



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

ESTUDIO CLÍNICO ABIERTO PILOTO: TRATAMIENTO  
SECUNDARIO EN ACROMEGALIA ACTIVA CON  
OCTREÓTIDE LAR 40 mg VS OACTREÓTIDE LAR 20 mg  
MÁS CABERGOLINA 2 mg SEMANALES.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE  
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DR. LUIS GERARDO HIDALGO FUNES

TUTOR PRINCIPAL:  
DR. MOISÉS MERCADO ATRI

ASESORES:  
DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA  
DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**ESTUDIO CLÍNICO ABIERTO PILOTO: TRATAMIENTO SECUNDARIO EN  
ACROMEGALIA ACTIVA CON OCTREÓTIDE LAR 40 mg VS OCTREÓTIDE  
LAR 20 mg MÁS CABERGOLINA 2 mg SEMANALES.**

**ALUMNO:**

**Dr. Luis Gerardo Hidalgo Funes**

Residente de 4o. Año de Endocrinología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

**TUTOR PRINCIPAL**

**Dr. Moisés Mercado Atri**

Endocrinólogo. Jefe de Servicio de Endocrinología.  
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

**ASESORES**

**Dr. Baldomero J.G. González Virla**

Endocrinólogo, Biólogo de la Reproducción  
Maestro en Ciencias Médicas  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Dra. Guadalupe Vargas Ortega**

Endocrinóloga, Bióloga de la Reproducción  
Maestra en Ciencias Médicas  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

---

**DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

---

**DR. MOISÉS MERCADO ATRI**  
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO  
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

---

**DR. BALDOMERO JOSÉ GONZÁLEZ VIRLA**  
ENDOCRINÓLOGO, BIÓLOGO DE LA REPRODUCCIÓN Y MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

---

**DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA**  
ENDOCRINÓLOGA, BIÓLOGA DE LA REPRODUCCIÓN Y MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA 03/08/2009

**Estimado Moisés Mercado Atri**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

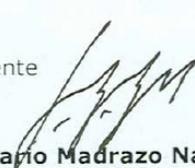
**Estudio clínico abierto piloto: tratamiento secundario en Acromegalia activa con Octreótide LAR 40 mg vs Octreótide LAR 20 mg más cabergolina 2 mg semanales.**

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **A U T O R I Z A D O**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2009-3601-142

Atentamente

  
**Dr(a). Mario Madrazo Navarro**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Donatella, mi bella esposa:** porque junto a ti hemos vivido momentos inolvidables, momentos de gran apoyo y paciencia. Sin ti a mi lado este esfuerzo hubiese sido más difícil.

**A mi madre y demás familia:** quien en estos 3 años han sabido apoyarme desde lejos, siempre sintiendo ese amor de madre.

**A mi padre y abuelos, en el cielo:** por todos los ejemplos para ser lo mejor posible cada día. Sin Uds. este paso en mi vida no se habría completado.

**A mis amigos, hermanos de la residencia:** Siempre me hicieron sentir como estar en casa. Les llevaré siempre conmigo.

**A todos mis maestros del Servicio de Endocrinología del CMN SXXI:** por sus enseñanzas, por su amistad y cariño. Y por ese sentido humano que les caracteriza, tan importante en nuestra profesión.

**Al Dr. Mercado, Dra. Vargas y Dr. González:** por su valiosa orientación y guía en el desarrollo del presente trabajo.

**A Dios, por último, pero no menos importante:** por todo lo bueno en mi vida. Por los momentos difíciles, que han servido para fortalecerme más. Y sobre todo, por haberme dado la posibilidad de conocer tan excelentes personas y profesionales, a los que considero mis profesores y amigos.

## ÍNDICE

TÍTULO	PAG.
Resumen .....	7
1. Antecedentes .....	9
2. Pregunta de investigación .....	16
3. Planteamiento del problema .....	17
4. Justificación .....	18
5. Hipótesis de investigación .....	19
6. Objetivo .....	20
7. Material y métodos .....	21
7.1 Diseño .....	21
7.2 Universo .....	21
7.3 Población Blanco .....	21
7.4 Criterios de Selección .....	21
7.4.1 Criterios de Inclusión .....	21
7.4.2 Criterios de No Inclusión .....	22
7.4.3 Criterios de Eliminación .....	23
7.5 Variables del Estudio .....	23
8. Procedimiento .....	25
9. Tamaño de la Muestra y Análisis Estadístico .....	27
10. Factibilidad .....	28
11. Aspectos Éticos .....	29
12. Cronograma de Actividades .....	30
13. Resultados .....	31
14. Discusión .....	34
15. Conclusiones .....	37
16. Bibliografía .....	38
17. Anexos .....	41

## **RESUMEN.**

### **ESTUDIO CLÍNICO ABIERTO PILOTO: TRATAMIENTO SECUNDARIO EN ACROMEGALIA ACTIVA CON OCTREÓTIDE LAR 40 mg VS OCTREÓTIDE LAR 20 mg MÁS CABERGOLINA 2 mg SEMANALES.**

**INTRODUCCIÓN.** La acromegalia es una enfermedad crónica e insidiosa, causada por la hipersecreción irrestricta de hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento insulínico tipo 1 ó somatomedina C (IGF-1). Los pacientes con dicha enfermedad tiene una importante mortalidad, principalmente de causas cardiovasculares, siendo esta más elevada que la de la población en general, hasta 1,5 a 3 veces mayor. La causa más importante de secreción anormal de GH es un adenoma hipofisario monoclonal benigno, constituyendo aproximadamente el 90% de las causas. Las manifestaciones clínicas pueden presentarse como cambios sutiles hasta alteraciones verdaderamente llamativas. No se debe basar el diagnóstico en una sola medición aislada de GH, pues esta hormona tiene una liberación pulsátil. El estandar de oro para el diagnóstico de acromegalia es realizando una curva de GH con supresión con carga oral de glucosa. El tratamiento de primera línea continua siendo la resección del adenoma. Dependiendo de factores como el tamaño tumoral, su invasibilidad y la habilidad del cirujano, así será el éxito de curación o control de la enfermedad. Muchas pautas terapéuticas farmacológicas vienen siendo utilizadas. Los análogos de somatostatina son utilizados como elección en el tratamiento farmacológico de la acromegalia, aunque los agonistas dopaminérgicos fueron los primeros fármacos efectivos en este contexto. Otro tratamiento médico existente son los antagonistas de los receptores de GH, aunque su gran desventaja es su elevado costo. Desde hace varios años se utiliza el tratamiento combinado menos caro que el previamente mencionado, utilizando un agonista de dopamina y un ligando del receptor de somatostatina. La literatura publicada sobre esta combinación, sugiere adicionar tratamiento con agonistas dopaminérgicos a aquellos pacientes mal controlados que se encuentran recibiendo análogos de somatostatina.

**OBJETIVO:** Identificar y comparar la efectividad del control bioquímico (GH, IGF-1) y la reducción del remanente tumoral en la Acromegalia activa entre Octreótide LAR 20 mg mensuales más 2 mg de cabergolina y Octreótide LAR 40 mg mensuales.

**MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.** Pacientes tratados en la Clínica de Neuroendocrinología del HE CMN "Siglo XXI", con diagnóstico de Acromegalia que se sometieron a tratamiento neuroquirúrgico y con datos de actividad bioquímica de la enfermedad pos quirúrgico, los cuales se dividieron en 2 grupos para recibir ya sea Octreotide LAR 20mg c/4 semanas + cabergolina (grupo 1) ú Octreótide LAR 40mg c/ 4 semanas (grupo 2).

**RESULTADOS.** Se identificaron 17 pacientes, incluidos en el estudio. Ocho pacientes fueron mujeres (47.1%), la media para la edad fue de 45.8 años +/- 13.8 DE. El 82.3% de los pacientes se presentaron con diagnóstico de macroadenoma hipofisarios al inicio. Ningún paciente se presentó con panhipopituitarismo, 10 pacientes tuvieron alguna afección hormonal hipofisaria. Se midieron concentraciones de GH e IGF-1 a los 3 y 6 meses de tratamiento. En el grupo 1, al primer trimestre, la GH disminuyó de 3.50ng/mL a 3.15ng/mL ( $\Delta$ : 0.35ng/mL (25.8%)) ( $p=0.02$ ), la IGF-1 de 447ng/mL a 247ng/mL ( $\Delta$ : 200ng/mL (32.9%)) ( $p=0.001$ ); al segundo trimestre, la GH disminuyó de 3.7ng/mL a 2.9ng/mL ( $\Delta$ : 0.8ng/mL (36.9%)) ( $p=0.02$ ), la IGF-1 de 292ng/mL a 213ng/mL ( $\Delta$ : 79ng/mL (21.9%)) ( $p=0.05$ ). En el grupo 2, la GH al primer trimestre disminuyó de 7.5ng/mL a 7.35ng/mL ( $\Delta$ : 0.15ng/mL (48.8%)) ( $p=0.2$ ), la IGF-1 de 348ng/mL a 325ng/mL ( $\Delta$ : 23ng/mL (6.6%)); a los 6 meses, la GH no disminuyó en ningún paciente, y la IGF-1, solo en un paciente de 325ng/mL a 299ng/mL ( $\Delta$ : 26ng/mL (8%)).

**CONCLUSIONES.** El control clínico y bioquímico es un objetivo en el tratamiento de la enfermedad, y en varios pacientes, se logra parcialmente con la cirugía. En nuestro estudio la opción farmacológica con análogos de la somatostatina y/o la adición de agonistas dopaminérgicos constituye una terapéutica coaduvante muy importante en el control de la enfermedad.

Agregado al control clínico y bioquímico, se logra reducción del remanente tumoral al utilizar dicho tratamiento combinado.

## 1. ANTECEDENTES

La acromegalia, es una enfermedad crónica e insidiosa, causada por la hipersecreción irrestricta de hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento insulínico tipo 1 ó somatomedina C (IGF-1). Esta enfermedad fue descrita por primera vez en el año 1886 por Pierre Marie en su escrito "Sur deux cas d'acromégalie. Hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures et céphalique" (Dos casos de acromegalia. Singular hipertrofia no congénita de cabeza y extremidades superiores) describiéndola como un desorden de la glándula hipófisis, y siendo esta, una contribución fundamental al campo naciente de la endocrinología <sup>(1)</sup>.

No hay datos oficiales que mencionen la prevalencia e incidencia de esta enfermedad en México, pero por datos provenientes de las instituciones de salud, se estima que se ascienden a un total de 1,500 a 2,000 casos <sup>(2)</sup>. En la literatura mundial se describe que la enfermedad tiene una incidencia de 3 casos por millón de personas por año <sup>(3)</sup> y una prevalencia reportada entre 40 y 60 casos por millón de habitantes <sup>(2)</sup>. La acromegalia tiene una elevada tasa de mortalidad, de 1.5 a 3 veces la tasa de la población normal. La elevada morbimortalidad está asociada principalmente a enfermedad cardiovascular, reduciendo notablemente la sobrevida en los pacientes. De allí la importancia del diagnóstico temprano y certero, así como un tratamiento adecuado que asegure un control de la enfermedad, esto último sustentado en los resultados de estudios a largo plazo que señalan, que concentraciones séricas de GH menores de 2.5 µg/L, edad temprana de diagnóstico, enfermedad de corta duración y ausencia de hipertensión de manera independiente, predicen una mayor sobrevida <sup>(3)</sup>.

La secreción irrestricta de GH y hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) pueden producir acromegalia. En más del 90% de los casos, los pacientes tienen un adenoma hipofisario monoclonal benigno, secretor de GH,

rodeado de tejido hipofisario no hiperplásico. Los tumores densamente granulados están asociados a un crecimiento más lento y son más frecuentes en personas mayores de 50 años; a diferencia de los tumores escasamente granulados, los cuales tienen un crecimiento más rápido y se observa en pacientes más jóvenes. Además, hasta un 25% de los tumores secretores de GH, cosecretan prolactina.

Entre otras causas que se asocian a la hipersecreción de GH (acromegalia), se encuentran las formas familiares que incluyen la acromegalia familiar, el Síndrome de Carney, el Síndrome de McCune-Albright y la Neoplasia endócrina múltiple tipo 1. Se puede mencionar, el carcinoma de hipófisis y los tumores ectópicos (extra hipofisarios), como el de los islotes pancreáticos <sup>(3)</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la acromegalia comprenden datos sutiles de acrocrecimiento, edema de tejidos blandos, artralgias, prognatismo, acrocordones, visceromegalia e hiperhidrosis, hasta un cuadro clínico florido de osteoartritis, hueso frontal prominente, hipertensión arterial y fallas cardíaca y respiratoria <sup>(3)</sup>. Los pacientes pueden atribuir tales síntomas, como la fatiga y las artralgias al envejecimiento, pudiendo provocar un retraso en el diagnóstico hasta de 8 a 10 años <sup>(2)</sup>. Otros datos clínicos que se presentan, son atribuidos al efecto compresivo del tumor, tales como: alteración de los campos visuales, parálisis de nervios craneales y/o cefalea <sup>(2)</sup>.

Otras alteraciones endocrinológicas asociadas a la acromegalia incluyen: alteraciones del eje gonadotrópico: amenorrea, oligomenorrea, impotencia; galactorrea por disminución del tono dopaminérgico y/o tumores mixtos (mamosomatotropos); hiperparatiroidismo, tumores de los islotes pancreáticos asociados a la neoplasia endócrina múltiple tipo 1; alteración en el metabolismo de carbohidratos, que varían desde intolerancia a los carbohidratos, encontrándose hasta en 27% de los casos <sup>(4)</sup>, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, hasta diabetes mellitus, en el 32% de los acromegálicos <sup>(4)</sup>. Estas alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos son consecuencia de los efectos

contrareguladores de la GH <sup>(5)</sup>. También pueden ser observadas: hipertrigliceridemia, hipercalciuria, concentraciones elevadas de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, concentraciones bajas de renina y concentraciones elevadas de aldosterona <sup>(3)</sup>.

Se estima que el diagnóstico de acromegalia es inicialmente realizado por los internistas en un 40% de los casos, y otro gran porcentaje por especialistas como oftalmólogos al recibir pacientes con alteraciones visuales, dentistas por afección mandibular y efectos sobre la mordida, y por ginecólogos, al recibir pacientes con alteraciones menstruales e infertilidad <sup>(3)</sup>. He aquí la importancia que dicha patología sea tenida en cuenta por muchos especialistas de la medicina en general.

El mejor estudio de escrutinio es la medición de la IGF-1, ya que además de reflejar la secreción de GH de 24 horas, solo requiere de una sola muestra en ayunas y tiene un costo razonable. De obtenerse un resultado de IGF-1 ajustado para edad y género, esta medición debe de repetirse en un lapso de 2 a 3 semanas después. Como prueba confirmatoria se utiliza la determinación de GH suprimida por carga oral de 75 gr de glucosa. Al utilizarse métodos de laboratorio ultrasensibles, se recomienda un corte de 0.5ng/mL para apoyar el diagnóstico, este no debe basarse en una sola medición aleatoria de hormona de crecimiento, ya que ésta tiene una secreción pulsátil <sup>(2)</sup>.

El estudio de imagen más sensible para determinar la fuente de producción excesiva de GH es la resonancia magnética de hipófisis. Pueden ser visualizados adenomas hasta de 2 mm de tamaño, así como los diámetros del tumor, invasión a estructuras y contigüidad con la vía óptica <sup>(3)</sup>.

Muchos esquemas de tratamiento, incluidos cirugía de hipófisis, radioterapia externa hipofisaria y tratamiento farmacológico usualmente son necesarios para alcanzar los niveles aceptables de GH e IGF-1 en esta entidad

clínica <sup>(6)</sup>, tomando en cuenta que la primera opción de tratamiento es la quirúrgica, dejando al tratamiento médico para pacientes que no son candidatos o no aceptan procedimiento quirúrgico, falla posterior a la cirugía en controlar la hipersecreción hormonal, y en casos seleccionados, como tratamiento de primera línea.

La cirugía transesfenoidal sigue siendo el tratamiento primario de elección para la acromegalia en muchos centros a nivel mundial. Los resultados dependerán en gran parte a factores como lo son: el tamaño tumoral, la invasión local del tumor, y como un factor muy determinante, la habilidad del cirujano <sup>(9)</sup>. Otra situación importante, es que el 70% de los tumores asociados a acromegalia son macroadenomas, por lo que la mayoría de individuos no curarán con la cirugía. La radioterapia produce sus efectos en una forma muy lenta, llegando a ser vistos hasta 10 años después de administrada, esto, para el 50% de los paciente, alcanzando hasta entonces niveles seguros de GH e IGF-1. Es por ello que muchos pacientes requerirán tratamiento médico subsecuente para el control de la enfermedad.

Desde la introducción de los análogos de somatostatina a la práctica clínica, estos medicamentos han sido utilizados como elección en el tratamiento médico de la acromegalia <sup>(7)</sup>. Los 2 análogos de somatostatina actualmente disponibles son el octreotide subcutáneo e intramuscular, esta última, de acción prolongada, LAR, y el otro fármaco, es el lanreotide. El primero, único fármaco disponible en Estados Unidos, y el segundo, ampliamente usado en Europa.

Estos fármacos tienen gran afinidad por los receptores somatostatinérgicos subtipos 2 y 5, tipo de receptores predominantes en los tumores hipofisarios secretores de GH <sup>(8)</sup>. En lo que respecta al octreotide LAR, la dosis usual de inicio es de 20mg, pudiendo variar entre 10 hasta 30mg, incluso hasta 40 mg, esto basado en la respuesta de los niveles de GH e IGF-1.

La eficacia de estos compuestos para el tratamiento de la acromegalia necesita ser evaluada a través de un número de criterios importantes. Esta eficacia debe ser evaluada en términos del control químico de los niveles de GH e IGF-1. Un nivel de GH tomada al azar en menos de 2.0 o 2.5  $\mu\text{g/L}$ , ó una GH suprimida con glucosa a menos de 1.0  $\mu\text{g/L}$ . También debe ser evaluada a través de la normalización de la IGF-1, la cual está siendo mayormente reconocida como criterio esencial de curación <sup>(7)</sup>.

Los análogos de somatostatina son más efectivos que los agonistas dopaminérgicos en disminuir los niveles de GH y normalizar IGF-1. Sin embargo, los agonistas dopaminérgicos pueden ser administrados por vía oral y con un mucho menor costo. El efecto aditivo en disminuir los niveles de GH sugiere que la combinación de los análogos de somatostatina con los agonistas dopaminérgicos pueda ser de utilidad en un grupo selecto de pacientes <sup>(10)</sup>.

Los agonistas dopaminérgicos fueron los primeros fármacos efectivos en el tratamiento médico de la acromegalia, siendo la bromocriptina la primera droga de este grupo en utilizarse <sup>(11)</sup>. Se ha observado que con el tratamiento con agonistas dopaminérgicos, se normalizan los niveles de GH/IGF-1 en muy pocos pacientes, reduciendo los niveles de GH a menos de 5-10  $\mu\text{g/L}$  en el 15 al 30% de los casos. Pero con los criterios de curación actuales más estrictos (< 2  $\mu\text{g/L}$ ), este porcentaje es mucho menor.

La cabergolina es un muy potente agonista dopaminérgico de acción prolongada. Su uso en acromegalia ha sido limitada y sus reportes conflictivos. Estudios realizados por Ferrari et al. <sup>(12)</sup> han demostrado que la administración de cabergolina normaliza los niveles de GH e IGF-1 en el 50% de pacientes seleccionados. Otras series reportadas, como las de Colao et al <sup>(13)</sup>, y Jackson et al <sup>(14)</sup>, no observaron normalización de niveles hormonales al utilizar cabergolina como tratamiento para acromegalia. Contrario a esto último, la serie reportada por

Abs y sus colaboradores <sup>(15)</sup> evidenció disminución marcada de GH e IGF-1 al usar cabergolina en 43 pacientes acromegálicos de un total de 64.

Otro tratamiento descrito para la acromegalia es el Pegvisomant, antagonista del receptor de la hormona del crecimiento. Este medicamento es utilizado en pacientes con resistencia a, o con intolerancia a los análogos de somatostatina. Importante es que no debe ser usada en pacientes con síntomas compresivos cerebrales, o con diabetes mellitus resistente <sup>(3)</sup>. Su principal desventaja es su precio elevado.

No existe acuerdo general sobre las estrategias terapéuticas a ser aplicadas en aquellos pacientes acromegálicos con enfermedad activa que ya han sido operados y/o reciben tratamiento médico con agonistas de dopamina o análogos de somatostatina.

Se han reportado estudios evaluando la combinación de ligandos del receptor de somatostatina con el antagonista del receptor de la GH <sup>(16, 17)</sup>. Ambos estudios concluyen que dicha combinación de medicamentos disminuye aún más los niveles de GH e IGF-1, que al utilizarlos en forma separada. Del mismo modo, su principal desventaja es el alto costo económico.

Desde hace varios años viene evaluándose el efecto de proporcionar un tratamiento combinado menos caro que el previamente mencionado, utilizando un agonista de la dopamina y un ligando del receptor de somatostatina.

En su estudio, Marzullo, P et al <sup>(18)</sup>, evalúan el efecto sobre la GH e IGF-1 al utilizar tratamiento combinado de lanreotide y cabergolina. Se describe un decremento mayor en las hormonas responsables de la acromegalia, al compararlas con su efecto al ser utilizadas en forma de monoterapia. Otro estudio, el realizado por Cozzi et al. <sup>(19)</sup>, evaluando el efecto de cabergolina adicionada a análogo de somatostatina de depósito en pacientes con acromegalia resistente,

reportan que la adición de cabergolina a octreotido de depósito es muy efectiva, permitiendo alcanzar una normalización de IGF-1 en 42% de pacientes resistentes a análogos de somatostatina, esto, sin importar el nivel de prolactina, ya que se observó un efecto supresor importante de GH e IGF-1 aún en pacientes sin hiperprolactinemia concomitante.

Un tercer estudio, el realizado por Selvarajah, D.<sup>(20)</sup>, sobre el mismo tema, reporta un efecto benéfico de la adición de agonista dopaminérgico y análogo de somatostatina sobre el control bioquímico de la acromegalia, y debería ser considerado en aquellos pacientes con inadecuado control. Por si solos, los análogos de somatostatina causan al menos un 30% de reducción del volumen tumoral hipofisario en 73% de los acromegálicos. Hay indicios que al agregar a esta terapia los agonistas dopaminérgicos, este efecto puede ser aumentado aún más.

La evidencia publicada sugiere adicionar tratamiento con agonistas dopaminérgicos a aquellos pacientes mal controlados que se encuentran recibiendo análogos de somatostatina.

## **2. PREGUNTA DE INVESTIGACION.**

1. ¿Cuál es la efectividad del tratamiento con Octrótide LAR 40 mg mensuales en comparación con Octreótide LAR 20 mg mensuales más 2 mg semanales de cabergolina en el tratamiento secundario de pacientes con acromegalia activa?

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El tratamiento inicial de la acromegalia es la resección del adenoma productor de GH; durante el seguimiento del paciente pos operado, la ausencia de control bioquímico lleva al clínico a utilizar diferentes opciones de tipo farmacológico y/o radioterapia. El tratamiento médico de la acromegalia sigue siendo un reto para la endocrinología moderna, esto sustentado en el contexto de las bajas tasas de respuesta hormonal ante las diferentes modalidades terapéuticas (análogos de somatostatina, antagonistas de la hormona del crecimiento, agonistas dopaminérgicos, SOM 230, drogas quiméricas).

#### **4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO.**

La reintervención quirúrgica del paciente pos operado de acromegalia con actividad bioquímica y remanente tumoral ya no es una modalidad terapéutica frecuentemente utilizada, debido a que se asocia a una alta tasa de morbimortalidad en el paciente.

En el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN “Siglo XXI” se cuenta con más de 400 pacientes con el diagnóstico de Acromegalia, de los cuales 30-50% permanecen con actividad clínica y bioquímica de la enfermedad a pesar de haber sido operados.

Todos los pacientes reciben una atención neuroendocrinológica, neuroquirúrgica y neurooftalmológica integral, organizada en una clínica de atención especializada; para poder ofrecerles el mejor tratamiento posible, optimizando los recursos disponibles en el Instituto.

## **5. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.**

1. El tratamiento con Octreótide LAR 20 mg mensuales más 2 mg de cabergolina semanales es más efectivo que el tratamiento con Octreótide LAR 40 mg mensuales en el tratamiento secundario de la Acromegalia activa.

## **6. OBJETIVO.**

1. Identificar y comparar la efectividad del control bioquímico (GH, IGF-1) y la reducción del remanente tumoral en la Acromegalia activa entre Octreótide LAR 20 mg mensuales más 2 mg de cabergolina y Octreótide LAR 40 mg mensuales.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **7.1 DISEÑO.**

Estudio clínico abierto piloto.

### **7.2 UNIVERSO.**

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

### **7.3 POBLACIÓN BLANCO.**

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

### **7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **7.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

1. Pacientes mayores de 16 años, de ambos sexos, pos operados de Acromegalia con actividad bioquímica de la enfermedad, que hayan sido tratados con octreótido-LAR 20 mg cada 4 semanas, durante tres meses y que hayan mostrado ser parcialmente sensibles a dicho tratamiento: disminución de GH a más del 50% de la basal y de IGF-1 a más del 30% de la basal, sin que ninguna de estas variables llegue a normalizarse.
2. Resonancia magnética nuclear con evidencia de remanente tumoral.
3. Que tengan un reporte oficial de patología que corresponda a un tumor productor de GH.
4. Que cuenten con carta de consentimiento informado firmada.

#### **7.4.2. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.**

1. Pacientes que hayan recibido radioterapia o radio-cirugía (Gamma-Knife).
2. Pacientes de reciente diagnóstico que no hayan sido operados.
3. Pacientes con intolerancia conocida a agonistas dopaminérgicos y/o somatostatinérgicos.
4. Pacientes que respondan en forma completa a octreótido-LAR 20 mg cada 4 semanas: GH < 2.5 ng/ml, IGF-1 normal para edad y género
5. Pacientes que no acepten participar en el estudio.

#### **7.4.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

1. Pacientes que por cualquier causa no cumplan las etapas de evaluación.

#### **7.5 VARIABLES DE ESTUDIO.**

##### Dependientes:

##### Control bioquímico de GH

- Variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: Numérica
- Definición conceptual: La GH es una hormona proteica sintetizada en la adenohipófisis por el somatotropo.
- Definición operacional:
  - Respuesta completa: GH < 2.5 ng/mL
  - Respuesta parcial: Disminución de GH en más del 50% comparada con la basal

##### Control bioquímico de IGF-1

- Variable: Cuantitativa

- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: Numérica
- Definición conceptual: La IGF-1 es una hormona proteica sintetizada en el hígado producto de la acción de la GH. El valor considerado como meta de control será el valor de IGF-1 ajustado para edad y generado.
- Definición operacional: Se reportará en ng/mL

#### Tamaño tumoral

- Variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: Numérica
- Definición conceptual: Diámetro antero posterior y transversal del adenoma medido por RMN. Se definirá como reducción tumoral como aquella mayor al 25%.
- Definición operacional: se reportará como proporción de la reducción tumoral posterior al tratamiento.

#### Independiente:

Tratamiento farmacológico: Octreótido LAR 40 mg mensuales

- Variable: Cualitativa
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no
- Definición conceptual: Tratamiento con 40 mg de análogo de somatostatina de acción prolongada, aplicados de forma intramuscular profunda cada mes.
- Definición operacional: Aplicación o no de la inyección correspondiente.

Tratamiento farmacológico: Octreótido LAR 20 mg mensuales más 2 mg de cabergolina semanales

- Variable: Cualitativa
- Escala de medición: nominal dicotómica.
- Unidad de medición: sí/no
- Definición conceptual: Tratamiento con 20 mg de análogo de somatostatina de acción prolongada, aplicados de forma intramuscular profunda cada mes más 2 mg de cabergolina semanales.
- Definición operacional: La cabergolina será asignada de la siguiente forma: 0.5 mg lunes, 1 mg miércoles y 0.5 mg viernes.

## 8. PROCEDIMIENTO.

- Se captarán los pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI pos operados de acromegalia con evidencia de actividad bioquímica de la enfermedad y remanente tumoral visible en la RMN a los 6 meses postquirúrgicos. Estos pacientes una vez seleccionados según los criterios de inclusión previamente definidos serán asignados de forma no probabilística a conveniencia a dos brazos distintos de tratamiento. El primero a una dosis de Octreótido LAR de 40 mg aplicados mensualmente de forma IM profunda por el equipo médico a cargo de la clínica de acromegalia, el segundo a 20 mg de Octreótido LAR mensual IM aplicado de igual forma más 2 mg de cabergolina a la semana distribuidos de la siguiente forma: 0.5 mg lunes, 1 mg miércoles y 0.5 mg viernes. La preparación del Octreótide LAR estará a cargo de los médicos a cargo de la Clínica de Acromegalia. Esta preparación inicia con el frasco de Octreótide LAR y la jeringa con diluyente a temperatura ambiente. Se reconstituye el medicamento inyectando el diluyente por la pared interna del frasco. Sin agitar el frasco, y hasta que el polvo de Octreótide esté humedecido, se gira el frasco ligeramente durante 30 a 60 segundos hasta lograr una suspensión lechosa uniforme. Se extrae esta suspensión y se inyecta lentamente por vía intramuscular, mediante inyección intraglútea profunda. Debido a que la administración del Octreotide LAR estará a cargo del personal médico de la clínica, la adherencia y la co-intervención estarán controladas.
- Después de 3 meses de aplicada la maniobra se cuantificarán en suero las concentraciones de GH e IGF-1.

- Se realizará una RMN de hipófisis con la finalidad de realizar la comparación entre las dos maniobras con respecto al tamaño tumoral inicial, para observar el delta.
- Los pacientes que no cumplan las metas de control de la enfermedad serán asignados a otras modalidades tratamiento.

## 9. TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizará un muestreo no probabilístico a conveniencia.

Se utilizará estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables.

La comparación de proporciones se realizará con  $X^2$  o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas. La comparación de medias se realizará con prueba de  $t$  student para grupos independientes.

Se calculó el tamaño de la muestra utilizando desviaciones de varianzas, con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times S^2}{d^2}$$

Se calculó la muestra en base a la desviación de medias más alta entre GH, IGF-1 y tamaño tumoral, siendo la más alta la de la GH. Nuestra muestra será de 6 pacientes para cada grupo de tratamiento.

## **10. FACTIBILIDAD.**

Se cuenta con aproximadamente 90 pacientes en tratamiento farmacológico por acromegalia activa a quienes se les ha realizado previamente cirugía transesfenoidal para resección tumoral.

Existe dentro del cuadro básico del Hospital de Especialidades el recurso farmacológico a utilizar así como el recurso humano necesario para la atención médica de los pacientes.

## **11. ASPECTOS ÉTICOS.**

Se trata de un estudio clínico abierto, en el que será asignada una maniobra terapéutica que no representa un riesgo extra al paciente. Las maniobras utilizadas forman parte del tratamiento habitual. Se considera con un riesgo mínimo.

## 12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

2008											2009							
M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S
Revisión de la Literatura																		
						Protocolo												
						Comité de ética												
						Revisión de expedientes												
												Análisis de Resultados						
												Redacción de Tesis						
														Publicación				

### 13. RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio 17 pacientes con diagnóstico de acromegalia activa post tratamiento quirúrgico, 8 pacientes fueron mujeres (47.1%) y 9 hombres (52.9%). La media de la edad fue de  $45.8 \pm 13.8$  años.

A todos los pacientes se les realizó un estudio de imagen por Resonancia Magnética; 14 (82.3%) de los pacientes se presentaron con diagnóstico de macroadenoma hipofisario.

<b>TABLA No. 1</b>			
<b>CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES</b>			
<b>(N=17)</b>			
<b>Característica</b>	<b>No. de Pacientes</b>	<b>%</b>	<b>Mediana (Rango)</b>
<b><u>Género</u></b>			
Masculino	9	52.9	*
Femenino	8	47.1	*
<b><u>Edad(en años)</u></b>	*	*	45.8 (25-75)
<b><u>Lugar de Origen</u></b>			
Distrito Federal	12		*
Edo. de México	3		*
Guerrero	1		*
Morelia	1		*
<b><u>Ocupación</u></b>			
Empleado	8		*
Ama de Casa	2		*
Nutricionista	1		*
Topógrafo	1		*
Mecánico	1		*
Comerciante	1		*
<b><u>Tamaño Tumoral inicial</u></b>			
Macroadenoma	14	82.3	*
Microadenoma	3	17.7	*
<b><u>Tratamiento recibido</u></b>			
Octreotide LAR 40	13	76.5	*
Octreotide LAR/Cabergolina	4	23.5	*

Con respecto a las deficiencias hormonales, ningún paciente presentó panhipopituitarismo, tres pacientes presentaron hipotiroidismo, tres hipocortisolismo y cuatro hipogonadismo secundario respectivamente. Se obtuvieron promedios de los niveles de hormonas basales, dividiendo los pacientes según el tratamiento recibido para tratar la acromegalia activa (Tabla No. 2). Con respecto a las deficiencias hormonales, se definió a un paciente con panhipopituitarismo si presentaba más de 3 ejes hipofisarios afectados.

<b>TABLA No. 2</b>		
<b>PROMEDIO DE HORMONAS BASALES SEGÚN TRATAMIENTO RECIBIDO</b>		
<b>HORMONA</b>	<b>LAR 40</b>	<b>LAR 20 / CBG</b>
<b>GH</b>	156.98 ng/mL	28.95 ng/MI
<b>IGF-1</b>	682.75 ng/mL	647.23 ng/MI
<b>PROLACTINA</b>	182.15 ng/mL	422.72 ng/mL
<b>TSH</b>	0.57 $\mu$ UI/mL	2.00 $\mu$ UI/mL
<b>T4L</b>	1.14 ng/dL	1.12 ng/DI
<b>LH</b>	3.20 mUI/mL	3.58 mUI/MI
<b>FSH</b>	1.63 mUI/mL	8.39 mUI/mL
<b>ESTRADIOL</b>	22.60 pg/mL	38.46 pg/MI
<b>TESTOSTERONA</b>	57.50 ng/mL	145.33 ng/MI
<b>CORTISOL</b>	5.00 $\mu$ g/mL	12.58 $\mu$ g/mL

De los 13 pacientes del grupo 1, en 11 la GH disminuyó de una concentración basal de 3.50 ng/mL a 3.15 ng/mL ( $\Delta$ : 0.35 ng/mL (25.8%)) ( $p=0.02$ ). En 9/11 de los pacientes la IGF-1 disminuyó de un valor basal de 447 ng/ml a 247 ng/mL ( $\Delta$ : 200 ng/mL (32.9%)) ( $p=0.001$ ) durante el primer trimestre del tratamiento. En el segundo trimestre de tratamiento hubo disminución de la GH en 7 pacientes, de 3.7 ng/mL a 2.90 ng/mL ( $\Delta$ : 0.8 ng/mL (36.9%)) ( $p=0.02$ ) y la IGF-1 solo en 4 pacientes, de 292 ng/mL a 213 ng/mL ( $\Delta$ : 79 ng/mL (21.9%)) ( $p=0.05$ ).

En el grupo 2 de tratamiento, hubo disminución de la GH en 3 de 4 pacientes. La concentración de GH basal de 7.5 ng/mL disminuyó a 7.35 ng/mL ( $\Delta$ : 0.15 ng/mL (48.8%)) ( $p=0.2$ ) y la IGF-1 en 1 paciente con concentración basal de

348 ng/mL a 325 ng/mL ( $\Delta$ : 23 ng/mL (6.6%)) durante los primeros 3 meses del tratamiento. Con respecto al segundo trimestre, la GH no disminuyó en ningún paciente. Sin embargo, la IGF-1 disminuyó en paciente anteriormente mencionado, de 325 ng/mL a 299 ng/mL ( $\Delta$ : 26 ng/mL (8%)) (Tabla No. 3).

<b>Tabla No. 3</b>					
<b>Promedios de GH e IGF-1 basales, posterior a 3 y 6 meses de tratamiento y porcentajes de reducción según tratamiento recibido.</b>					
	<b>Basal</b>	<b>1er trimestre</b>	<b>Porcentaje de reducción (%)</b>	<b>2do trimestre</b>	<b>Porcentaje de reducción (%)</b>
<b>GH *</b>	3.50	3.15	25.8 (p=0.02)	2.90	36.9 (p=0.02)
<b>IGF-1 *</b>	447	247	32.9 (p=0.001)	213	21.9 (p=0.05)
<b>GH **</b>	7.50	7.35	48.4 (p=0.2)	-	-
<b>IGF-1 **</b>	348	325	6.6	299	8.0

\* Tratamiento con octreótide LAR 20 mg c/ 4 semanas + cabergolina

\*\* Tratamiento con octreótide LAR 40 mg c/4 semanas

GH e IGF-1 en ng/mL

## 14. DISCUSIÓN.

La cirugía transesfenoidal o transcraneal en la Acromegalia sigue siendo el tratamiento de elección, aunque el tratamiento médico, es una herramienta importante para el control de la enfermedad en aquellos pacientes que persisten activos <sup>(19)</sup>.

La importancia de lograr el control de la enfermedad, radica en la reducción de la morbi-mortalidad asociada a la acromegalia <sup>(20)</sup>.

La hiperprolactinemia en la acromegalia puede ser causado por diversos mecanismos, por ejemplo: compresión tumoral inhibiendo la vía dopaminérgica, presencia de tumor mixto secretor de GH y prolactina o un adenoma mamosomatotrofo <sup>(22)</sup>.

Los análogos de la somatostatina tienen mayor efecto en disminuir la GH e IGF-1, en cambio los agonistas dopaminérgicos, tienen mayor efecto sobre la prolactina. El efecto de los análogos de somatostatina dependen de la presencia suficiente de receptores somatostatinérgicos, en especial con los receptores somatostatinérgicos tipo 2.

Según Jallad y cols <sup>(20)</sup>, el tratamiento médico a largo plazo con los análogos de somatostatina es efectivo al disminuir los síntomas asociados a acromegalia; reduce la GH a menos de 2.5ng/mL en 74% y logra una normalización de la IGF-1 en 41% de los pacientes.

En una serie de pacientes de Cozzi y col <sup>(19)</sup>, utilizando octreótide LAR o Lanreotide, y adicionando cabergolina, se evidenció una reducción de GH en un 69% y la IGF-1 en un 77.5%. El tratamiento combinado disminuyó la GH a <

2.5ng/mL en 21% (4/19 pacientes) y la IGF-1 se normalizó para edad y sexo en 42% (8/19 pacientes).

Es por ese porcentaje de pacientes que no logran un control adecuado, en quienes las otras opciones farmacológicas se vuelven importantes. Lombardi y cols <sup>(21)</sup>, reportó que la combinación de un agonista dopaminérgico, en este caso bromocriptina, administrado junto con octreótide tuvieron efectos aditivos o sinérgicos, que las dos drogas administradas por separado.

Los agonistas dopaminérgicos tienen un papel importante en el tratamiento de los tumores hipofisarios, en especial los prolactinomas. Su efecto depende de la presencia tumoral de receptores dopaminérgicos D2. Pero en Acromegalia, la presencia de estos receptores, son los responsables de la acción paradójica de los agonistas dopaminérgicos sobre la GH en adenomas productores de GH <sup>(22)</sup>.

Existe controversia sobre el efecto de los agonistas dopaminérgicos y su efecto en la disminución de la GH e IGF-1. La co-secreción de prolactina y/o la presencia de inmunoreactividad a prolactina en las muestras tumorales, son las indicativas a predecir una respuesta positiva a los agonistas dopaminérgicos, o para utilizar conjuntamente un agonista dopaminérgico con el análogos de somatostatina en aquellos pacientes en monoterapia con octreótide en quienes no se ha logrado un control adecuado <sup>(22)</sup>. Pero en el 2004 y 2005, Cozzi y col, y

Selverajah y col, respectivamente <sup>(9, 19)</sup>, no demostraron correlación entre la hiperprolactinemia y las respuestas a la terapéutica utilizada en sus series de pacientes. En ciertos pacientes acromegálicos, la respuesta positiva a los agonistas dopaminérgicos puede sugerir la presencia de un adenoma mixto y/o co secretor de GH y prolactina silente <sup>(21)</sup>.

En nuestro estudio, en el grupo tratado con octreótide LAR 20mg c/ 4 semanas + cabergolina, a los 6 meses de dicho tratamiento tuvo un porcentaje de reducción total en la GH de 62.7% y en la IGF-1 del 54.8%. En el grupo tratado

con octreótide LAR 40mg c/ 4 semanas, los porcentajes de reducción fueron menores, la GH en 48.8% y la IGF-1 en 28.6%.

Este estudio presentó algunas limitaciones, dentro de las cuales se encuentra principalmente, el tamaño de muestra, falta de información con respecto a las imágenes de resonancia magnética pos tratamiento en algunos pacientes, diseño del estudio.

## **15. CONCLUSIONES.**

El control clínico y bioquímico de la acromegalia es un objetivo en el tratamiento de la enfermedad, y en varios pacientes, lográndose parcialmente con la cirugía. En nuestro estudio, la opción farmacológica con análogos de la somatostatina y/o la adición de agonistas dopaminérgicos constituye una terapéutica coaduvante muy importante en el control de la enfermedad.

Agregado al control clínico y bioquímico, se logra reducción del remanente tumoral al utilizar dicho tratamiento combinado.

## 16. REFERENCIAS.

1. Pearce, J.M.S. A note on Pierre Marie (1853-1940). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004;75 (11):1583
2. Arellano, S., Aguilar P., Dominguez, B., Espinosa de los Monteros, A.L., González, B., Sosa, E., Mercado, M. et al. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 2007;15(3 Supl-1):S7-S16
3. Melmed, S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558-2573
4. Mercado, M. Espinosa de los Monteros, A.L., Sosa, E., et al. Clinical-Biochemical Correlations in Acromegaly at Diagnosis and the Real Prevalence of Biochemically Discordant Disease. *Horm Res* 2004;62:293-299
5. Ben-Shlomo A., Melmed, S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2008;37:101-122
6. Moyes, V.J. Clinical use of Cabergoline as primary and adjunctive treatment for Acromegaly. *Eur J of Endocrinol* 2008;159:541-545
7. Freda, P.U. Somatostatin Analogs in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, July 2002;87(7):3013-3018
8. Greenman, Y., Melmed S. Expression of three Somatostatin receptor subtypes in pituitary adenomas: Evidence for preferential SSTR5 expression in the mammosomatotroph lineage. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:724-729

9. Selvarajah, D., Ross, R. Effectiveness of adding dopamine agonist therapy to long-acting Somatostatin analogues in the management of Acromegaly. *Eur J of Endocrinol* 2005;152:569-574
10. Burt, MG, Ho, KK. Newer options in the management of acromegaly. *Inter Med J*, 2006, 36:437-444
11. Cozzi, R., Attanasio, R., Dallabonzana, D. Cabergoline in acromegaly: A renewed role for dopamine agonist treatment? *Eur J of Endocrinol* 1998;139:516-521
12. Ferrari, C., Paracchi, A. Long-lasting lowering of serum growth hormone and prolactin levels by single and repetitive cabergoline administration in dopamine responsive acromegalic patients. *Clin Endocrinol* 1988;29:467-476
13. Colao, A. Ferone, D. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82:518-523
14. Jackson, SN, Fowler, J. Cabergoline treatment of acromegaly: A preliminary dose finding study. *Clin Endocrinol* 1997;46:745-749
15. Abs, R., Verhelst, J. Cabergoline in the treatment of acromegaly: A study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998;83:374-378
16. Jorgensen J., Feldt-Rasmussen, U., Frystyk, J. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5627-3
17. Feenstra, J., de Herder, W., et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* 2005;365:1644-1646
18. Marzullo, P., Ferone, D., Di Somma, C., Colao, A. Efficacy of combined treatment with lanreotide and cabergoline in selected therapy resistant acromegalic patient. *Pituitary* 1999;1:115-120

19. Cozzi, R., Attanasio, R., Lodrini, S. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol* 2004;61:209-215
20. Jallad, R., Musolino, N., Salgado, L. Treatment of acromegaly with octreotide-LAR: extensive experience in a Brazilian institution. *Clin Endocrinol* 2005;63:168-175
21. Lombardi, G., Colao, A., Ferone, D. CV 205-502 treatment in therapy-resistant acromegalic patients. *Eur J of Endocrinol* 1995;132:559-564
22. Ferone, D., de Herder, W., Pivonello, R. Correlation of in Vitro and in Vivo Somatotrophic Adenoma Responsiveness to Somatostatin Analogs and Dopamine Agonists with Immunohistochemical evaluation of Somatostatin and Dopamine Receptors and Electron Microscopy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1412-1417

## 17. ANEXOS.

### ANEXO 1. GRÁFICOS

Gráfico No. 1. Distribución de pacientes por Género.

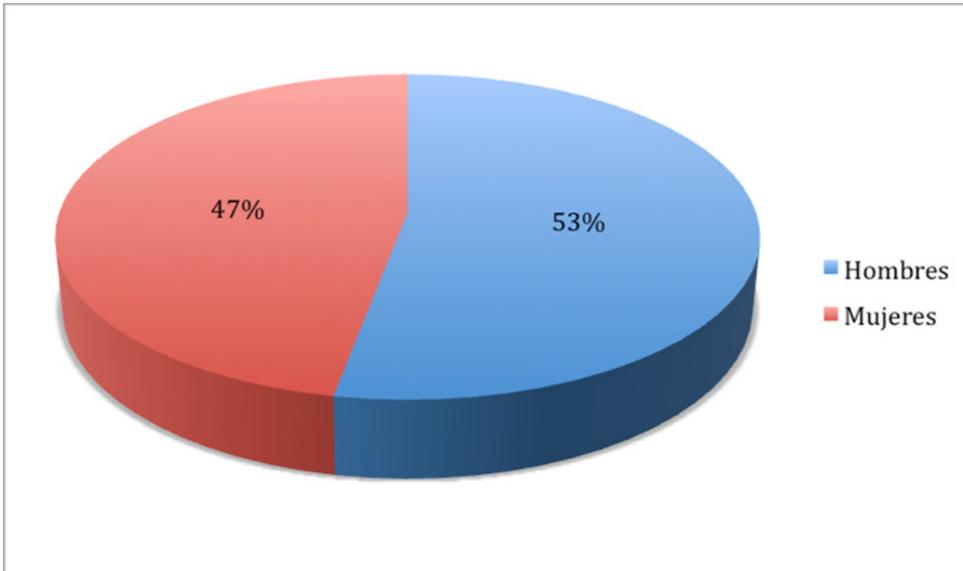


Gráfico No. 2. Tamaño tumoral hipofisario inicial

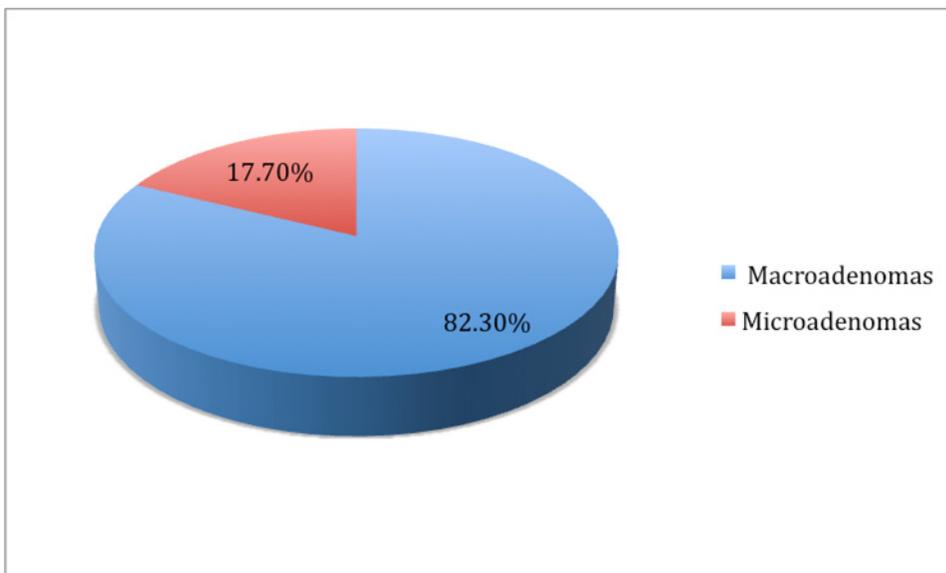


Gráfico No. 3. Promedio de Concentraciones de hormonas hipofisarias basales según tratamiento recibido

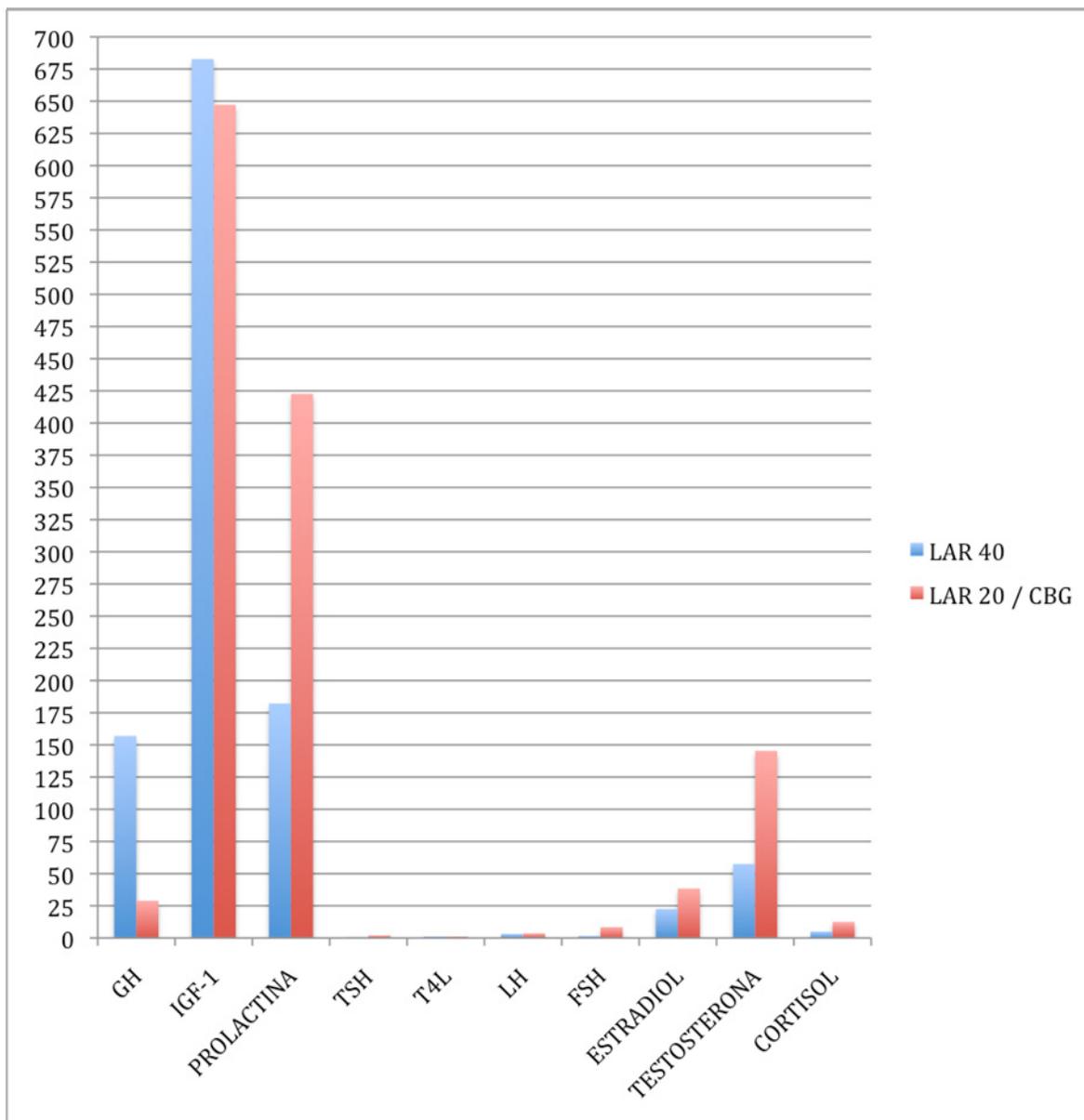


Gráfico No. 4. Distribución de Pacientes por Tratamiento Recibido

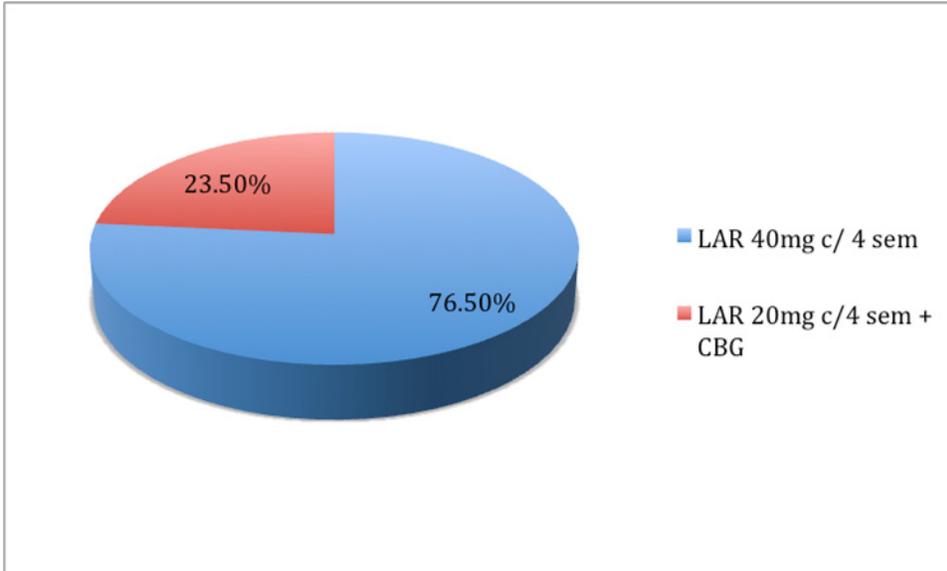


Gráfico No. 5. Hallazgos por Resonancia Magnética pos tratamiento

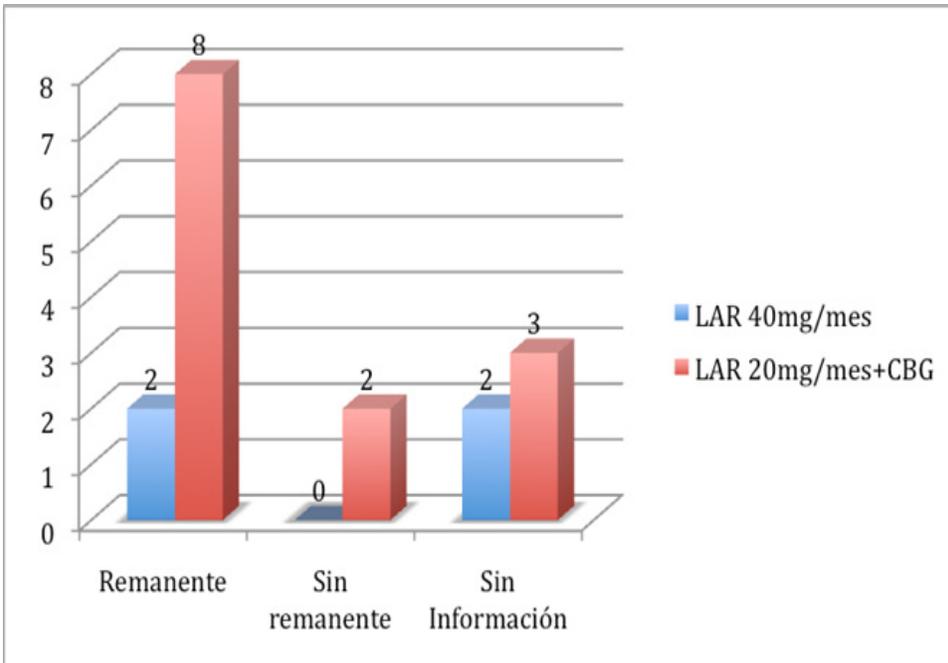
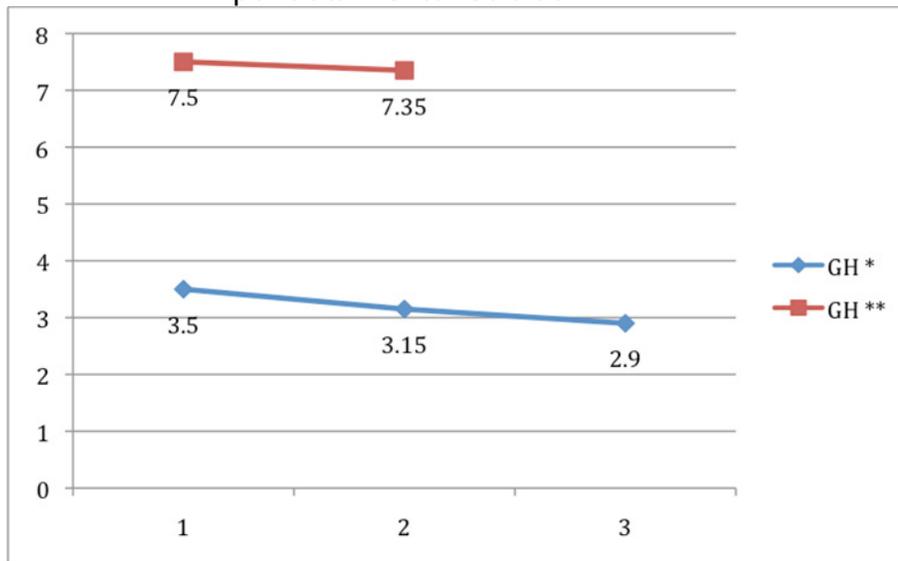


Gráfico No. 6. Promedios de concentración de GH categorizados por tratamiento recibido.



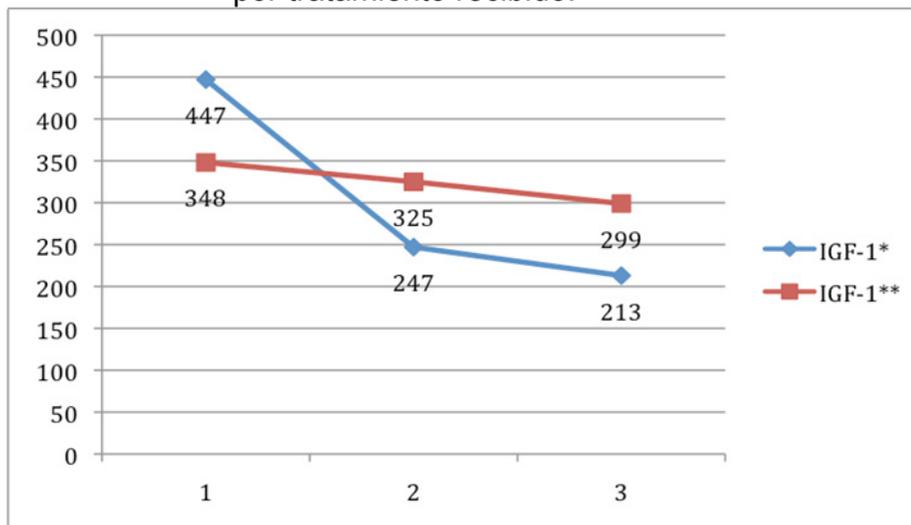
1. Basal, 2. Primer trimestre de tratamiento, 3. Segundo trimestre de tratamiento

\* Tratamiento con octreótide LAR 20 mg c/ 4 semanas + cabergolina

\*\* Tratamiento con octreótide LAR 40 mg c/4 semanas

GH en ng/mL

Gráfico No. 7. Promedios de concentración de IFG-1 categorizados por tratamiento recibido.



1. Basal, 2. Primer trimestre de tratamiento, 3. Segundo trimestre de tratamiento

\* Tratamiento con octreótide LAR 20 mg c/ 4 semanas + cabergolina

\*\* Tratamiento con octreótide LAR 40 mg c/4 semanas

IGF-1 en ng/mL

## **ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **Hoja de información para los pacientes.**

Con los estudios realizados en este hospital hemos encontrado que usted tiene un tumor de tipo benigno, no canceroso, en un sitio especial de la cabeza llamado hipófisis. La hipófisis es la parte del cerebro que produce sustancias denominadas hormonas, las cuales son necesarias para la vida. Entre estas sustancias se encuentran las que controlan la temperatura, el crecimiento, la regla, la energía necesaria para sus actividades diarias y la producción de leche cuando nace un bebé.

En su caso particular el tumor que usted tiene produce hormona de crecimiento lo que condiciona una modificación de su cuerpo caracterizada por alteración de su fisonomía, engrosamiento de sus rasgos faciales, aumento del número del calzado, así como trastornos de su presión y azúcar. En caso de tumores grandes pueden alterarse nervios que controlan la vista y usted puede notar una disminución de su campo visual (visión).

Considerando que usted pudiera estar interesado y en capacidad de participar en el estudio, nos permitimos ofrecerle la siguiente información:

#### **Objetivo del Estudio:**

Esta investigación pretende analizar como se comportan sus niveles de hormonas según en tratamiento que le toque. Así como ver el impacto de este tratamiento en el tamaño de su tumor.

#### **¿En qué consiste el estudio?**

Como parte del tratamiento habitual después de operarlo, usted es candidato a recibir medicamentos para controlar su enfermedad, estamos proponiéndole uno de estos dos tratamientos de los cuales al final del estudio pretendemos comparar como les fue a los pacientes según cada grupo.

**Riesgos y posibles efectos secundarios:**

Este estudio no implica ningún riesgo extra para usted. Los efectos derivados de aplicar 40 mg de octreótide LAR son semejantes a los vistos con la aplicación de 20 mg que usted ya recibe. Con la aplicación de cabergolina usted puede presentar síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, constipación y ocasionalmente observado, hipotensión postural.

**Beneficios:**

Los resultados de la investigación le brindarán el beneficio de conocer las características de su tumor y la información obtenida servirá para un mejor conocimiento del padecimiento que lo afecta.

**Participación voluntaria:**

Su participación es voluntaria y podrá negarse a dar su consentimiento para la utilización de su tumor en este estudio si así lo desea. En caso de que no acepte participar en la investigación, no será perjudicado en su atención posterior en el Instituto, ya que ésta continuará brindándosele sin cambio alguno. Si decide participar deberá firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa, de la cual se le proporcionará una copia.

**Confidencialidad y revisión de datos:**

Toda la información relacionada con Usted será estrictamente confidencial. Los datos se manejarán de manera que no pueda identificarse a las personas, y no se divulgará ninguna información relativa a su participación en el estudio sin su consentimiento, exceptuando lo que disponga la legislación vigente. En caso de participar usted recibirá la información obtenida al analizar su tumor, de forma directa por el investigador.

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México D.F. a \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

**Estudio clínico abierto piloto: tratamiento secundario en Acromegalia activa con Octreótide LAR 40 mg vs Octreótide LAR 20 mg más cabergolina 2 mg semanales.**

Registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Especialidades CMN "Siglo XXI".

Estoy en conocimiento de cuáles son los objetivos y procedimientos del estudio ya que la Dr. Moisés Mercado Atri me los ha informado en forma completa y clara. También me han descrito cuáles son los riesgos y beneficios derivados de mi participación en el estudio. En forma especial se me ha reiterado que los estudios necesarios para la investigación serán gratuitos y que en caso de que yo no aceptara participar podré continuar mi atención médica en el Instituto sin ningún perjuicio.

Tuve la oportunidad de formular las preguntas relacionadas con todos los aspectos del estudio, y ellas quedaron resueltas a mi satisfacción. He recibido una copia de la hoja informativa, y sé que si posteriormente surgieran nuevas dudas o inquietudes podré dirigirme al Dr. Moisés Mercado Atri, investigador principal comunicándome a las extensiones 21551 o 21525 del conmutador 56 27 69 00.

Entiendo que los datos que se obtengan en la investigación serán confidenciales y que mi identidad no será revelada. Sin embargo, dichos datos podrán ser de mi conocimiento y revisados por otros individuos involucrados en mi atención, o por otras autoridades institucionales. Acepto que no procuraré limitar el uso al cual se destinan los resultados del estudio, incluyendo el de publicaciones científicas.

Firma del paciente

\_\_\_\_\_

Nombre, firma y matrícula del investigador responsable:

\_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo 1 \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo 2 \_\_\_\_\_

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### EVALUACION DE PACIENTES CON ACROMEGALIA ACTIVA SEGÚN TRATAMIENTO MEDICO

#### DATOS GENERALES

Nombre		Sexo	M	H
Afiliación		Edad		
Lugar Origen		Ocupación		

#### TRATAMIENTO

QX:

Hormonas	Basales		LAR 40mg			LAR 20 mg +CBG 2 mg		
		Pre LAR	Post LAR					
GH								
IGF								
TT								
PRL								
TSH								
T4L								
LH								
FSH								
T								
E2								
F								
MEJORIA CLINICA								
EFFECTOS SEC								