



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PROLACTINOMAS INVASORES
GIGANTES Y MEGAGIGANTES QUE INICIAN TRATAMIENTO CON
CABERGOLINA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA

METZTLI CALVA GONZÁLEZ

TUTOR DE TESIS

DR. EDGAR DANIEL CRAIL MELÉNDEZ

Ciudad de México, Mayo 2022





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).

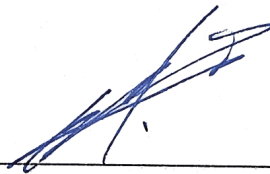
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

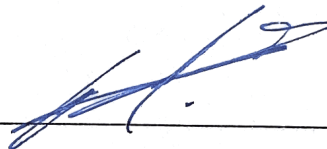


DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. EDGAR DANIEL CRAIL MELÉNDEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE (Nombre de la Especialidad)



DR. EDGAR DANIEL CRAIL MELÉNDEZ

TUTOR DE TESIS

CARTA DE AUTENTICIDAD

Ciudad de México, a 23 de Mayo de 2022.

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA
P R E S E N T E

Los que suscriben manifestamos que el trabajo de tesis: “Frecuencia de efectos adversos neuropsiquiátricos en pacientes con diagnóstico de prolactinomas invasores gigantes y megagigantes que inician tratamiento con cabergolina en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso NO EXCLUSIVA que se otorga al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

MEDICO RESIDENTE

TUTOR DE TESIS

Metzli Calva
Gonzalez 

(NOMBRE Y FIRMA)



(NOMBRE Y FIRMA)



OFICIO N° CEI/109/21
ASUNTO: Protocolo 74/20

Comité de Ética en Investigación

Dra. Zoila Trujillo De los Santos
Presidenta

Ciudad de México, a 15 de octubre del 2021

M. en C. Adriana Ochoa Morales
Secretaria

DRA. LESLY A. PORTOCARRERO ORTÍZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL

Vocales:

ESTIMADA DRA. PORTOCARRERO:

Dr. Nicasio Arriada Mendicosa

En relación a su protocolo de investigación No. 74/20 titulado " **FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PROLACTINOMAS INVASORES GIGANTES Y MEGAGIGANTES QUE INICIAN TRATAMIENTO CON CABERGOLINA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ.**"

Dra. Marie-Catherine Boll W.

Mtra. Claudia García Pastrana

M.E. Guadalupe Nava Galán

Dr. Francisco Paz Rodríguez

En opinión de nuestros evaluadores, desde la perspectiva del Comité de Ética en Investigación, cumple con los criterios de tener valor social, científico y métodos adecuados para llevarlo a cabo.

Dra. Alejandra Sánchez Guzmán

Dr. José de Jesús Flores Rivera

La capacidad del equipo de investigación, así como los medios disponibles son idóneos y la selección de los sujetos participantes es justa y equitativa, responde a las interrogantes científicas incluidas en la investigación, intenta reducir al mínimo los riesgos y maximizar los beneficios sociales y científicos de los resultados.

Dr. Iván Pérez Nerl

Dr. Luis M. Pesci Eguía

El procedimiento para obtener el consentimiento informado es el adecuado, cumple con el requisito de confidencialidad de los datos y derecho a la privacidad, ya que no aparecerán datos personales de los pacientes.

En consecuencia, este Comité **APRUEBA** que el proyecto se ejecute en los términos mencionados. Se recuerda al investigador que al llevar a cabo este proyecto contrae una serie de compromisos con respecto al Comité (Anexo)

Quedamos de usted,

ATENTAMENTE



DRA. ZOILA GLORIA TRUJILLO DE LOS SANTOS
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



M. EN C. ADRIANA OCHOA MORALES
SECRETARIA



SALUD



**INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ**

Ciudad de México a 4 de marzo de 2021

INNN-DI-DIC-34-2021

ASUNTO: APROBACIÓN PROTOCOLO 74/20

**DRA. LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTÍZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
P R E S E N T E**

La presente es para informarle que su protocolo de investigación **No. 74/20** intitulado: **"FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PROLACTINOMAS INVASORES GIGANTES Y MEGAGIGANTES QUE INICIAN TRATAMIENTO CON CABERGOLINA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ)",** ha sido evaluado por el Comité de Investigación y dictaminado el día 04 de marzo del 2021 como:

DRA. LESLY AMINTA
INVESTIGADOR PRINCIPAL

Aprobado

No obstante, y en caso de que el protocolo de investigación involucre seres humanos, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación, así como del Comité de Bioseguridad en caso de así requerirse.

Cabe recordar que, al realizar este protocolo de investigación, adquiere el compromiso ineludible de informar a los Comités y a la Dirección de Investigación semestralmente, los avances de su protocolo, eventos adversos, publicaciones y presentaciones en congresos que este genere, así como la terminación del mismo.

Esta aprobación, tiene vigencia hasta **enero del 2022** según manifiesta el cronograma del protocolo. En caso de requerir una prórroga, deberá enviar su solicitud al menos 30 días naturales antes de la fecha de término de vigencia para evitar la suspensión del protocolo.

ATENTAMENTE


**DR. GREGORIO AMIN CERVANTES ARRIAGA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

c.c.p. Expediente

SERIE: 25.1

ATENCIÓN

DR. GREGORIO AMIN
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



**INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA**
MANUEL VELASCO SUÁREZ

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES

Ciudad de México a 14 de julio del 2022
INNN-DI-DIC-314-22
ASUNTO: APROBACIÓN DE PRÓRROGA

DRA. LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTÍZ
CLÍNICA DE ENDOCRINOLOGÍA
PRESENTE

En seguimiento a su carta recibida el día 12 de julio del 2022, le notificó a Usted que el Comité de Investigación a través de mi Departamento ha decidido **APROBAR** la extensión de prórroga a partir de la fecha solicitada hasta 01 de agosto del 2022 del protocolo de investigación No. 74/20 intitulado: "FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE PROLACTINOMAS INVASORES GIGANTES Y MEGAGIGANTES QUE INICIAN TRATAMIENTO CON CABERGOLINA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ".

Sin más por el momento quedo de usted.



DEPARTAMENTO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

ATENTAMENTE

DR. GREGORIO AMIN CERVANTES ARRIAGA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

CC. -Dr. Francisco Camilo de la Fuente Sandoval, - Director de Investigación, -Presente
-Expediente

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ
CALLE DE LA INVESTIGACIÓN 100, SECTOR DE LA INVESTIGACIÓN, CIUDAD DE MÉXICO, CDMX, MÉXICO



Dedicatoria

Este trabajo está dedicado a quienes me acompañaron y guiaron en el camino de mi formación profesional, especialmente a mis maestros y pacientes .

Notas de agradecimiento

Agradezco a mi familia, que siempre confió en mí y me animó a cumplir mi sueño de ser especialista. También a mis asesores, por su tiempo y paciencia para poder concluir este trabajo.

Índice

Tabla de contenido

<i>Portada y hoja de firmas</i>	2
<i>Carta de autenticidad</i>	3
<i>Carta de aprobación de comité de ética</i>	4
<i>Carta de aprobación de comité de investigación</i>	5
<i>Prórroga carta de aprobación de comité de investigación</i>	6
<i>Dedicatoria</i>	7
<i>Notas de agradecimiento</i>	7
<i>Índice</i>	8
<i>Resumen</i>	9
<i>Introducción</i>	10
<i>Antecedentes</i>	10
<i>Planteamiento del problema</i>	12
<i>Hipótesis</i>	12
<i>Objetivos</i>	13
Objetivos principales	13
Objetivos secundarios	13
<i>Justificación</i>	14
<i>Marco teórico</i>	15
<i>Metodología</i>	20
<i>Resultados</i>	24
<i>Discusión</i>	28
<i>Fortalezas</i>	32
<i>Limitaciones</i>	32
<i>Conclusiones</i>	33
<i>Bibliografía</i>	34
<i>Anexos</i>	38
<i>Consideraciones éticas</i>	38
<i>Carta de consentimiento informado</i>	39

Resumen

Introducción. Existe evidencia en la literatura de que existen efectos adversos neuropsiquiátricos asociados al uso de agonistas dopaminérgicos en pacientes con Enfermedad de Parkinson. También se ha reportado que estos efectos adversos pueden ocurrir en pacientes que presentan prolactinomas gigantes y son tratados con estos fármacos. Hasta el momento, ésto no ha sido documentado en población mexicana, por lo que los resultados de este estudio toman relevancia para poder brindar una atención clínica integral y oportuna a nuestros pacientes.

Objetivo. Describir efectos adversos neuropsiquiátricos asociados al uso de cabergolina en pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que cursan con diagnóstico de prolactinomas gigantes y megagigantes.

Metodología. Se trata de un estudio observacional de cohorte prospectivo con una muestra de 10 pacientes (n=10) tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. El periodo de seguimiento fue de 6 meses a través de entrevistas clínicas seriadas y aplicación de clinimetría validada para el tamizaje y clasificación de depresión, ansiedad, cambios en la función sexual relacionados a tratamiento e impulsividad. Para el análisis estadístico se aplicó estadística descriptiva.

Resultados. Encontramos una incidencia del 20% de efectos adversos neuropsiquiátricos asociados al uso de cabergolina, presentándose un caso de manía con síntomas psicóticos y uno de hipersexualidad. Previo al inicio del tratamiento, 70% de los pacientes presentaba depresión y/o ansiedad clínicamente significativa. Todos los pacientes tuvieron una reducción del tamaño del tumor y una tendencia hacia la recuperación de los ejes hormonales. No se encontró correlación estadísticamente significativa entre ninguna de nuestras variables.

Conclusiones. Los pacientes que presentan prolactinomas gigantes pueden presentar distintos síntomas neuropsiquiátricos durante su evolución clínica. Estos pueden estar asociados a mecanismos propios de la enfermedad de base o al uso de cabergolina. Debido a la gran prevalencia de depresión y ansiedad en esta población, sugerimos realizar una evaluación de salud mental de tamizaje en todos los pacientes que presenten esta patología previo al inicio de tratamiento.

Introducción

Antecedentes

En la literatura se han reportado múltiples casos de efectos adversos neuropsiquiátricos por tratamiento de prolactinomas con agonistas dopaminérgicos entre los cuales se reportan el juego patológico, hipersexualidad, psicosis, depresión, manía y trastornos por control de los impulsos ^(9,10,11,12,13,14,15,2,22,23,24,25,26)

Se han publicado múltiples ensayos clínicos en los cuales se ha encontrado una relación causa-efecto entre el tratamiento con agonistas dopaminérgicos y desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos, la mayor parte de la literatura se centra en identificar los trastornos por control de los impulsos. A continuación se enlistan algunos estudios publicados:

En 2011 Martinkova et.al publicaron un estudio transversal en el que evaluaron a través de la Entrevista de Minnesota para los trastornos impulsivos a 20 pacientes con diagnóstico de adenomas hipofisarios en tratamiento con agonistas dopaminérgicos para determinar la incidencia encontrando una incidencia del 10 % (2 pacientes) que desarrollaron juego patológico, ingesta compulsiva e hipersexualidad.⁽¹⁸⁾

En 2013 Barake et.al. Realizaron un estudio que involucro a 30 pacientes de 20-65 años de edad, de los cuales 10 tenían hiperprolactinemia idiopática o secundaria a prolactinoma y que se encontraban en tratamiento con antagonistas dopaminérgicos. Los otros 20 pacientes formaron dos grupos controles : 10 pacientes con hiperprolactinemia y sin manejo farmacológico y 10 pacientes con niveles normales de prolactina que tenían un diagnóstico de adenoma no funcionante o quistes de la bolsa de Rathke. Todos los pacientes se evaluaron en busca de manifestaciones psiquiátricas a través de dos cuestionarios autoaplicables : el Sistema de inhibición (BIS) y activación de comportamiento (BAS) y la escala de impulsividad de Barratt (BISS -11) y dos pruebas psicométricas en computadora : The Balloon Analog Risk Task (BART) y The Experiential Discounting Task (EDT). Todos los pacientes con excepción de uno fueron tratados con cabergolina en una dosis media semanal de 1.1 mg (0.5- 2mg) y con una duración media del tratamiento de 33 meses. No encontraron ninguna diferencia entre los tres grupos en la escala BIS/BAS , en cuanto a la BISS-11 encontraron que los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos puntuaron más alto en la subescala de impulsividad cognitiva, sin diferencia en ítems de impulsividad motora o no planeada (16.7 +/- 2.7 vs grupo 2 12.3+/- 2.5) y grupo 3 (14.7 +/- 4.4) (p= 0.04) . En el EDT encontraron una tendencia a mayor impulsividad en el grupo 1 en comparación con los otros dos grupos sin embargo este hallazgo no tiene significancia estadística (p=0). También encontraron una relación proporcional entre aumento de dosis del fármaco y mayor impulsividad ⁽²⁰⁾.

En 2014, Bancos et al. realizaron un estudio de casos y controles en el cual buscaron establecer la prevalencia de TCI y factores de riesgo asociados en 77 pacientes con prolactinomas que se encontraban en tratamiento con agonistas dopaminérgicos y 70 pacientes con adenomas no productores y sin tratamiento con agonistas dopaminérgicos encontrando una prevalencia del 24.68% de TCI en el primer grupo y 17.1 % en el segundo grupo. También encontraron que los hombres del primer grupo tenían mayor prevalencia en comparación con los del segundo grupo (20 vs 25.6), el TCI más prevalente fue hipersexualidad 12.99 vs 2.87 y no encontraron diferencia en mujeres. No encontraron relación entre fármaco usado, dosis o duración del tratamiento con el desarrollo de TCI ⁽¹⁹⁾ .

En 2018 Celik et al. Realizaron un estudio prospectivo con seguimiento de un año, con seguimiento de 25 pacientes con diagnóstico de prolactinoma, 31 con diagnóstico de adenoma no funcionante y 32 controles sanos. Se evaluaron a través de la entrevista de Minnesota para los trastornos impulsivos revisada (MIDI-R) ,la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11), listado de comprobación de síntomas (SCL-90R), la escala de Beck para depresión y escala de Beck para ansiedad. Encontraron una incidencia de 8% de trastornos de control de los impulsos (hipersexualidad) en pacientes tratados con cabergolina. Además encontraron una tendencia a puntuar más alto en la SCL-90-R para síntomas como obsesiones, sensibilidad interpersonal, ideación paranoide, hostilidad y ansiedad fóbica en estos pacientes en comparación con los controles sanos⁽¹⁶⁾.

En 2019, Sema Ciftci et al. publicaron un estudio transversal multicéntrico que evaluó 308 pacientes con diagnóstico de prolactinoma que recibieron tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Se evaluaron a través del Cuestionario sobre conductas impulsivas y compulsivas en la enfermedad de Parkinson (QUIP) y la escala de impulsividad de Barratt (BIS-11), encontraron una incidencia de trastornos por control de los impulsos del 17% siendo más común la hipersexualidad ⁽¹⁷⁾ .

Planteamiento del problema

Existe evidencia clínica en la literatura mundial acerca de los posibles efectos adversos neuropsiquiátricos con el uso de agonistas dopaminérgicos en pacientes con prolactinomas aunque no existe ningún estudio realizado en población mexicana. Se propone la realización de un estudio que permita la evaluación clínica previa y posterior al uso de cabergolina, de pacientes con prolactinomas en un contexto individual, así como su evaluación clinimétrica a través de entrevista psiquiátrica basada en el DSM-V y escalas clínicas (escala de depresión de Beck, escala de Hamilton de ansiedad, escala de Hamilton de depresión, Escala de Impulsividad de Barratt, escala de medición de función sexual) para evaluar la incidencia y severidad de trastornos psiquiátricos asociados a la administración de cabergolina.

Hipótesis

Un 10% de los pacientes con diagnóstico de prolactinoma invasor gigante o tratados con cabergolina tendrán efectos adversos neuropsiquiátricos que serán detectados y medidos a través de entrevista clínica y escalas psiquiátricas (escala de depresión de Hamilton, escala de ansiedad de Hamilton, escala de depresión de Beck, Escala de impulsividad de Barratt, Escala de medición de función sexual) previo al inicio del tratamiento, al mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses de iniciado el fármaco.

Objetivos

Objetivos principales

1. Determinar la incidencia de efectos adversos neuropsiquiátricos asociados a la administración de cabergolina mediante la aplicación de escalas y entrevista psiquiátrica.
2. Determinar la prevalencia de efectos adversos neuropsiquiátricos asociados a la administración de cabergolina en el tratamiento de prolactinomas posterior a los 3, 6 ,9 y 12 meses del inicio del tratamiento .

Objetivos secundarios

1. Describir los potenciales efectos adversos neuropsiquiátricos de la administración de cabergolina en los sujetos estudiados.
2. Seguir la evolución de las afecciones neuropsiquiátricas durante el tratamiento.
3. Determinar si la presencia de antecedentes personales psiquiátricos aumenta el riesgo de desarrollar síntomas neuropsiquiátricos con el uso de la cabergolina.
4. Describir el efecto de la restauración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal sobre la evolución o aparición de trastornos neuropsiquiátricos.

Justificación

Existe extensa evidencia básica y clínica de los potenciales efectos adversos neuropsiquiátricos (trastornos afectivos, trastornos del control de los impulsos, psicosis) secundarios a la administración de los agonistas dopaminérgicos para distintas patologías en las que estos son tratamientos de primera elección como enfermedad de Parkinson y Síndrome de piernas inquietas, sin embargo existe poca evidencia científica de la incidencia y prevalencia de estas manifestaciones en pacientes con prolactinomas. Los resultados de la presente investigación aportarán valiosa información sobre la incidencia de estos en esta población específica con lo cual se podrá impulsar la búsqueda intencionada de estos durante las consultas de los médicos que prescriben dichos fármacos en esta entidad derivando en una atención clínica más eficiente y segura para los pacientes.

Marco teórico

Los adenomas hipofisarios son tumores frecuentes y representan del 10% al 20% de las neoplasias intracraneales siendo la tercera neoplasia por orden de frecuencia por detrás de los gliomas y tienen una prevalencia estimada entre 80-90 casos por cada 100,000 habitantes ^{1,2}; de estos tumores aproximadamente el 40% crecen a expensas de células lactotropas y son denominados prolactinomas⁽²⁷⁾, estos se clasifican por su tamaño como microprolactinomas cuando miden <10 mm de diámetro, macroprolactinomas cuando miden >10 mm de diámetro y prolactinomas gigantes cuando miden >40 mm, estos últimos representan del 1-5% de la totalidad de prolactinomas. En cuanto a distribución por género los dos primeros son más frecuentes en mujeres y los últimos son más frecuentes en hombres con un ratio H:M 9 a 1²⁹.

El cuadro clínico de los prolactinomas gigantes consiste en prolactina sérica elevada por >1000 ng/mL (21,000 mU/L), hipogonadismo e hipopituitarismo lo cual se manifiesta en hombres como disfunción eréctil y en mujeres como amenorrea y galactorrea. Debido a su gran tamaño pueden presentar comportamiento invasivo con extensión supraselar ocasionando compresión quiasmática e involucro de las estructuras ventriculares, extensión paraselar hacia el seno cavernoso y lóbulo temporal, inferiormente puede extenderse hacia el seno esfenoidal y clivus y posteriormente afectar tallo cerebral, secundario a este comportamiento invasivo pueden ocasionar síntomas de desinhibición frontal, desorientación, deterioro cognitivo reversible, hemiparesia, alucinaciones olfatorias, epilepsia de lóbulo temporal, fístula nasal de LCR, epistaxis, exoftalmos, afección de nervios del cráneo (III, IV, V y VI) e hidrocefalia⁽²⁸⁾.

El tratamiento tiene como objetivo la normalización o disminución de niveles de prolactina, la disminución del tamaño tumoral con mejoría de datos de focalización por compresión de estructuras adyacentes, la normalización de niveles de testosterona para lograr eugonadismo y la recuperación de los ejes hormonales que pudieran verse afectados logrando una mejoría del potencial reproductivo de los pacientes. La sociedad de Endocrinología recomienda el tratamiento médico con administración de cabergolina como fármaco de primera elección, este corresponde a la categoría de agonistas dopaminérgicos derivados de la ergotamina y ha demostrado mayor efectividad terapéutica que otros fármacos de este grupo debido a su alta selectividad por receptores D₂ y su vida media aproximada de 65 horas además de ocasionar menor incidencia de efectos adversos^{3,4}, los efectos adversos más frecuentes asociados a su administración son: náusea, hipotensión postural, cefalea, fenómeno de Raynaud, congestión nasal y constipación, en menor frecuencia se han reportado enfermedad valvular cardíaca y síntomas neuropsiquiátricos como trastornos del control de los impulsos, depresión, ansiedad, psicosis y manía los cuales se han reportado como efectos de novo y como exacerbación de sintomatología previa⁹.

La tasa de respuesta con este tratamiento es hasta el 90% para microprolactinomas, 70-80% para macroprolactinomas y 60-68% para prolactinomas gigantes, a pesar de ésto el tratamiento médico continua siendo el tratamiento de elección para esta entidad sobre otras maniobras terapéuticas como la intervención quirúrgica debido a que se ha reportado que los procedimientos quirúrgicos generalmente no son curativos y requieren que los pacientes reciban posteriormente tratamiento con agonistas dopaminérgicos ya que generalmente no se logra la completa resección tumoral además de presentar alto riesgo de complicaciones secundarias al procedimiento quirúrgico entre las cuales se encuentran diabetes insípida, deterioro cognitivo, fístulas de LCR, meningitis y mortalidad perioperatoria ²⁸.

Bases neuroanatómicas.

Prolactina. La prolactina es una hormona polipeptídica cuya estructura es una cadena de aminoácidos con tres puentes disulfuro entre seis residuos de cisteína , ⁽³¹⁾ se encuentra codificada en el cromosoma 6 y se sintetiza predominantemente en las células lactotropas de la hipófisis anterior , participa en funciones como la regulación del estrés , embarazo y lactancia, metabolismo, inmunoregulación , neurogénesis, neuroprotección , regulación emocional y osmoregulación; algunos otros sitios de síntesis son el hipotálamo, placenta, decidua, miometrio de mujeres no embarazadas y glándulas mamarias^(30,31).

Receptores. El gen codificador del receptor de prolactina humana (Prl-H) se encuentra localizado en el cromosoma 5, es un receptor que pertenece a la familia de los receptores de citocinas y se han descrito tres formas principales: corta, media y larga. En el hipotálamo se expresan formas largas y cortas mientras que en núcleo arqueado y periventricular se expresan principalmente las formas largas, estas tres regiones tienen una participación importante en el tono dopaminérgico por lo que la expresión de receptores de Prl en estos sitios permite que se lleve a cabo un mecanismo de regulación inhibitorio.

Consideraciones anatómicas.

El cerebro tiene distintos sistemas dopaminérgicos entre los cuales se encuentran el nigroestriatal, mesolímbico, mesocortical y un sistema tuberoinfundibular, este último es el que se encuentra implicado en la regulación de la secreción de prolactina; la anatomía de este sistema consiste en cuerpos neuronales dopaminérgicos que se encuentran en el núcleo arqueado y núcleo periventricular hipotalámico los cuales conforman dos sistemas dopaminérgicos : el sistema tuberoinfundibular (TIDA) y el sistema PHDA (Periventricular hipofisiario).

El sistema TIDA consiste en cuerpos neuronales localizados en la parte dorsomedial del núcleo arqueado cuyos axones terminan en la eminencia media y secretan su

neurotransmisor cerca del sistema porta hipofisiario, el cual es transportado a través de este último hacia la adenohipófisis mientras que el sistema Periventricular consiste en cuerpos dopaminérgicos que se encuentran en núcleo periventricular y cuyos axones se proyectan a través de la eminencia media y tallo hipofisiario y terminan en el lóbulo intermedio y la neurohipófisis ^(32,33) .

Mecanismo de regulación

El mecanismo de regulación de secreción de prolactina es a través del eje hipotálamo-prolactina por un mecanismo de retroalimentación de asa corta en el cual participan los dos sistemas dopaminérgicos previamente mencionados, los cuerpos neuronales dopaminérgicos ubicados en el núcleo arqueado y periventricular tienen receptores de prolactina respondiendo así a cambios en los niveles de prolactina generando un aumento de actividad de la enzima tirosina hidroxilasa, la cual es la enzima limitante en la producción de catecolaminas, secundario a esto ocurre un aumento de secreción dopaminérgica y la inhibición de la secreción de prolactina por el aumento de tono inhibitorio dopaminérgico. Algunos escenarios que modifican los niveles de prolactina son el embarazo, la lactancia y los prolactinomas en los cuales existe la característica de que los cuerpos neuronales dopaminérgicos se vuelven refractarios a los niveles elevados de prolactina por lo cual no se activa el mecanismo de regulación permitiendo así una hiperprolactinemia persistente^(32,33) .

A nivel celular, se postula que el principal mecanismo a través del cual se inhibe la liberación de prolactina es induciendo la hiperpolarización de la membrana celular de la célula lactotropa seguido de la inactivación de canales de calcio dependientes de calcio lo cual provoca una disminución de la concentración de calcio intracelular suprimiendo así la liberación de prolactina de las vesículas que la contienen, posteriormente se modifica la velocidad de síntesis a través de la disminución de actividad de la enzima adenilato ciclasa con una consecuente disminución de la transcripción génica y cambios en la morfología celular lo cual resulta en la instauración de actividad antimitótica en las células lactotropas^(32,33) .

Moduladores de la interacción prolactina-dopamina.

Serotonina. Tiene un efecto estimulador en la secreción de prolactina en hipotálamo e hipófisis. En hipófisis anterior actúa a través del receptor serotoninérgico 5-HT₄ , en el hipotálamo se han descrito la presencia de receptores serotoninérgicos tipo 1A, 2A y 2C.

Estrógenos. Actúan como estimuladores de secreción de prolactina, a nivel de hipófisis anterior el estradiol es antidopaminérgico posiblemente a través de la reducción de receptores dopaminérgicos en las células lactotropas. En el hipotálamo, disminuye las aferencias dopaminérgicas de éste hacia la hipófisis.

Opioides. Existe evidencia que los opioides endógenos regulan la secreción de prolactina principalmente en relación a estímulos estresores, los estresores

disminuyen la actividad del sistema TIDA a través de la activación de vías inhibitorias lo cual provoca un aumento en el nivel de prolactina⁽³³⁾.

Funciones de prolactina.

Respuesta al estrés. La exposición a estresores activa el eje HHA provocando la liberación de hormona liberadora de corticotropina (GHR) en el núcleo paraventricular del hipotálamo el cual estimula la liberación de adrenocorticotropina de la hipófisis lo cual a su vez estimula la liberación de glucocorticoides en las glándulas adrenales. Se plantea la hipótesis de que la prolactina modula la actividad del eje HHA a través de una inhibición de las aferencias hacia el núcleo periventricular (NPV), adicionalmente a esto la prolactina es secretada en el NPV y en el área medial preóptica en respuesta a algunos estímulos fisiológicos entre los cuales se encuentra el estrés.

Respuesta emocional. Se ha estudiado el papel de la prolactina en comportamientos ansiosos y depresivos. Se ha observado que la administración intracerebroventricular o intravenosa de prolactina en ratas ocasiona un efecto ansiolítico, en humanos se ha observado que niveles elevados de prolactina se relacionan con malestar psicológico, reportándose mayor ansiedad y hostilidad en pacientes con hiperprolactinemia que en controles sanos. No se ha encontrado mayor prevalencia de depresión en pacientes con hiperprolactinemia comparado con controles sanos, aunque existe evidencia de que la hiperprolactinemia crónica reduce la síntesis de dopamina⁽³⁰⁾.

Neurogénesis. La PRL aumenta la neurogénesis a nivel de zona subventricular e hipocampo, esto es mediado a través de la activación de la quinasa regulada por señales extracelulares 5 (ERK5) además de aumentar la expresión de Nestina y proteína 2 asociada a microtúbulos lo cual sugiere un papel de esta hormona en la diferenciación celular, también regula canales de Calcio dependientes de K⁺ lo cual podría influir en la liberación de neurotransmisores en distintas regiones cerebrales.

Dopamina. La dopamina es el principal neurotransmisor implicado en el control de funciones cognitivas como el aprendizaje y toma de decisiones, las cuales se pueden ver afectadas en entidades neurológicas y neuropsiquiátricas como la enfermedad de Parkinson en donde la degeneración de la vía nigroestriatal produce déficits motores (bradicinesia, temblor, rigidez), déficits cognitivos (planeación, aprendizaje y atención) y déficits motivacionales (aplanamiento emocional y depresión)³⁴.

Trastornos del control de los impulsos. La impulsividad se define como una reacción no planificada y rápida frente a estímulos tanto externos como internos⁽⁸⁾. El DSM-V define los trastornos del control de los impulsos como afecciones que se manifiestan con problemas en el autocontrol del comportamiento y las emociones y se traducen en conductas que violan los derechos de los demás (p. ej., agresión o destrucción de la propiedad) o llevan al individuo a conflictos importantes frente a las normas de la sociedad o las figuras de autoridad. Esta clasificación incluye el trastorno negativista desafiante, el trastorno explosivo intermitente, el trastorno de la

personalidad antisocial, la piromanía, la cleptomanía y otros trastornos disruptivos, del control de los impulsos y de la conducta especificados y no especificados ⁽⁷⁾. En este sistema de clasificación, el juego patológico se encuentra clasificado dentro los trastornos de adicción.

En la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE- 10)⁷, estos trastornos también se clasifican como trastornos del control de los impulsos y se definen como actos repetitivos, sin una motivación racional clara, que generalmente perjudican los intereses del propio paciente o de otras personas y establece que los comportamientos están asociados a impulsos para actuar que no pueden ser controlados.

Trastornos del control de los impulsos y dopamina. Existen distintas presentaciones clínicas de estos trastornos los cuales comparten un sustrato neurobiológico: afección de la vía dopaminérgica mesocorticolímbica, la cual consiste en cuerpos neuronales que se encuentran en el área tegmental ventral cuyos axones se proyectan hacia el sistema límbico y la corteza frontal. Este circuito ha sido implicado en el sistema de recompensa, por lo que al aumentar los niveles dopaminérgicos se postula que se estimulan los comportamientos ligados a recompensa inmediata y la impulsividad ⁽³⁵⁾.

Trastornos del control de los impulsos y agonistas dopaminérgicos. A continuación se abordan algunos modelos fisiopatológicos propuestos para el desarrollo de trastorno por control de los impulsos asociados a tratamiento con agentes dopaminérgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Modelo neuroquímico. Los pacientes que padecen enfermedad de Parkinson que se encuentran en tratamiento con agonistas dopaminérgicos muestran una disminución del aprendizaje por estímulos negativos y una respuesta aumentada a estímulos positivos, esto se explica debido a que los agonistas dopaminérgicos muestran una mayor selectividad por los receptores dopaminérgicos tipo D2 (D2,D3 y D4) los cuales se asocian al procesamiento de recompensa , que por los receptores tipo D1 (D1y D5) los cuales se asocian a respuestas inhibitorias durante el procesamiento de desenlaces negativos por lo cual se propone que a través de la activación de receptores D2 y D3 en el circuito de recompensa se generan las modificaciones cognitivas previamente mencionadas⁽³⁶⁾.

Modelo de redes neuronales. La impulsividad y el comportamiento basado en recompensa son mediados por una red neuronal constituida por los circuitos mesolímbico y mesocortical los cuales son llamados circuitos de recompensa, estos son formados por aferencias del área ventral tegmental hacia áreas cortico y subcorticales, las alteraciones en alguno de estos circuitos se han ligado a trastornos como juego patológico y trastornos de control de los impulsos, algunas alteraciones descritas son : hiperactividad del núcleo estriado en su porción ventral lo cual aumentaría la actividad dopaminérgica en respuesta a estímulos ligados a recompensa, la hiperactivación de la corteza orbitofrontal , la cual tiene funciones en el procesamiento ligado a recompensa y la toma de decisiones con relación a comportamientos dirigidos a metas e hipoactividad de la corteza del cíngulo anterior

lo cual afecta la premeditación requerida para evitar la toma de decisiones impulsivas (36).

Metodología

Diseño

Estudio observacional de cohorte prospectivo

Muestra

Durante el periodo de selección de muestra se utilizarán los criterios de inclusión y exclusión descritos posteriormente en este escrito para conformar la totalidad de la población estudiada que consistirá en un tamaño muestral de 15 pacientes debido a la baja prevalencia de los prolactinomas gigantes y megagigantes.

Se reclutarán pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, a quienes se invitará para formar el grupo de estudio. Se hará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos

1. Sujetos con diagnóstico de Prolactinoma invasor gigante o megagigante, en los que se administrará cabergolina. Los pacientes serán referidos por clínicos ajenos al estudio y se evaluará por el equipo para iniciar tratamiento.
2. Cada sujeto será evaluado por un psiquiatra y una neuroendocrinóloga para llevar el seguimiento de su tratamiento y monitorizar su respuesta.

Criterios de inclusión

- 1) Edad: 18 a 70 años
- 2) Sexo: mujeres y hombres
- 3) Diagnóstico de Prolactinoma invasor gigante o megagigante confirmado a través evaluación clínica, imagenológica y bioquímica.
- 4) Pacientes que acepten la participación en el estudio a través del consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión

- 1) Pacientes que presenten adenomas no funcionales, o funcionales diferentes a prolactinomas (Acromegalia, Cushing, Tshomas)
- 2) Pacientes que no acepten los lineamientos del consentimiento informado.
- 3) Pacientes que no acudan a citas de evaluación o que no contesten los instrumentos clinimétricos adecuadamente.
- 4) Pacientes con diagnóstico de comorbilidades psiquiátricas (Trastorno depresivo mayor episodio actual, trastorno de ansiedad generalizada, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de la conducta) al momento de la evaluación y que hayan tenido modificaciones en su tratamiento en las últimas 12 semanas previo al inicio del estudio.

Criterios de eliminación

- 1) Se eliminará del seguimiento a aquellos pacientes que, por falta de respuesta o empeoramiento de los síntomas, requirieran modificación o tratamiento alternativo a juicio del médico tratante

7.6 Variables y métodos de evaluación

1. Variable independiente:

- a. Intervención con Cabergolina.
- b. Concentración basal de Prolactina.
- c. Medidas basales de prolactinoma tomadas en resonancia magnética.

2. Variable dependiente:

- a. Puntuación total en Escala para depresión de Hamilton.

Nombre	Definición conceptual	Definición Operacional
Trastorno Depresivo Mayor	Trastorno del afecto caracterizada por tristeza o anhedonia	Trastorno del afecto caracterizada por tristeza o anhedonia
Trastorno de ansiedad generalizada	Trastorno de salud mental caracterizado por miedo o preocupación excesiva	Trastorno de ansiedad generalizada diagnosticado clínicamente según criterios del DSM-V
Intervención	Intervención con cabergolina	Dosis de cabergolina (mg/semana)
Severidad de la depresión	Grado de severidad de síntomas depresivos medidos a través de la escala HDRS-17	Puntuación total de HDRS-17 del 0 al 52
Respuesta a tratamiento	Disminución de los niveles séricos de prolactina	Disminución del 50% en los niveles séricos de prolactina
Falta de respuesta a tratamiento	Ausencia de disminución de al menos 50% de los niveles de prolactina sérica después de dosis máxima de cabergolina (3.5 mg/semana)	Niveles Séricos de Prolactina

Prolactina basal	Concentración de Prolactina sèrica previo a intervenció	Concentració de prolactina sèrica
Prolactina final	Concentració de prolactina sèrica al finalizar la intervenció	Concentració de prolactina sèrica
Macroadenoma gigante	Macroadenoma con una medida igual o mayor a 4 cm	Macroadenoma con una medida igual o mayor a 4 cm

- b. Puntuació total en Escala para ansiedad de Hamilton.
- c. Puntuació total en Escala para depresi3n de Beck.
- d. Puntuació total en Escala de Impulsividad de Barratt.
- e. Concentració de prolactina a los 3, 6 y 9 meses de iniciado el tratamiento.
- f. Medidas de prolactinoma evidenciadas en resonancia magnética al finalizar el seguimiento.
- g. Dosis y tiempo de uso de cabergolina

Procedimiento

1. Selecció de muestra.
2. Evaluació previa:
 - a. Evaluació psiquiátrica (entrevista psiquiátrica, escala Mini International Neuropsychiatric interview (MINI))
 - b. Evaluació médica (entrevista médica y examen físico).
 - c. Evaluació clínica, bioquímica (niveles de Prolactina sèrica) e imagenológica (IRM)
 - d. Sesión de preparació para la intervenció: se discutirán los detalles de la intervenció, sus efectos fisiológicos y sus posibles efectos adversos.

Los estudios de IRM se realizarán en un resonador magnético de 1.5 T.

3. Intervenció: Se iniciara tratamiento con Cabergolina (dosis de 0.25 mg semanal)
4. Evaluació posterior.
 - a. Se realizará evaluació psiquiátrica aplicando escalas de severidad (escala para depresi3n de Hamilton, escala para ansiedad de Hamilton, escala para depresi3n de Beck, escala de impulsividad de Barratt) y neuroendocrinológica al mes , a los 3,6, 9 y 12 meses de iniciado el tratamiento con aplicació de escalas.

Análisis Estadístico

Se utilizara estadística descriptiva y de acuerdo a la distribución de los datos se utilizaran pruebas paramétricas o no paramétricas de acuerdo a la distribución de Gauss con T student o chi cuadrada.

En caso de identificarse que algun paciente desarrolle psicopatología asociada al tratamiento con cabergolina, se le otorgará una referencia para su atención por consulta externa por el servicio de psiquiatría o en caso de ser necesario se valorará en el servicio de urgencias psiquiatría con la finalidad de asegurar el bienestar del paciente en todo momento.

Resultados.

Las variables sociodemográficas y características de los pacientes previas a iniciar tratamiento se presentan en la Tabla 1. De manera general, podemos observar que la distribución por sexo fue la esperada con un predominio de pacientes masculinos (80%) así como una edad de presentación correspondiente a la epidemiología descrita del padecimiento. Asimismo, la totalidad de los pacientes tenía comorbilidades neurológicas previas al tratamiento y ninguno de ellos tenía un diagnóstico psiquiátrico previo a ser incluido en el estudio. En cuanto al estado civil, la mayor parte de los pacientes se encontraban solteros (70%).

Con respecto a los ejes hormonales, todos los pacientes tenían hiperprolactinemia importante (7871.90 ± 8946.48) y la testosterona se encontraba en límite normal inferior con una media de 4.75 nmol/L [Rango $4.56-28.2$]. Al inicio del tratamiento, 7 pacientes tuvieron hipogonadismo ($n=8$). Al final del seguimiento, 4 pacientes se recuperaron y 3 continuaron en hipogonadismo ($n=7$). 3 pacientes tuvieron hipotiroidismo ($n=8$) y al final del seguimiento todos los pacientes se encontraban en eutiroidismo.

También se midieron variables de volumen en resonancia magnética y se cuantificaron las áreas cerebrales afectadas por los tumores, los cuales se describen a detalle en las tablas 1 y 2.

En la escala de depresión de Hamilton previo al inicio de tratamiento, 4 pacientes tuvieron una depresión leve (puntaje mínimo 11, máximo 16) y 3 moderada (mínimo 21, máximo 23), ninguno de los pacientes tuvo una categoría clínica de depresión severa. El resto de escalas no tienen punto de corte para categorización por severidad de los padecimientos que evalúan y se describen en la tabla número 4.

Tabla 1. Características de los pacientes previo al inicio del tratamiento.

Características de los pacientes previas al tratamiento (N=10)	
Edad (promedio \pm SD)	34.60 \pm 7.47
Sexo % H	8/10 (80%)
Estado civil	
Casado %	3/10 (30%)
Soltero %	7/10 (70%)
Tabaquismo %	1/10 (10%)
Alcoholismo %	0%
Cannabis %	1/10 (10%)
Comorbilidad neurológica previamente diagnosticada %	10/10 (100 %)
Comorbilidad psiquiátrica previamente diagnosticada %	0 (0%)
Niveles hormonales * (Promedio \pm SD)	
Prolactina (ng/mL)	7871.90 \pm 8946.48
TSH (μ IU/mL)	2.41 \pm 1.28
Cortisol (μ g/dL)	17.22 \pm 16.97
Testosterona (nmol/L)	4.75 \pm 5.45
FSH (mUI/mL)	5.90 \pm 2.38
LH (mUI/mL)	3.84 \pm 1.87
Clasificación por severidad de depresión de acuerdo a la HDS	
Sin depresión (0-6 puntos)	3/10 (30%)
Leve (7-17 puntos)	4/10 (40%)
Moderado (18-24 puntos)	3/10 (30%)
Severo (25-52 puntos)	0/10 (0%)
DIMENSIONES PROMEDIO DE LOS PROLACTINOMAS	
Volumen pretratamiento (cm ³) (Promedio \pm SD)	36.20 \pm 29.78
Dm Rostrocaudal (cm) (Promedio \pm SD)	3.79 \pm 1.28
Dm dorsoventral (cm) (Promedio \pm SD)	4.35 \pm 1.47
Dm laterolateral (cm) (Promedio \pm SD)	3.99 \pm 1.60
Clasificación del prolactinoma	
Gigantes %	90%
Megagigantes %	10%
Promedio No. Áreas afectadas** (Promedio \pm SD)	16 \pm 9.98

*(TSH)Hormona estimulante de tiroides, (FSH) Hormona folículo estimulante (LH) Hormona Luteinizante (BIS)Escala de Impulsividad de Barratt, (AHS) Escala de Ansiedad de Hamilton, (HDS) Escala de depresión de Hamilton, (CSFQ) Escala de cambios en la función sexual.*Rango normal ajustado a valores de laboratorio del INNN: Prolactina (ng/mL) [3.7-17.9] ,TSH (μ IU/mL) [0.46-4.68], Cortisol (μ g/dL) [4.46-22.7], Testosterona (nmol/L) [4.56-28.2] , FSH (mUI/mL) [1.55-9.74], LH (mUI/mL) [2.8-6.8]. **No. Áreas afectadas evaluadas por resonancia magnética de encéfalo detalladas en Tabla 2

En la Tabla 2, se describen las áreas afectadas por los tumores estudiados. En ésta, podemos observar que la mayor afección se encuentran en estructuras de lóbulos frontales y estructuras de la región selar, lo cual corresponde al comportamiento invasor de esta patología.

Tabla 2. Áreas evaluadas por resonancia magnética de encefalo

Áreas afectadas	Número de pacientes con afección del área señalada en IRM previo al tratamiento	Número de pacientes con afección del área señalada en IRM a los 6 meses post-tratamiento
Lóbulo Frontal		
Compresión lóbulo frontal derecho	8/10	2/9
Compresión lóbulo frontal izquierdo	9/10	1/9
Giro recto derecho	8/10	2/9
Giro recto izquierdo	9/10	1/9
Giro orbitario derecho	5/10	1/9
Giro orbitario izquierdo	5/10	1/9
Giro orbitofrontal derecho	0/10	0/9
Giro orbitofrontal izquierdo	2/10	1/9
Lóbulo Temporal		
Lóbulo temporal derecho	3/10	1/9
Lóbulo temporal izquierdo	4/10	1/9
Polo temporal	3/10	1/9
Cara medial	5/10	2/9
Otras estructuras		
Tallo hipofisario (compresión)	10/10	4/9
Quiasma óptico (compresión)	10/10	5/9
Seno esfenoidal	10/10	1/9
Hipotálamo	10/10	4/9
Cisterna supraquiasmática (obliteración)	10/10	1/9
Tercer ventrículo	9/10	2/9
Cisterna prepontina	5/10	0/9
Cisterna crural derecha	1/10	1/9
Cisterna crural izquierda	2/10	2/9
Cisterna interpeduncular	4/10	2/9
Mesencéfalo	5/10	2/9
Puente	4/10	1/9
Seno cavernoso derecho	4/10	2/9
Seno cavernoso izquierdo	4/10	4/9
ACI cavernosa derecha parcial	5/10	0/9
ACI cavernosa izquierda parcial	3/10	3/9
ACI cavernosa derecha total	6/10	0/9
ACI cavernosa izquierda total	3/10	3/9
Clivus	4/10	1/9
Apex petroso	1/10	0/9
Lóbulo de la ínsula derecha	0/10	0/9
Lóbulo de la ínsula izquierda	1/10	0/9
Tálamo derecho	1/10	0/9
Tálamo izquierdo	2/10	0/9
Núcleo lenticular derecho	1/10	0/9
Núcleo lenticular izquierdo	3/10	0/9
Cabeza núcleo caudado derecho	1/10	0/9
Cabeza núcleo caudado izquierdo	3/10	0/9
Cápsula interna derecha	1/10	0/9
Cápsula interna izquierda	3/10	0/9

En la Tabla 3 se presentan los puntajes de las escalas valoradas previas al inicio de tratamiento y posterior al seguimiento de 6 meses.

Tabla 3. Puntajes de Escalas previo al tratamiento y posterior al tratamiento (6 meses)

Medición	Media Puntaje pretratamiento \pm SD)	Media Puntaje postratamiento	<i>P</i> <0.05
BIS	49.90 \pm 15.61 (n=10)	48.25 \pm 15.69 (n=8)	.031
HDS	13.20 \pm 7.40 (n=10)	7.37 \pm 9.05 (n=8)	.083
AHS	18.10 \pm 9.20 (n=10)	16 \pm 12.4 (n=8)	.199
CSFQ	39 \pm 13.9 (n=10)	43.1 \pm 9.1 (n=8)	.201
Volumen tumoral	36.20 \pm 29.78 (n=10)	7.32 \pm 12.7 (n=9)	.002

(BIS) Escala de Impulsividad de Barratt, (HDS) Escala de depresión de Hamilton, (AHS) Escala de ansiedad de Hamilton, CSFQ Escala de cambios en la función sexual.

Durante el seguimiento, un paciente desarrolló sintomatología de manía con síntomas psicóticos al primer mes del tratamiento. Se le puntuó una escala de Manía de Young de 45 puntos y fue hospitalizado en nuestra unidad. Recibió tratamiento con Clozapina a 50 mg / día con respuesta clínica completa a las 3 semanas de tratamiento. Esto representó una incidencia del 10% de efectos adversos neuropsiquiátricos asociados al tratamiento. El volumen tumoral tuvo una diferencia significativa ($p=0.002$) entre las dos mediciones pre y postratamiento.

En cuanto a las correlaciones de Pearson, encontramos que el volumen pretratamiento tiene una correlación positiva con la escala de impulsividad de Barratt a los 6 meses con un valor de .745 ($p= .034$), de la misma manera que con la valoración inicial de la escala CSFQ cuyo valor es .829 ($p= 0.003$).

El número de áreas afectadas previo al tratamiento tuvo una correlación positiva con la valoración inicial de la escala CSFQ con un valor de .794 ($p=0.006$) y con el volumen pretratamiento .885 ($p= <0.001$).

También observamos una correlación positiva entre la escala de Ansiedad de Hamilton con la escala de Depresión de Hamilton, arrojando un valor de .909 ($p=0.02$). En las correlaciones de Volumen post-tratamiento, no se encontró ningún valor significativo con ninguna de nuestras variables.

Por último, en la Tabla 4, podemos observar una marcada disminución de prolactina, y una tendencia a la disminución de TSH, CORTISOL, FSH y LH así como una tendencia al aumento de niveles de Testosterona al final del seguimiento. Con relación a la recuperación de los ejes hormonales, los pacientes no tuvieron un cambio notable en la escala de CSFQ .

Tabla 4. Niveles hormonales previo al tratamiento y posterior al tratamiento.

Niveles hormonales		
Hormona*	Previo al tratamiento	Posterior al tratamiento (6 meses)
Prolactina (ng/mL)	7871.90 ± 8946.48	151.48 ± 148.71
TSH (μIU/mL)	2.41 ± 1.28	1.27 ± 1.30
Cortisol (μg/dL)	17.22 ± 16.97	9.07 ± 6.48
Testosterona (nmol/L)	4.75 ± 5.45	5.97 ± 4.65
FSH (mUI/mL)	5.90 ± 2.38	1.40 ± 0.83
LH (mUI/mL)	3.84 ± 1.87	.99 ± 0.96

*Rangos normales: Prolactina (ng/mL) [Rango 3.7-17.9], TSH (μIU/mL) [Rango 0.46-4.68], Cortisol (μg/dL) [Rango 4.46-22.7], Testosterona (nmol/L) [Rango 4.56-28.2], FSH (mUI/mL) [Rango 1.55-9.74], LH (mUI/mL) [Rango 2.8-6.8]

Discusión.

Impulsividad y trastornos por control de los impulsos asociados a agonistas dopaminérgicos.

En este estudio no observamos una relación entre el número de áreas afectadas por el tumor y cambios en los puntajes en la escala autoaplicada de impulsividad. Al disminuir el volumen total los tumores, el puntaje promedio de la escala de impulsividad de Barratt se mantuvo sin cambios significativos.

Proponemos que existen distintos mecanismos fisiopatológicos que promueven y perpetúan la impulsividad en estos pacientes. Uno de ellos es la compresión sobre áreas anatómicas y redes neuronales involucradas en la modulación de la conducta y el sistema de recompensa. En nuestro estudio, las áreas más afectadas fueron el lóbulo frontal y temporal. Del primero, el giro recto fue el más afectado por el comportamiento invasor del tumor, seguido del giro orbitario y en pocos casos el giro orbitofrontal. Estas áreas tienen conexiones con otras áreas del lóbulo frontal a través de fibras de asociación intralobares, con núcleos de la base a través de fibras de proyección y con otros lóbulos cerebrales a través de fibras de asociación interlobares (45). Esto podría traducirse en una falla en funciones de atención, inhibición, administración de tareas, planeación, monitorización y codificación que sean observables clínicamente en impulsividad (44).

Un segundo mecanismo, podría estar asociado al uso de agonistas dopaminérgicos cuyos efectos involucran la vía mesocorticolímbica y la vía de recompensa. Existe evidencia en la literatura de que el uso crónico de agonistas dopaminérgicos produce una alteración en el aprendizaje ligado a recompensa a través de errores en

el procesamiento de predicción y de la activación del sistema de recompensa, es decir, estimulando que la experiencia subjetiva de posibles recompensas sea mayor que en sujetos que no toman agonistas dopaminérgicos(42).

Incidencia y prevalencia de efectos neuropsiquiátricos asociados a agonistas dopaminérgicos.

En cuanto a la incidencia de efectos adversos neuropsiquiátricos, en nuestro estudio encontramos una incidencia del 20% , presentándose un caso de manía con síntomas psicóticos y un caso de hipersexualidad, ambos en sujetos masculinos. Esto coincide con la incidencia de trastorno por control de los impulsos reportados por otros autores, el cual se encuentra entre el 8 y el 20% (16,17,18,19,20). En nuestro conocimiento, no existen estudios que evalúen la incidencia de otros efectos adversos neuropsiquiátricos en pacientes que reciben agonistas dopaminérgicos hasta el momento.

El paciente que presentó sintomatología neuropsiquiátrica de mayor gravedad, tenía el mayor volumen y comportamiento tumoral más invasivo de la muestra. Esto también impactó en su pronóstico, ya que desarrolló complicaciones médicas como una fístula de líquido cefalorraquídeo y meningoencefalitis y posteriormente falleció. Proponemos que a mayor gravedad de la enfermedad de base, la probabilidad de presentar complicaciones médicas y neuropsiquiátricas será mayor.

Trastorno depresivo mayor.

En nuestro estudio , 70% de los pacientes presentó depresión clínicamente significativa, encontrándose en gravedad leve a moderada previo al inicio del tratamiento. Una posible explicación para esto, es que la hiperprolactinemia promueve esta sintomatología a través de una regulación a la baja de la síntesis de dopamina y del eje hipotálamo- hipófisis- adrenal, con afección importante en los niveles de testosterona(30). Existe evidencia en la literatura de que en pacientes hombres con hipogonadismo, se presenta mayor sintomatología depresiva que en hombres con niveles normales de hormonas sexuales (38,39,40) , por lo que podríamos pensar que es un factor que contribuye a un modelo multifactorial de depresión en nuestros pacientes. Otro factor es la pérdida de funcionalidad secundario a la enfermedad de base, ya que muchos pacientes presentaban epilepsia estructural o compromiso de la vía óptica. Esto coincide con la literatura publicada al respecto, ya que pacientes con epilepsia tienen depresión como comorbilidad hasta en 62% (42) y la tasa de prevalencia a lo largo de la vida de trastorno depresivo mayor en pacientes con enfermedades médicas es del 23 al 54% y la aparición de síntomas depresivos se presenta hasta en 80% de esta población (43).

Durante el seguimiento, no hubo una disminución estadísticamente significativa de los puntajes en la escala de Hamilton para depresión para toda la cohorte, sin embargo hubo algunos pacientes que tuvieron una reducción en las puntuaciones

de la escala de depresión de Hamilton clínicamente relevantes. Estos pacientes también tuvieron una buena respuesta a la intervención con cabergolina con recuperación de los déficits neurológicos causados por el efecto de masa su patología de base, lo que apoya la hipótesis previamente planteada.

Debido a que este fue un estudio que busco de manera general la sintomatología neuropsiquiátrica, no hicimos una evaluación acuciosa de los fenómenos clínicos asociados a la impulsividad, como podría ser a través de instrumentos clínicos validados para la identificación de trastorno de control de los impulsos, por lo que perdimos sensibilidad para estos trastornos. Asimismo, para una valoración neuropsiquiátrica más completa, sería de gran utilidad contar con una evaluación del perfil cognitivo de los pacientes.

Función sexual.

No observamos una mejoría significativa en los puntajes de la escala de cambios en la función sexual a lo largo del seguimiento, esto podría deberse a que tuvimos un tiempo de seguimiento corto.

Factores de riesgo para la aparición de efectos adversos de índole neuropsiquiátrica.

Durante el proceso de recolección de la muestra ninguno de nuestros pacientes tenía un diagnóstico psiquiátrico previo por lo que no se puede describir si estas condiciones preexistentes son un factor de riesgo para la incidencia de efectos adversos neuropsiquiátricos. Esto se debe muy probablemente a la falta de búsqueda de atención médica debido a que la mayoría de los pacientes son de bajo nivel educativo y socioeconómico así como la instauración lenta y progresiva de los síntomas.

Fortalezas.

Este es el primer estudio que valora la aparición de síntomas neuropsiquiátricos asociados a cabergolina en población mexicana con prolactinomas gigantes.

Se identificó la gran prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en esta población, lo que permitirá contribuir a la implementación de algoritmos de diagnóstico y tratamiento en salud mental más efectivos para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene un tamaño de muestra pequeño y el seguimiento fue corto. Esto limita la detección de todos los posibles efectos neuropsiquiátricos que nuestros pacientes pudieran presentar, ya que se ha descrito que estos pueden aparecer hasta 1 año después de iniciado el tratamiento.

Debido a la baja incidencia del padecimiento estudiado y dificultades propias a la pandemia por COVID-19, se decidió acortar el tiempo de seguimiento y no se consiguió reunir la totalidad de la muestra.

Reportamos una pérdida del 20% de los pacientes, 10 % debido a fallecimiento y 10% debido a complicaciones médicas de la enfermedad (Ingreso a la unidad de terapia intensiva). La alta tasa de ocurrencia de complicaciones médicas en esta población, deberá tenerse en cuenta para un seguimiento más largo de estos pacientes.

Conclusiones

Los pacientes que presentan prolactinomas gigantes pueden presentar distintos síntomas neuropsiquiátricos durante su evolución clínica. Estos pueden estar asociados a mecanismos propios de la enfermedad de base, a la pérdida de funcionalidad y alta tasa de comorbilidad neurológica que presentan estos pacientes o al tratamiento con cabergolina.

Identificamos una tasa de incidencia del 20% de efectos neuropsiquiátricos asociados al tratamiento con cabergolina y una respuesta en reducción del tamaño del tumor en la totalidad de los pacientes, por lo que consideramos que es un tratamiento seguro. Debido a la gran prevalencia de depresión y ansiedad como comorbilidades, proponemos realizar una evaluación de salud mental en los pacientes que presenten esta patología y a quienes se les vaya a iniciar tratamiento con cabergolina.

Bibliografía

1. Kaksas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. Clinical review: diagnosis and management of pituitary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3089-99.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States 2006-2010. *Neuro Oncol.* 2013;15 Suppl. 2:56
3. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 273–288, 2011
4. Wang, A., R. Mullan, M. Lane, C. Prasad, N. Mwirigi, M. Fernandez, A. Bagatto, A. Hazem, F. Coto-Iglysias, J. Carey, M. Kovalaske, P. Erwin, G. Ghandhi, M. H. Mu- rad, and V. M. Montori, unpublished data).
5. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 163 (3rd series) The Frontal Lobes*
6. M. D'Esposito and J.H. Grafman, Capitulo 7. "Dopamine and the motivation of cognitive control"
7. Psychological effects of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinemia and prolactin-secreting adenomas. *European Journal of Endocrinology* (2019) 180, 31–40
8. Organización Mundial de la Salud Clasificación Internacional de enfermedades CIE-10. Madrid: Meditor, 1992.
9. Peris MD, Serzman N. *Impulsividad.* Barcelona: Ars Médica, 2008.
10. Athanasoulia-Kaspar AP, Popp KH & Stalla GK. Neuropsychiatric and metabolic aspects of dopaminergic therapy: perspectives from an endocrinologist and a psychiatrist. *Endocrine Connections* 2018 7 R88–R94
11. Davie M. Pathological gambling associated with cabergoline therapy in a patient with a pituitary prolactinoma. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2007 19 473–474
12. Almanzar S, Zapata-Vega MI & Raya JA. Dopamine agonist- induced impulse control disorders in a patient with prolactinoma. *Psychosomatics* 2013 54 387–391. (<https://doi.org/10.1016/j.psych.2012.10.002>)
13. Falhammar H & Yarker JY. Pathological gambling and hypersexuality in cabergoline-treated prolactinoma. *Medical Journal of Australia* 2009 190
14. Cabergoline-Induced Psychosis in a Patient With Undiagnosed Depression. Louai Bilal and Christopher Ching. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2012 24:4, E54-E54
15. vidath Sasanka Premaratne, A Ivan Saeger B and Bridget K MacDonald .Lesson of the month (1): Cabergoline – 'I eat funny on that' . *Clinical Medicine* 2014 Vol 14, No 2: 205–7
16. Pathological gambling and hypersexuality in cabergoline treated prolactinoma .Henrik Falhammar and Jennifer Y Yarker

17. Celik, E., Ozkaya, H.M., Poyraz, B.C. et al. Impulse control disorders in patients with prolactinoma receiving dopamine agonist therapy: a prospective study with 1 year follow-up. *Endocrine* 62, 692–700 (2018).
18. Dopamine Agonist-Induced Impulse Control Disorders in Patients With Prolactinoma: A Cross-Sectional Multicenter Study. Sema Ciftci Dogansen et al *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 104, Issue 7, July 2019, Pages 2527–2534 <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02202>
19. Martinkova, J., Trejbalova, L., Sasikova, M., Benetin, J., & Valkovic, P. (2011). Impulse control disorders associated with dopaminergic medication in patients with pituitary adenomas. *Clinical Neuropharmacology*, 34(5), 179–181. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3182281b2fEn>
20. Impulse control disorders in patients with dopamine agonist- treated prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: a case–control study Irina Bancos*, Michael R. Nannenga†, J. Michael Bostwick‡, Michael H. Silber§, Dana Erickson* and Todd B. Nippoldt* 2013 John Wiley & Sons Ltd *Clinical Endocrinology* (2014), 80, 863–868
21. Barake, M., Evins, A. E., Stoeckel, L., Pachas, G. N., Nachtigall, L. B., Miller, K. K., ... Klibanski, A. (2013). Investigation of impulsivity in patients on dopamine agonist therapy for hyperprolactinemia: a pilot study. *Pituitary*, 17(2), 150–156. doi:10.1007/s11102-013-0480-6
22. Major depressive disorder induced by prolactinoma—a case report . Wei-Ting Liao, M.D. a, Ya-Mei Bai, M.D., Ph.D . *General Hospital Psychiatry* 36 (2014) 125.e1–125.e
23. Bilal L & Ching C. Cabergoline-induced psychosis in a patient with undiagnosed depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2012 24 E54.
24. overa C, Cremaschi L, Thanju A, Fiorentini A, Mauri MC, Serati M, Lindenmayer JP & Altamura AC. Cabergoline can induce mania with psychotic features in bipolar I disorder: a case report. *Asian Journal of Psychiatry* 2016 22 94–95. (<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.05.010>)
25. Mohapatra S & Nayak MR. Cabergoline-induced mania in a patient of pituitary microadenoma. *Indian Journal of Psychological Medicine* 2017 39 350–351. (<https://doi.org/10.4103/0253-7176.207314>)
26. Yuksel RN, Elyas Kaya Z, Dilbaz N & Cingi Yirun M. Cabergoline-induced manic episode: case report. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2016 6 229–231
27. Major depressive disorder induced by prolactinoma—a case report . Wei-Ting Liao, M.D. a, Ya-Mei Bai, M.D., Ph.D . *General Hospital Psychiatry* 36 (2014) 125.e1–125.e2
28. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 124 (3rd series) Clinical Neuroendocrinology
29. E. Fliers, M. Korbonits, and J.A. Romijn, Editors 2014 Elsevier B
30. Shimon I. Giant Prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):5156. doi:10.1159/000495184
31. Delgrange et. Al. Giant prolactinomas in women. *European Journal of Endocrinology* (2014) 170, 31–38

32. Torner L. (2016). Actions of Prolactin in the Brain: From Physiological Adaptations to Stress and Neurogenesis to Psychopathology. *Frontiers in endocrinology*, 7, 25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00025>
33. Grattan D. R. (2015). 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-prolactin axis. *The Journal of endocrinology*, 226(2), T101–T122. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0213>
34. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev.* 2001;22(6):724-763. doi:10.1210/edrv.22.6.0451
35. Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *J Psychopharmacol.* 2008;22(2 Suppl):12-19. doi:10.1177/0269216307087148
36. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 2002 36 241–263. ([https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00967-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00967-4))
37. Barake, M., Klibanski, A., & Tritos, N. (2018). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Impulse control disorders in patients with hyperprolactinemia treated with dopamine agonists: how much should we worry?, *European Journal of Endocrinology*, 179(6), R287-R296. Retrieved Jul 31, 2020, from <https://ejebioscientificacom.pbidi.unam.mx:2443/view/journals/eje/179/6/EJE-18-0667.xml>
38. Kelly MJ, Baig F, Hu MT, Okai D. Spectrum of impulse control behaviours in Parkinson's disease: pathophysiology and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(7):703-711. doi:10.1136/jnnp-2019-322453
39. Shores MM, Sloan KL, Matsumoto AM, Moceri VM, Felker B, Kivlahan DR. Increased incidence of diagnosed depressive illness in hypogonadal older men. *Arch Gen Psychiatry* (2004) 61(2):162–7. doi:10.1001/archpsyc.61.2.162
40. Joshi D, van Schoor NM, de Ronde W, Schaap LA, Comijs HC, Beekman AT, et al. Low free testosterone levels are associated with prevalence and incidence of depressive symptoms in older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2010) 72(2):232–40. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03641.x
41. Schweiger U, Deuschle M, Weber B, Korner A, Lammers CH, Schmider J, et al. Testosterone, gonadotropin, and cortisol secretion in male patients with major depression. *Psychosom Med* (1999) 61(3):292–6. doi:10.1097/00006842-199905000-00007
42. Lisette F.J. Morsink, Nicole Vogelzangs, Barbara J. Nicklas, Aartjan T.F. Beekman, Suzanne Satterfield, Susan M. Rubin, Kristine Yaffe, Eleanor Simonsick, Anne B. Newman, Stephen B. Kritchevsky, Brenda W.J.H. Penninx,
43. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: Results from the Health ABC study, *Psychoneuroendocrinology*, 2007,
44. Dr. M. A. A Magoha, D. M. (2017). PSYCHIATRIC MANIFESTATIONS OF BRAIN TUMOURS: A REVIEW. *EAST AFRICAN MEDICAL JOURNAL*.
- a. 42. A. Birgit, H. Roman, U. Alexander, G. Grön, K. Jan, At-risk for pathological gambling: imaging neural reward processing under chronic dopamine agonists, *Brain* 132 (2009) 2396–2402.
45. Błaszczyk B, Czuczwar SJ. Epilepsy coexisting with depression. *Pharmacol Rep.* 2016 Oct;68(5):1084-92. doi: 10.1016/j.pharep.2016.06.011. PMID: 27634589.

46. Thom R, Silbersweig DA, Boland RJ. Major Depressive Disorder in Medical Illness: A Review of Assessment, Prevalence, and Treatment Options. *Psychosom Med.* 2019 Apr;81(3):246-255. doi: 10.1097/PSY.0000000000000678. PMID: 30720699.
47. Brazis P, Masdeu J, Biller J. *Localization in Clinical Neurology* Seventh ed. 2. 2017

Anexos

Consideraciones éticas

El presente estudio tiene como propósito determinar la incidencia de efectos adversos neuropsiquiátricos asociados a la administración de cabergolina el cual es el tratamiento de elección para prolactinomas gigantes y megagigantes, se realizará una intervención que consistirá en la evaluación psiquiátrica a través de entrevistas seriadas a lo largo de su tratamiento clínico. A cada sujeto de investigación se le informará previamente sobre los beneficios y posibles efectos adversos de someterse a esta intervención, dicha información respaldada por los antecedentes bibliográficos anteriormente citados en este documento y plasmadas en un consentimiento informado el cual le será entregado; y se le explicará que su participación es completamente voluntaria e independiente de la atención que actualmente recibe de parte del instituto. Una vez explicadas las pasadas consideraciones y en caso de no existir ninguna duda, se le proporcionará a cada sujeto dos consentimientos informados: uno para el instituto y una copia para el sujeto, mismos donde se explicará que su privacidad es prioridad del instituto, que dicha información no será usada para otros fines y que en cualquier momento puede solicitar su retiro del estudio. Durante el curso de la investigación se realizarán cuatro entrevistas de seguimiento con un médico residente de psiquiatría del instituto sin costo alguno en las cuales se realizará una entrevista estructurada y se calificarán las encuestas previamente mencionadas, una vez recabados los datos necesarios, se procederá al análisis de las bases de datos y se depurará cualquier falla para asegurar la confiabilidad de los resultados que se obtengan al final. En caso de identificarse que algún paciente desarrolle psicopatología asociada al tratamiento con cabergolina, se le otorgará una referencia para su atención por consulta externa por el servicio de psiquiatría o en caso de ser necesario se valorará en el servicio de urgencias psiquiatría con la finalidad de asegurar el bienestar del paciente. Todos los procedimientos previamente descritos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud “Título segundo, capítulo I, artículo 17:Fracción I.- Investigación sin riesgo”, los consensos de la Declaración de Helsinki y el Consejo para las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y Guías Éticas Internacionales.

Carta de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: “Frecuencia de efectos adversos neuropsiquiátricos en pacientes con diagnóstico de prolactinomas invasores gigantes y megagigantes que inician tratamiento con cabergolina en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez”

Investigador principal: Dra. Lesly Aminta Portocarrero Ortiz, médico adscrito del servicio de neuroendocrinología.

Co-investigadores: Dr. Edgar Daniel Crail Meléndez, Dra. Metztli Calva González.

Sede donde se realizará el estudio: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Nombre del paciente: _____

Se le invita a participar en un estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender todos los procedimientos y riesgos que el estudio conlleva, teniendo libertad absoluta para resolver cualquier duda en cuanto al estudio o retirarse de él si así lo desea.

Una vez que haya comprendido el estudio, y si usted desea participar, entonces se le pedirá que lea detenidamente y firme esta forma de consentimiento, del cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La presente investigación plantea la realización de evaluaciones psiquiátricas seriadas durante el seguimiento que lleve en la clínica de neuroendocrinología para determinar si existen efectos adversos de índole psiquiátrica asociados al fármaco que se le indicó como tratamiento para su padecimiento (prolactinomas gigantes y megagigantes)

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo determinar la ocurrencia de efectos adversos psiquiátricos asociados a la toma de cabergolina mediante entrevistas psiquiátricas seriadas. Con este estudio pretendemos aportar información sobre la ocurrencia de dichos eventos adversos en población mexicana para mejorar los protocolos de atención clínica.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Este estudio permitirá identificar si se presentan efectos adversos psiquiátricos asociados al uso de cabergolina permitiendo ofrecer una intervención clínica oportuna para esta sintomatología.

Adicionalmente, este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

Usted no tendrá que cubrir el costo de ninguno de los procedimientos relacionados con el estudio (entrevistas estructuradas)

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio:

1. Se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos, antecedentes médicos y síntomas presentados, en las cuales usted se compromete a aportar información verídica que no altere los resultados de la investigación.
2. Se realizará una evaluación médica, psiquiátrica, por imagen (resonancia magnética) y bioquímica (niveles séricos de prolactina) para determinar su estado de salud previo al inicio del tratamiento con cabergolina.
3. Se iniciará tratamiento con Cabergolina (dosis de 0.25 mg semanal) por parte de la clínica de neuroendocrinología.
4. Se realizará evaluación psiquiátrica aplicando escalas de severidad (escala para depresión de Hamilton, escala para ansiedad de Hamilton, escala para depresión de Beck, escala de impulsividad de Barratt) al mes, a los 3, 6, 9 y 12 meses de iniciado el tratamiento.
5. Después de cada intervención, usted podrá regresar a casa a realizar sus actividades cotidianas.
6. Se le dará un seguimiento por parte del estudio hasta 4 semanas posteriores a la última intervención.
7. Después de este periodo de seguimiento, se le continuará ofreciendo atención clínica habitual en esta institución, fuera de este protocolo de investigación, con la calidad que siempre se le ha ofrecido.

Usted puede decidir dejar de participar en el protocolo en cuestión en cualquier momento del procedimiento, tras lo cual continuará con el tratamiento médico convencional o sugerido por el médico tratante.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Los potenciales efectos adversos reportados con el uso de cabergolina incluyen: náusea, hipotensión postural, cefalea, fenómeno de Raynaud, congestión nasal y constipación. Algunos otros efectos adversos descritos en la literatura son enfermedad valvular cardíaca y entidades neuropsiquiátricas como trastornos del control de los impulsos, depresión, ansiedad, psicosis, manía, y alteración del estado mental ya sea como efectos que se desarrollan de novo o como una exacerbación de sintomatología previa.

En caso de que usted desarrolle psicopatología asociada al tratamiento con cabergolina, se le otorgará una referencia para su atención oportuna en la consulta externa del servicio de psiquiatría o en caso de considerarse necesario se valorará en el servicio de urgencias psiquiátricas según el protocolo de atención existente en el instituto para urgencias psiquiátricas.

6. ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- Se mantendrá en todo momento la confidencialidad y anonimato de sus datos.

- No tendrá que hacer gastos adicionales a los esperados para el tratamiento de su enfermedad durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

En caso de presentar alguna duda o requerir una aclaración acerca de su participación en el protocolo, se podrá comunicar durante todo su seguimiento con el investigador principal para la resolución de estas, pudiendo ser localizada con el nombre de Dra. Lesly Portocarrero Ortiz, médico adscrito al servicio de Neuroendocrinología al teléfono: 55 5606 3822 Ext. 1013 de Lunes a Viernes de 9.00 – 12.00 hrs así como con la Dra. Metztli Calva González, médico residente de psiquiatría al teléfono 55 5606 3822 Ext. 1037 de Lunes a Viernes de 09.00 – 15.00 hrs.

En caso de tener alguna duda o pregunta sobre como se protegerán sus derechos humanos mientras participe en el protocolo, podrá comunicarse al Comité de Ética en Investigación con la Dra. Zoila Trujillo De los Santos, Presidenta del Comité, al teléfono 5556063822 Ext 2511 / 5027 de Lunes a Viernes en un horario de 08-15.00 hrs.

7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo 1 Fecha

Testigo 2 Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

