive factors for initial cure and relapse rate after pituitary surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1122-1126
4. Moore T, Dluhy R, William G, Cain J. Nelson's syndrome: frequency, prognosis, and effect of prior pituitary irradiation. *Ann Intern Med* 1976;85:731-34
5. Nelson DH, Meakin JW, Thom GW. ACTH producing tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1960;52:560-69
6. Pereira MA, Halpern A, Salgado LR, Mendonca BB, Nery M, Liberman B, Streeten DH, Wajchenberg BL. A study of patients with Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 ;49:533-9.
7. Cohen K, Noth R, Pechinski T. Incidence of pituitary tumors following adrenalectomy. 1978;130:575-79
8. Elias AN, Gwinup G, Chune G. Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Oct;37(4):385.

9. Kemink L, Pieters G, Hermus A, Smals A, Kloppenborg P. Patient's age is a simple predictive factor for the development of Nelson's syndrome after total adrenalectomy for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 ;79(3):887-
10. Kasperlik-Zaluska A, Nielubowicz J, Wislawski J et al. Nelson's syndrome : incidence and prognosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;19:693-98
11. Kemink L, Grotenhuis J, De Vries J, Pieters G, Hermus A, Smals A. Management of Nelson's syndrome: observations in fifteen patients. *Clin Endocrinology* 2001;54:45-52
12. Mercado-Asis LB, Yanovski JA, Tracer HL, Chik CL, Cutler GB Jr. Acute effects of bromocriptine, cyproheptadine, and valproic acid on plasma adrenocorticotropin secretion in Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 ;82(2):514-7.
13. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine Receptors: From Structure to Function.
14. Molich ME, Thorner MO, Wilson C. Management of prolactinomas . *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:996-1000.
15. Resistance to Cabergoline as Compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: Prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5256-5261

16. Casulari LA, Naves LA, Mello PA, Pereira Neto A, Papadia C. Nelson's syndrome: complete remission with cabergoline but not with bromocriptine or cyproheptadine treatment. *Horm Res.* 2004;62(6):300-5.
17. Pivonello R, Faggiano A, Di Salle F, Filippella M, Lombardi G, Colao A. Complete remission of Nelson's syndrome after 1-year treatment with cabergoline. *J Endocrinol Invest.* 1999 ;22(11):860-5.