

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

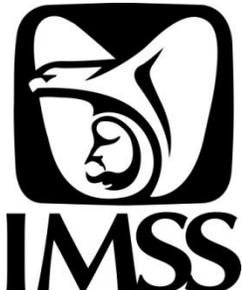
TÍTULO: **"TRATAMIENTO CON CABERGOLINA EN
PACIENTES
ACROMEGÁLICOS CON DISCORDANCIA BIOQUÍMICA
DESPUÉS DE LA CIRUGÍA DE HIPÓFISIS"**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:
ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. PERLA GUADALUPE HERNÁNDEZ SALCEDO

TUTORES:
**DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ
DR. BALDOMERO JOSE GREGORIO GONZALEZ VIRLA
DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA**



Servicio de Endocrinología
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Febrero 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DOCTORA DIANA GRACIELA MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ
ASESOR CLÍNICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 25/01/2016

DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ

P R E S E N T E

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

"TRATAMIENTO CON CABERGOLINA EN PACIENTES ACROMEGÁLICOS CON DISCORDANCIA BIOQUÍMICA DESPUÉS DE LA CIRUGÍA DE HIPÓFISIS"

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

Núm. de Registro
R-2016-3601-3

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SEGURIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS:

Quiero agradecer y dedicar la tesis a todos los que han formado y permanecen en mi vida pese la distancia y el tiempo:

En primer lugar a **Dios** por permitirme ser y estar en el lugar preciso, donde pude llevar la formación de mi pasión que es la Endocrinología.

A Juanita Salcedo mi **mamá** por ser mi cimiento me brindaste la oportunidad de realizar mis sueños con tu apoyo incondicional pude seguir adelante a pesar de todas las adversidades presentadas en el camino, sin ti no sería ni estaría en el lugar que hoy me ves.

A Paola Hernández mi **hermana** por ser mi mejor amiga, mi cómplice y la que me hace aterrizar en la realidad y ser feliz.

A José Hernández mi **papá** por darme la vida y que nunca me olvida en sus oraciones; además junto con mi mamá pude seguir.

A **Renata Meléndez** le dedico mi vida entera y se que algún día comprenderá.

A la **Dra. Espinosa de Los Monteros** por ser la luz y guía en mi formación tanto académica y personal, por compartir su experiencia, por su apoyo y paciencia quedó en deuda e infinitamente agradecida.

Dra. Claudia Ramírez y Dr. Aldo Ferreira por ser mis sen sei endocrinológicos aspiro a ser un poco de lo grandes que son; también agradezco al resto del servicio de endocrinología del cual orgullosamente forme parte **al Dr. González, Dr. Sosa, Dra. Vargas, Dra. Mendoza, Dr. Molina, Dra. Hernández y Dr. Hernández** siempre compartiendo su sabiduría.

A mis compañeros de residencia (**Juan Salvador Ramírez Tejeda, Alberto Rodríguez Gutiérrez, Francisco Javier Benítez y Lourdes J. Balcázar Hernández**) que sin su entusiasmo y apoyo no sería posible ver el fruto de nuestro trabajo realizado.

A la endocrinología por permitir conquistarla; le pido a Dios me de la dicha de practicarla por mucho tiempo con sabiduría y humildad.

A mi hospital, mi casa y mi escuela, Centro Médico Nacional Sigo XXI de donde orgullosamente soy egresada.

Y finalmente a la Universidad Nacional Autónoma de México, tradición de la que hoy formo parte, y con honor portaré su escudo como emblema de mi formación.

Perla Gpe. Hernández Salcedo

1. DATOS DE ALUMNO:

Perla Guadalupe Hernández Salcedo

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Residente de la Especialidad en Endocrinología

Celular: 2224595371

Correo electrónico: perlahernandezsalcedo@gmail.com

2. DATOS DE LOS ASESORES

Dra. Ana Laura Espinosa De Los Monteros Sánchez

Especialista en Endocrinología

Médico Responsable de la Clínica de Acromegalia

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Teléfono: 56276900 ext. 21053

Correo electrónico: analems@hotmail.com

Dr. Baldomero José Gregorio González Virla

Especialista en Endocrinología

Sub-especialista en Biología de la Reproducción

Maestro en Ciencias Médicas, UNAM

Alumno de Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

Correo electrónico: baldogonzal@hotmail.com

Dra. Guadalupe Vargas Ortega

Especialista en Endocrinología

Sub-especialista en Biología de la Reproducción

Maestro en Ciencias Médicas, UNAM

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Siglo XXI"

3. DATOS DE LA TESIS:

Título: **"Tratamiento con cabergolina en pacientes acromegálicos con discordancia bioquímica después de la cirugía de hipófisis"**

Número de páginas: 55

Número de Registro: R-2016-3601-3

ÍNDICE

	Página
1 Resumen	7
2 Marco teórico	8
3 Planteamiento del problema	12
4 Justificación	13
5 Pregunta de investigación	14
6 Hipótesis	14
7 Objetivos	15
8 Pacientes, material y métodos	16
9 Criterios de selección	18
10 Análisis estadístico	20
11 Operacionalización de variables	21
12 Consideraciones éticas	25
13 Descripción del Estudio	27
14 Resultados	30
Tablas y Figuras	37
15 Discusión	46
16 Conclusiones	51
17 Referencias bibliográficas	52
18 Anexos	55

"TRATAMIENTO CON CABERGOLINA EN PACIENTES ACROMEGÁLICOS CON DISCORDANCIA BIOQUÍMICA DESPUÉS DE LA CIRUGÍA DE HIPÓFISIS"

RESUMEN:

Antecedentes. La acromegalia es una enfermedad crónica en la que existe un crecimiento desproporcionado de múltiples órganos. La patogénesis involucra un exceso de hormona de crecimiento debido a la hipersecreción por parte de las células somatotropas tumorales a nivel de la glándula hipófisis. El tratamiento inicial es quirúrgico, pero un gran número de pacientes después de éste procedimiento permanecen activos, algunos de manera concordante y otros con presencia de discordancia bioquímica en relación a GH e IGF-1. La cabergolina es un agonista dopaminérgico que en diversos meta-análisis se ha demostrado su seguridad a las dosis utilizadas en el tratamiento de ciertos tumores hipofisarios. Si bien no existen estudios que evalúen el beneficio del tratamiento en pacientes bioquímicamente discordantes, se sugiere que éste debe ser individualizado dependiendo de la presencia o ausencia de comorbilidades.

Objetivo. Conocer el efecto del tratamiento con cabergolina sobre las concentraciones de IGF-1 en pacientes acromegálicos con discordancia bioquímica por IGF-1 después de la cirugía de hipófisis.

Material y métodos. Se realizó un estudio observacional, transversal, comparativo, retro-prospectiva con un muestreo por conveniencia (no probabilístico) de los pacientes acromegálicos con discordancia bioquímica por IGF-1 después de cirugía de hipófisis, analizando el nivel de IGF-1 antes y después del tratamiento con cabergolina, la cual se administró en una dosis inicial de 1.5 mg/semana; en cuanto a los pacientes seguidos de manera prospectiva se analizó diversas variables clínicas y bioquímicas presentes antes del tratamiento, se les citó tres y seis meses después del tratamiento para valoración del nivel de IGF-1 y de las diferentes. Para la cohorte retrospectiva se analizó el nivel de IGF-1 y la presencia de diferentes variables antes y después del tratamiento con cabergolina.

Resultados: De los 20 pacientes reclutados se excluyeron 3, dos por presentar intolerancia a CGB y uno debido a que recibió radioterapia; el total de pacientes fue 17 de los cuales 9 formaron parte de la cohorte retrospectiva y 8 a la prospectiva. Se observó disminución de los niveles de IGF-1: 296.1 vs 222.6 ng/mL, $p=0.0006$; de IGF-1 index: 1.6 vs 1.2, $p=0.0001$; de prolactina: 7.9 vs 0.51 ng/mL, $p=0.0003$ y en hiperhidrosis, $p=0.046$. En la cohorte prospectiva a los 6 meses de tratamiento el nivel de IGF-1 disminuyó 263.1 vs 205.6 ng/mL, $p=0.0168$; el de IGF-1 index de 1.65 vs 1.197, $p=0.0033$; de la prolactina de 7.84 vs 0.518 ng/mL, $p=0.0003$, medición del anillo 20.87 a 20.21 cm, $p=0.059$ y cefalea $p=0.072$.

Discusión y conclusión. Nuestro estudio representa el primer trabajo que evalúa de manera prospectiva y sistematizada la respuesta al tratamiento con CBG en pacientes post operados de cirugía de hipófisis con estado bioquímicamente discordante por IGF-1. Al encontrar una mejoría en los parámetros clínicos y bioquímicos, además del relativo bajo costo del tratamiento y el acceso al mismo que se tiene en nuestra institución, se concluye que el uso de CBG debe ser recomendado en pacientes discordantes por IGF-1 que cuenten con comorbilidades asociadas.

MARCO TEÓRICO:

La acromegalia es una enfermedad crónica que se presenta como resultado de la secreción elevada de hormona del crecimiento (GH) ocasionada por un adenoma de hipófisis¹⁻². Los niveles elevados de GH estimulan la producción del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) desde el hígado y tejidos sistémicos lo que desencadena cambios metabólicos y anatómicos³. Se estima una prevalencia de aproximadamente 60 casos por millón en la población en general⁴⁻⁶.

Es bien conocido que la elevación persistente de GH e IGF-1 aumenta la morbimortalidad en esta población. Las comorbilidades que frecuentemente se asocian a la acromegalia son las enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares, diabetes, hipertensión arterial, apnea del sueño, artritis, osteoporosis y probablemente con mayor frecuencia las enfermedades malignas como cáncer de colon, recto, mama, tiroides, próstata así como algunas enfermedades hematológicas; se describe que hasta en el 15% de éstos pacientes la muerte es atribuida a la enfermedad tumoral⁷⁻⁹. En el año 2008, se demostró una mortalidad 1.32 veces mayor en pacientes con enfermedad residual después del tratamiento quirúrgico en comparación con la población general¹⁰. Mientras que estudios más recientes han mostrado tasas de mortalidad más bajas de 1.16 veces¹¹.

El IGF-1 se conoce como un factor mitogénico y anti-apoptosis, por lo tanto en los pacientes con acromegalia activa se ha considerado como el factor responsable de aumentar el riesgo de enfermedades malignas; la mayor evidencia va en relación a cáncer colono-rectal¹².

El tratamiento de primera línea de la acromegalia es la cirugía trans-esfenoidal de hipófisis con índices de curación que en manos de cirujanos expertos oscilan entre el 50-70% de los casos mientras que la persistencia de actividad se observa en un 20 a 25% de los casos, para pacientes con microadenoma¹³⁻¹⁴. La evaluación bioquímica de la respuesta a éste tratamiento requiere de la medición de GH e IGF-1¹⁵. Los criterios actuales de remisión incluyen GH al azar $<1 \mu\text{g/L}$, GH nadir (GHn) después de carga de glucosa $< 1 \mu\text{g/L}$ e IGF-1 normal¹⁶. Tomando en cuenta éstos criterios, las posibilidades de respuesta bioquímica serán:

1) Niveles normales de IGF-1 y GH (enfermedad bien controlada ó inactiva), 2) niveles altos de IGF-1 y GH (persistencia de actividad), 3) IGF-1 normal y GH elevada o IGF-1 elevada y GH normal (discordancia bioquímica)¹⁷.

Los índices de discordancia bioquímica después de cirugía son muy variables. En el año 2008 utilizando los criterios antiguos de curación se había reportado por Machado una prevalencia del 13.8%¹⁸, ese mismo año Alexopoulou describió una prevalencia del 35%¹⁹. En otro estudio en el año 2012 Brzana reportó que hasta el 24% de los pacientes mostraban GH normal con IGF-1 elevada²⁰. El análisis de los resultados de la cirugía de hipófisis utilizando dos criterios diferentes de curación en más de cien pacientes con acromegalia atendidos en nuestro servicio, mostró una prevalencia del 25% que corresponde 21.4 % discordancia por GH y 3.9% discordancia por IGF-1²¹.

La significancia clínica del estado discordante a largo plazo no ha sido establecida²²⁻²⁵. La mortalidad en el estado discordante es controversial²⁶, sin embargo varios

estudios han mostrado que en los pacientes con IGF-1 persistentemente elevado se reduce la esperanza de vida²⁷⁻²⁹.

Actualmente se acepta que debe darse tratamiento a los pacientes con acromegalia que después de cirugía persistan activos, es decir con IGF-1 y GH elevados, incluso en ausencia de síntomas o comorbilidades³⁰. Si bien no existen estudios que evalúen el beneficio del tratamiento en pacientes bioquímicamente discordantes, se sugiere que éste debe ser individualizado dependiendo de la presencia o ausencia de comorbilidades³¹⁻³³.

Dentro de las opciones de tratamiento farmacológico actualmente se cuenta con los análogos de la somatostatina (AS) como lanreotide y octreotide, el antagonista del receptor de GH pegvisomant (no disponible en nuestro país) y AD, principalmente cabergolina (CBG)³⁴. De éstos actualmente se tiene amplia experiencia con el uso de los AS, con índices de control que van del 50 al 62%³⁵; por otro lado, los índices de respuesta con pegvisomant son del 56%³⁶. El inconveniente de estos tratamientos es su alto costo.

A la fecha sólo existen algunos reportes del resultado del tratamiento con CBG en pacientes con acromegalia activa. En el año 1988 Abs³⁷ y Cozzi³⁸ demostraron el beneficio en la reducción de GH e IGF-1 al administrar CBG en dosis promedio de 1 mg/semana en 64 y 15 pacientes respectivamente.

En un estudio publicado en 2008 que incluyó 9 pacientes con antecedente previo de cirugía Moye³⁹ observó normalización de IGF-1 y GH en el 27% de los pacientes tratados durante 52 meses con una dosis promedio de 1.75 mg de cabergolina.

En el año 2009 Sherlock⁴⁰ reportó disminución de GH en 46% y de IGF-1 en 39% de los pacientes activos después de cirugía, tratados con CBG a una dosis promedio de 1.75 mg/ semana.

Recientemente en el año 2011 un meta-análisis sobre el uso de CBG como monoterapia en pacientes con acromegalia activa mostró mejoría de los niveles de IGF-1 en una tercera parte, incluyendo aquellos con normoprolactinemia⁴³.

En el algoritmo de tratamiento de los pacientes que son atendidos en la Clínica de Acromegalia de nuestro servicio, se contempla la cirugía de hipófisis como tratamiento inicial. Para aquellos casos que persisten con actividad, se plantea como opción de tratamiento secundario la reintervención quirúrgica (siempre y cuando existan opciones de curación), o bien el tratamiento farmacológico con AS, cabergolina y en algunos casos radioterapia. La selección del tratamiento de segunda línea se realiza a juicio del médico tratante y se realiza así para la mayor parte de los casos y solamente en casos complejos se realizan sesiones neuroquirúrgicas en conjunto con el servicio de neurocirugía para tomar decisiones. Hasta donde sabemos, a la fecha no existen estudios en los que se reporte el resultado del tratamiento con CBG en pacientes que presentan discordancia bioquímica después de la cirugía de hipófisis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La acromegalia es una enfermedad crónica cuyo tratamiento inicial es la cirugía de hipófisis. Un gran número de pacientes después del tratamiento quirúrgico inicial permanecen activos, algunos de manera concordante en relación a GH e IGF-1 y otros con presencia de discordancia bioquímica, esto hasta en un 30% de los casos. Si bien se sabe que la normalización de ambas hormonas se asocia a disminución de los índices de morbimortalidad, no existen estudios clínicos en los que se analice el resultado del tratamiento farmacológico cuando se presenta discordancia bioquímica. La cabergolina es un agonista dopaminérgico que se utiliza en el tratamiento multimodal de pacientes con acromegalia persistentemente activa. Sin embargo, no existen ensayos clínicos que demuestren su efectividad en pacientes con discordancia bioquímica.

En la actualidad contamos con una clínica de acromegalia que atiende a más de 500 pacientes con diagnóstico de acromegalia, que reciben una atención integral neuroendocrinológica, neuroquirúrgica y neurooftalmológica lo que permite que los pacientes tengan un seguimiento adecuado y control de su enfermedad. El estudio de éstos pacientes nos ha permitido documentar la presencia de discordancia bioquímica hasta en el 25.3 % de los casos.

JUSTIFICACIÓN:

En la actualidad no existen estudios que asocien de manera robusta la discordancia por IGF-1 a morbimortalidad en acromegalia. Por lo tanto este estudio tiene como objetivo principal analizar el efecto del tratamiento con cabergolina en pacientes discordantes por IGF-1 sobre los desenlaces bioquímicos y su impacto en las diferentes comorbilidades asociadas a la acromegalia. De tener el efecto esperado, conllevaría a una mejoría en la tasa de complicaciones y reducción de la mortalidad relacionada con la enfermedad.

Hasta la fecha no existen estudios clínicos adecuados que demuestren la efectividad del control bioquímico y la mejoría en la sobrevida libre de enfermedad en pacientes bioquímicamente discordantes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la efectividad del tratamiento con cabergolina en pacientes acromegálicos post-operados de la cirugía de hipófisis sobre el control de la discordancia bioquímica por IGF-1 en comparación con los no tratados?

HIPÓTESIS:

El tratamiento con cabergolina es efectivo en disminuir los niveles de IGF-1 y las manifestaciones clínicas en pacientes acromegálicos que presentan discordancia bioquímica por IGF-1 después de la cirugía de hipófisis en comparación con los pacientes no tratados.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

- ❖ Conocer el efecto del tratamiento con cabergolina sobre las concentraciones de IGF-1 en pacientes acromegálicos con discordancia bioquímica por IGF-1 después de la cirugía de hipófisis en comparación con los pacientes no tratados.

OBJETIVO SECUNDARIO:

- ❖ Conocer el efecto del tratamiento con cabergolina sobre los parámetros bioquímicos como la hormona de crecimiento, prolactina, estradiol y/o testosterona, cortisol, insulina, colesterol, triglicéridos, calcio, fósforo, hemoglobina glucosilada; que se presente en pacientes acromegálicos con discordancia bioquímica por IGF-1 después de cirugía de hipófisis en comparación con los pacientes no tratados.
- ❖ Conocer el impacto del tratamiento con cabergolina en los síntomas clínicos tales como cefalea, sudoración, parestesias, fatiga, osteo-artralgia, síndrome del túnel del carpo en pacientes acromegálicos con discordancia bioquímica por IGF-1 después de cirugía de hipófisis en comparación con los pacientes no tratados.
- ❖ Conocer el impacto del tratamiento con cabergolina en el control de diabetes o hipertensión de los pacientes acromegálicos con discordancia bioquímica por IGF-1 después de cirugía de hipófisis en comparación con los pacientes no tratados.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS:

1. TIPO DE ESTUDIO: Se trata de un estudio observacional, transversal, comparativo, retro-proyectivo.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO:

❖ **UNIVERSO DE ESTUDIO:**

- Para la cohorte retrospectiva son pacientes con diagnóstico de acromegalia que fueron sometidos a resección de adenoma de hipófisis con un estado bioquímico discordante por IGF-1 que se encontraban bajo tratamiento con cabergolina a dosis de 1.5 mg de cabergolina y que no recibieron otro tipo de tratamiento como análogo de somatostatina y/o radioterapia.
- Para la cohorte prospectiva son pacientes con diagnóstico de acromegalia que fueron sometidos a resección de adenoma de hipófisis con un estado bioquímico discordante por IGF-1 y que no recibieron otro tipo de tratamiento como análogo de somatostatina y/o radioterapia.
- Población que pertenecen a nuestra clínica de Acromegalia del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

❖ **LUGAR DE ESTUDIO:** México, Distrito Federal.

❖ **SELECCIÓN DE LA MUESTRA:** Se realizó un muestreo por conveniencia (no probabilístico) de los pacientes acromegálicos con discordancia bioquímica por IGF-1 después de la cirugía de hipófisis del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI.

❖ **TAMAÑO DE LA MUESTRA:** Por ser un estudio piloto, donde no existen estudios previos que estimen la eficacia previa de cabergolina sobre pacientes con estado bioquímico discordante por IGF-1 no fue posible el cálculo del tamaño de muestra.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes de ambos sexos.
- 2) Edad mayor de 18 años y que firmen hoja de consentimiento informado.
- 3) Pacientes con diagnóstico de acromegalia que cumplan los siguientes criterios:
 - Fueron tratados quirúrgicamente.
 - Discordancia bioquímica (GH aleatoria $< 1\text{ng/ml}$, IGF-1 index > 1.2)
- 4) Pacientes que hayan recibido tratamiento con CBG por lo menos durante 6 meses y a una dosis mínima de 1.5 mg por semana (cohorte retrospectiva).

Criterios de no inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de acromegalia que posterior a la cirugía de hipófisis son bioquímicamente concordantes activos o inactivos o discordantes por GH.
- Pacientes con diagnóstico de acromegalia, con discordancia bioquímica después de cirugía de hipófisis; que hayan sido sometidos a tratamiento con algún análogo de somatostatina (por ejemplo: octreótido, lanreótido).
- Pacientes con diagnóstico de acromegalia, con discordancia bioquímica después de cirugía de hipófisis que hayan sido sometidos a radioterapia.
- Pacientes en tratamiento con testosterona y estrógenos.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con enfermedad hepática terminal, desnutrición, alcoholismo, enfermedad renal crónica.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no deseen participar en el protocolo o que no hayan firmado hoja de consentimiento informado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- Para el análisis de los datos se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de los datos. Para establecer normalidad se utilizó la prueba de Shapiro Wilk.
- Las variables cualitativas se describirán utilizando frecuencias y/o porcentajes. Para las variables cuantitativas se utilizaron mediana (percentilas 25 y 75) y media \pm DE.
- Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrada (X^2) y para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de t o U de Mann-Whitney, según el caso. Se considerará una $p < 0.05$ para establecer significancia estadística. Los datos se analizarán utilizando el paquete estadístico STATA versión 11.0.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición Operacional	Unidad de medición
Variables demográficas					
Edad	Cuantitativa	Continua	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio	Años
Sexo	Cualitativa	Dicotomica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en la hoja de registro	0=mujer 1= hombre
Índice de Masa Corporal (IMC)	Cuantitativa	Continua	Representa la relación entre masa corporal (peso) y la talla de un individuo lo cual correlaciona con el porcentaje de grasa corporal que posee el cuerpo.	Se determinará el peso del paciente y se dividirá entre la talla al cuadrado. Se obtendrá al 1, 3 y 6 mes.	kg/m ²
Variables Dependientes					
IGF-1	Cuantitativa	Continua	Por sus siglas en ingles, Insulin grown factor tipo 1, también conocido como somatomedina C, proteína de 70 aminoácidos, sintetiza en hígado principalmente. La pubertad, embarazo y el uso de testosterona pueden generar elevación de IGF-1. Otros factores como enfermedad hepática, gastrointestinales, DM1 mal controlada, falla renal, ayuno prolongado, estrógenos conjugados y consumo de alcohol puede generar disminución en su concentración sérica.	Hormona que en conjunto con la Hormona del crecimiento permite evaluar la integridad del eje somatotropo. >>Acromegalia activa: GH > 1ng/ml con IGF-1 ≥ 1.2. >>Acromegalia inactiva: GH ≤ 1ng/ml con IGF-1 <1.2. >>Acromegalia Bioquímicamente discordante para IGF-1: GH ≤ 1ng/ml con IGF-1 > 1.2. Las cuales seran medidas al 1, 3 y 6 mes.	ng/mL
IGF- Index	Cuantitativa	Continua	Cociente de IGF-1 del paciente entre IGF-1 ajustado para su edad y sexo.	Consiste en un cociente resultado de dividir el IGF-1 resultado del paciente que se obtendrá en consulta en las tres visitas y su valor según su limite superior normal ajustado para su edad y sexo, las cuales seran medidas al 1, 3 y 6 mes.	Adimensional
Variables Independientes					
Tratamiento con Cabergolina	Cualitativa	Nominal/ Dicotomica	Cabergolina agonista de los receptores de dopamina tipo 2.	Es el tratamiento que se le asignará al paciente de manera no probabilística.	0=ausente 1= presente

Otras Variables de Importancia

Cefalea	Cualitativa	Ordinal	Dolor de cabeza que amerite el consumo de analgésico.	Se solicitará al paciente que califique la severidad y frecuencia de presentación, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	1=AUSENTE 2=LEVE 3=MODERADO 4 =SEVERO PERO NO INCAPACITANTE 5=SEVERO E INCAPACITANTE
Sudoraciones	Cualitativa	Ordinal	Hiperhidrosis en frente, axilas, espalda, manos y pies.	Se solicitará al paciente que califique la severidad y frecuencia de presentación, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	1=AUSENTE 2=LEVE 3=MODERADO 4 =SEVERO PERO NO INCAPACITANTE 5=SEVERO E INCAPACITANTE
Parestesias	Cualitativa	Ordinal	Sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad general que se traduce por una sensación de hormigueo, adormecimiento	Se solicitará al paciente que califique la severidad y frecuencia de presentación, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	1=AUSENTE 2=LEVE 3=MODERADO 4 =SEVERO PERO NO INCAPACITANTE 5=SEVERO E INCAPACITANTE
Fatiga	Cualitativa	Ordinal	Cansancio que se experimenta después de un intenso esfuerzo.	Se solicitará al paciente que califique la severidad y frecuencia de presentación, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	1=AUSENTE 2=LEVE 3=MODERADO 4 =SEVERO PERO NO INCAPACITANTE 5=SEVERO E INCAPACITANTE
Osteo-artralgias	Cualitativa	Ordinal	Dolor que se experimenta en diversas articulaciones.	Se solicitará al paciente que califique la severidad y frecuencia de presentación. Las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	1=AUSENTE 2=LEVE 3=MODERADO 4 =SEVERO PERO NO INCAPACITANTE 5=SEVERO E INCAPACITANTE
Sx. Del Tunel del Carpo	Cualitativa	Ordinal	Se caracteriza por un conjunto de signos y síntomas, debido a la compresión del nervio mediano a nivel del carpo; con dolor distal de mano o muñeca que se irradia a los dedos pulgar, índice, medio y la mitad del anular puede haber sensación de choque eléctrico.	Se solicitará al paciente que califique la severidad y frecuencia de presentación. Las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	1=AUSENTE 2=LEVE 3=MODERADO 4 =SEVERO PERO NO INCAPACITANTE 5=SEVERO E INCAPACITANTE
Medición de anillo	Cuantitativa	Continua	Escala de medición del dedo anular de la mano no dominante.	Se realizará medición dedo anular mano no dominante. Serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	Centímetros (cm)

Peso	Cuantitativa	Continua	o Es la unidad de fuerza con que se mide la masa corporal que tiene implicaciones metabólicas.	Cuantificación total en kilogramos registrado en el expediente clínico por la misma persona en la misma báscula calibrada. Las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	Kilogramos (Kg)
Tensión Arterial	Cuantitativa	Continua	Es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias	Se medirán las cifras de tensión arterial con baumanómetro de mercurio, aneroides o digital. Las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	mmHg (Milímetros de mercurio)
Hormona Crecimiento (GH)	Cuantitativa	Continua	Es un polipéptido de 191 aminoácidos, liberada en la adeno-hipófisis, estimula la producción de IGF-1.	Hormona que en conjunto con IGF-1 permite evaluar la integridad del eje somatotropo. >>Acromegalia activa: GH > 1ng/ml con IGF-1 ≥ 1.2. >>Acromegalia inactiva: GH ≤ 1ng/ml con IGF-1 <1.2. >>Acromegalia Bioquímicamente discordante para IGF-1: GH ≤ 1ng/ml con IGF-1 > 1.2. Las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	ng/mL
Prolactina	Cuantitativa	Continua	Es una hormona polipeptídica de 200 aminoácidos, liberada en la adenohipófisis.	Nivel de hormona, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	ng/mL
Hormona estimulante de tiroideas (TSH)	Cuantitativa	Continua	Hormona glicoprotéica libera en la adenohipófisis con función de estimular a la glándula tiroideas.	Nivel de hormona, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	μUI/ml
T4 Libre	Cuantitativa	Continua	Hormona tiroidea bioquímicamente activa y que por su vida media es factible a su medición.	Nivel de hormona, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	ng/dL
Testosterona	Cuantitativa	Continua	Hormona esteroide del grupo andrógeno.	Nivel de hormona, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	ng/dL
Estradiol	Cuantitativa	Continua	Hormona esteroide con impacto crítico en el funcionamiento sexual y reproductivo y del metabolismo óseo.	Nivel de hormona, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	pg/mL
Cortisol	Cuantitativa	Continua	Glucocorticoide producido en la glándula suprarrenal, con liberación al estrés	Nivel de hormona, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	μg/dL
Glucosa	Cuantitativa	Continua	Concentración de glucosa en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte de química sanguínea, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	mg/dL
Colesterol	Cuantitativa	Continua	Concentración de colesterol en el suero del paciente.	Magnitud obtenida del reporte del perfil de	mg/dL

				lípidos, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	
Triglicéridos	Cuantitativa	Continua	Concentración de triglicéridos en el suero del paciente.	Magnitud obtenida del reporte del perfil de lípidos, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	mg/dL
Calcio	Cuantitativa	Continua	El calcio actúa como segundo mensajero; el ion Ca ²⁺ interviene en la contracción de los músculos y es imprescindible para la coagulación de la sangre. También está implicado en la regulación de algunas enzimas quinasas que realizan funciones de fosforilación.	Nivel de hormona, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	mg/dL
Fósforo	Cuantitativa	Continua	El fósforo es un componente esencial de los organismos. Forma parte de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) además en los huesos y dientes.	Nivel de hormona, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	mg/dL
Hemoglobina Glucosilada (HbA1c)	Cuantitativa	Continua	Es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina, formada por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina	Determinación mediante inmunoanálisis con inhibición turbidimétrica, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	% (Porcentaje)
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal/ Dicotómica	Elevación de las cifras de presión arterial >140/90 mmHg o el uso de medicamentos antihipertensivos	Paciente que cuente con tratamiento para Hipertensión, número de medicamentos, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	0=ausente 1= presente
Diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal/ Dicotómica	Elevación de la concentración de glucosa > 126 mg/dl o >200 mg/dl después de una curva de tolerancia con 75 g de glucosa	Paciente que cuente con tratamiento para Diabetes mellitus, número de medicamentos, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	0=ausente 1= presente
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal/ Dicotómica	Alteración en el metabolismo de los lípidos	Paciente que cuente con tratamiento para dislipidemia, número de medicamentos, las cuales serán medidas al 1, 3 y 6 mes.	0=ausente 1= presente
Resonancia Magnética (RM)	Cualitativa	Nominal/ Dicotómica	La RM hace uso de las propiedades de resonancia aplicando radiofrecuencias a los núcleos atómicos o dipolos entre los campos alineados de la muestra, y permite estudiar la información estructural o química de una muestra.	Se hará la recolección del resultado de la última resonancia magnética de hipófisis.	0=Ausencia tumor 1=Remanente tumoral

CONSIDERACIONES ETICAS:

- ❖ **Riesgo de la investigación:** Se trata de un estudio transversal, en el que no se realiza ninguna intervención experimental más allá de lo requerido en el tratamiento habitual de los pacientes. Se considera de riesgo menor al mínimo según el Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en materia de investigación con humanos, que es el que aplica para estudios prospectivos que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios (Artículo 17).
- ❖ **Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto:** Los pacientes no se benefician de forma directa de este estudio, sin embargo el control del IGF-1 llevaría a la inactividad de la enfermedad y por lo tanto a mejorar los síntomas en caso de presentarlos. La utilidad del estudio para la sociedad radica en demostrar cuantitativamente el beneficio de cabergolina sobre los niveles de IGF-1 como una terapia futura para los pacientes con discordancia bioquímica por IGF-1 y poder llevarlos a la inactividad ofreciendo un medicamento de bajo costo y accesible en nuestra institución.
- ❖ **Confidencialidad:** Se otorga la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21; Fracción VIII de la Ley General de Salud).

- ❖ **Condiciones en las que se solicita el consentimiento informado:** La carta de consentimiento informado se solicitó previo a la inclusión del participante al estudio, durante su seguimiento en la consulta externa. Fue solicitado por el investigador principal y colaboradores. Se le explicó al participante sobre la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21; Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).
- ❖ **Forma de selección de participantes:** Se incluyó a los pacientes que acuden de manera regular a la consulta externa de la clínica de acromegalia del Hospital de Especialidades CMN SXXI de manera no probabilística que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión y autorizaron su participación en el estudio mediante la carta de consentimiento informado (Anexo 1).
- ❖ **Financiamiento:** La institución cuenta con los recursos humanos, materiales y logísticos para llevar a cabo el proyecto, por lo que no se solicitó financiamiento.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

- a) En la **cohorte retrospectiva** se incluyó los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se recabó información del expediente médico. Estos datos fueron clínicos y bioquímicos en tiempo basal (es decir sin tratamiento con CBG) y a los 6 meses con CBG a una dosis de 1.5 mg por semana; se vació la información en la hoja de recolección de datos (Anexo 2).
- b) En la **cohorte prospectiva** se incluyó los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que firmaron consentimiento informado (Anexo 1), se recabó información clínica y bioquímica en tiempo basal (sin CBG), a los tres y seis meses de tratamiento; se vació la información en la hoja de recolección de datos (Anexo 2) de la siguiente forma:

EN LA VISITA UNO (Tiempo basal, sin tratamiento con CBG):

- 1) Se realizó recolección y calificación de acuerdo a escala predeterminada de los siguientes parámetros clínicos: peso, talla, cefalea, sudoración, parestesias, fatiga, osteoartralgias, síndrome del túnel del carpo y medición del dedo anular de la mano no dominante.
- 2) Se realizó la recolección de los siguientes parámetros bioquímicos: GH, IGF-1, prolactina, TSH, T4L, Testosterona o Estradiol, Cortisol, glucosa, insulina, colesterol total, triglicéridos, calcio, fosforo, hemoglobina glucosilada.
- 3) Se revisó el resultado de la última resonancia magnética de hipófisis realizada dentro del HE UMAE Siglo XXI IMSS, en caso de contar con remanente tumoral o no.

- 4) Se interrogó acerca de comorbilidades y su tratamiento (diabetes, hipertensión o dislipidemia).
- 5) Se asignó tratamiento inicial con Cabergolina en dosis de 1.5mg/semana.
- 6) Al paciente se citó a los 3 meses con los siguientes exámenes de laboratorios: glucosa, colesterol total, triglicéridos, hemoglobina glucosilada, IGF-1, GH, insulina, prolactina.

EN LA VISITA DOS (A los 3 meses de tratamiento con CBG a dosis de 1.5 mg/semana):

- 1) Se realizó recolección y calificación de acuerdo a escala predeterminada de los siguientes parámetros clínicos: peso, talla, cefalea, sudoración, parestesias, fatiga, osteoartralgias, síndrome del túnel del carpo y medición del dedo anular de la mano no dominante.
- 2) Se realizó la recolección de los siguientes parámetros bioquímicos: Glucosa, colesterol total, triglicéridos, hemoglobina glucosilada y laboratorios hormonales (IGF-1, GH, insulina, prolactina).
- 3) En ésta visita se valoró el IGF-1 index y de acuerdo al nivel se modificó o se mantuvo la misma dosis de cabergolina:
 - a) $IGF-1index < 1.2 >>>>$ sin cambios en la dosis (1.5 mg/ semana).
 - b) $IGF-1index \geq 1.2 >>>>$ aumento a 2 mg/semana.
- 4) Se hizo ajustes en el tratamiento de diabetes, hipertensión o dislipidemia (en caso de presentar dichas comorbilidades).

- 5) Al paciente se citó a los 3 meses con los siguientes exámenes de laboratorios: glucosa, colesterol total, triglicéridos, hemoglobina glucosilada, IGF-1, GH, insulina, prolactina.

EN LA VISITA TRES (A los 6 meses de tratamiento con CBG):

- 1) Se realizó recolección y calificación de acuerdo a escala predeterminada de los siguientes parámetros clínicos: peso, talla, cefalea, sudoración, parestesias, fatiga, osteoartralgias, síndrome del túnel del carpo y medición del dedo anular de la mano no dominante.
- 2) Se recolectó los siguientes parámetros bioquímicos: GH, IGF-1, prolactina, glucosa, insulina, colesterol total, triglicéridos, hemoglobina glucosilada.
- 3) En ésta visita se valoró el IGF-1 index y de acuerdo al nivel se modifico o se mantuvo la misma dosis de cabergolina:
 - c) $\text{IGF-1index} < 1.2 >>>>$ sin cambios en la dosis
 - d) $\text{IGF-1index} \geq 1.2 >>>>$ aumento a 2 mg/semana
- 4) Se hizo ajustes en el tratamiento de diabetes, hipertensión o dislipidemia (en caso de presentar dichas comorbilidades).

RESULTADOS:

Se revisaron los datos de 20 pacientes, 3 de los cuales fueron excluidos del análisis, dos por presentar intolerancia a la cabergolina (CGB) y uno debido a que recibió radioterapia antes de completar el protocolo de tratamiento con CBG (Figura 1). En total se incluyeron para el estudio 17 pacientes de los cuales 9 formaron parte de la cohorte retrospectiva (52.9%) y 8 de la prospectiva (47%). La media de edad fue de 54.11 ± 10.96 años, 11 fueron mujeres (64.71%) y 6 hombres (35.29%). En la imagen de resonancia magnética se observó remanente tumoral en 9 pacientes (53%) y ausencia de tumor en 8 (47%) (Tabla 1).

Los pacientes tuvieron antes del tratamiento con CBG un peso medio de 78.29 ± 12.59 Kg, un índice de masa corporal (IMC) de 30.5 ± 3.48 kg/m², la presión sistólica media fue de 119 ± 15.99 mmHg y la presión diastólica media de 77 ± 11.47 mmHg (Tabla 3). Los niveles hormonales reportados antes del tratamiento fueron: hormona de crecimiento (GH): mediana de 0.72 (0.27-0.84) ng/mL, IGF-1: media de 296.1 ± 87.22 ng/mL, IGF-1 index: media de 1.6 ± 0.39 , prolactina: mediana de 7.9 (7.5-12.0) ng/mL, TSH: mediana de 1.4 (0.48-2.26) μ UI/ml, T4L: media de 1.33 ± 0.22 ng/dL, testosterona: media de 380 ± 92.26 ng/dL, estradiol: mediana de 39.9 (8.2-75.1) pg/mL y cortisol: media de 14.09 ± 5.11 μ g/dL. Dentro de los parámetros metabólicos evaluados se observó glucosa basal con una mediana de 94 (88-104) mg/dL, el colesterol con una mediana de 193 (172-233) mg/dl, triglicéridos con una media de 165 ± 57.72 mg/dl, calcio con una media de 9.2 ± 0.55 mg/dl y fósforo con una media de 3.7 ± 0.48 mg/dl (Tabla 1 y 2).

Los signos y síntomas relacionados a la acromegalia, cuya respuesta fue evaluada después del tratamiento con CBG se muestran en la Tabla 3. Ocho pacientes (47%) tuvieron diabetes, 6 (35.29%) hipertensión y 4 (23.5%) dislipidemia (Figura 2).

Después de 6 meses del tratamiento con CBG se observó disminución estadísticamente significativa de los niveles de IGF-1: 296.1 vs 222.6 ng/mL, $p=0.0006$ (antes y después del tratamiento respectivamente), de IGF-1 index: 1.6 vs 1.2 d, $p=0.0001$ y de prolactina: 7.9 vs 0.51 ng/mL, $p=0.0003$. Por otro lado, aunque no de manera estadísticamente significativa, también se observó disminución de los niveles de glucosa: 94 vs 88 mg/dL, $p=0.1122$ (antes y después del tratamiento respectivamente) y de colesterol: 193 vs 183 mg/dL, $p=0.4629$ (Tabla 2).

Por otro lado, en la evaluación clínica realizada en los 17 pacientes antes y después de 6 meses de tratamiento con CBG pudimos observar los siguientes resultados (Tabla 3):

- a) Cefalea:** Nueve pacientes (52.94%) presentaron cefalea antes del tratamiento, la cual se reportó como moderada en 5 (29.41%), severa pero no incapacitante en 2 (11.76%) y severa incapacitante en otros 2 (11.76%). Después de 6 meses del tratamiento con CBG, la cefalea remitió en 5, y mejoró en los 4 restantes, siendo ahora leve en 2 (29.41%) y moderada en los otros 2 (29.41%).
- b) Sudoraciones:** Siete pacientes (41.18%) presentaron hiperhidrosis antes del tratamiento la cual se refirió como moderada en 2 (11.76%), severa pero no

incapacitante en 2 (11.76%) y severa incapacitante en 3 (17.65%). Después de 6 meses de tratamiento con CBG hubo remisión en 5 y persistió en 2 (11.76%).

c) Parestesias: Nueve pacientes (52.94%) aquejaban éste síntoma antes del tratamiento siendo moderada en 5 (29.41%), severa pero no incapacitante en 2 (11.76%) y severa incapacitante en 2 (11.76%). Después de 6 meses de tratamiento con CBG en 8 pacientes remitieron las parestesias y 1 paciente (5.88%) persistió con parestesias que las calificó como leves.

d) Fatiga: Esta se presentó en 8 pacientes (47.06%) antes del tratamiento con CBG, siendo moderada en 2 (11.76%), severa no incapacitante en 5 (29.41%) y severa incapacitante en uno (5.88%). Después de 6 meses del tratamiento la fatiga remitió en 5 pacientes, mientras que otros 3 (17.64%) consideraron algún grado de fatiga que afectaba su calidad de vida.

e) Osteoartralgias: Once pacientes (64.71%) presentaban dolor en alguna articulación antes del tratamiento, el cual fue leve en uno (5.88%), moderado en 6 (35.29%), severo no incapacitante en 2 (11.76%) y severo incapacitante en los otros 2 (11.76%) . Después de 6 meses de tratamiento con CBG hubo remisión del dolor en 7 pacientes y en 4 pacientes persistieron con afección articular siendo ahora leve en 2 (11.76%) y moderada en los otros 2 (11.76%).

Al comparar la presencia y ausencia después del tratamiento con CBG de cada una de las comorbilidades clínicas anteriormente descritas, observamos únicamente diferencia estadísticamente significativa de las sudoraciones ($p=0.046$).

No se observaron cambios en el control de diabetes después de los 6 meses de tratamiento con CBG. Por otro lado, en un paciente fue posible discontinuar el tratamiento anti-hipertensivo durante el tratamiento con CBG (Figura 2).

Los 8 pacientes (6 mujeres y 2 hombres) estudiados de manera prospectiva durante el tratamiento con CBG tuvieron una media de edad de 57.37 ± 11.05 años. En 4 de ellos (50%) se observó remanente tumoral (Tabla 4). Cuatro pacientes (50%) tuvieron diabetes, 4 (50%) hipertensión y 3 (37.5%) dislipidemia (Figura 4). Respecto a los datos antropométricos antes del tratamiento con CBG se observó un peso medio de 73.12 ± 6.6 Kg, un índice de masa corporal (IMC) de 29.5 ± 3.5 kg/m², presión sistólica media de 120 ± 10.6 mmHg, y presión diastólica media de 78 ± 11.2 mmHg. La medición del anillo mostró un promedio de 20.87 ± 1.2 cm. El estudio hormonal antes del tratamiento mostró: GH: mediana de 0.42 (0.37-0.76) ng/mL, IGF-1: media de 263.1 ± 55.9 ng/mL, IGF-1 index: media de 1.65 ± 0.26 , prolactina: mediana de 7.84 (7.55-13.0) ng/mL, TSH: media de 1.12 ± 0.73 μ UI/ml, T4L: media de 1.44 ± 0.27 ng/dL, testosterona: media de 379.65 ± 108.39 ng/dL, estradiol: mediana de 24.05 (5-83.89) pg/mL y cortisol: media de 15.75 ± 3.24 μ g/dL. Dentro de los parámetros metabólicos evaluados se observó glucosa basal con una mediana de 91.5 (89.5-108.5) mg/dL, el colesterol con una mediana de 225 (196-243.5) mg/dL, triglicéridos con una media de 177 ± 64.5 mg/dL, calcio con una media de 9.42 ± 0.49 mg/dL, fósforo con una media de 3.5 ± 0.49 mg/dL y hemoglobina glucosilada media de 6.1 ± 0.65 % (Tabla 4 y 5).

En la tabla 5 se muestran los datos antropométricos, bioquímicos, metabólicos antes y después a los tres y seis meses de tratamiento con CBG.

De acuerdo al protocolo de estudio, se inició tratamiento con CBG a dosis de 1.5 mg/semana en los 8 pacientes, la cual tuvo que ser incrementada a 2.0 mg/semana en tres pacientes (37.5%) a los 3 meses de iniciado el tratamiento y a los 6 meses en otro (12.5%) (Figura 3).

La evaluación después de 3 meses de tratamiento con CBG mostró disminución del nivel de IGF-1 de 263.1 a 229.4 ng/mL, $p=0.1082$ (antes vs después del tratamiento), del IGF-1 index de 1.65 a 1.407, $p=0.0674$, de prolactina de 7.84 a 0.4 ng/mL, $p=0.0002$, del colesterol de 225 a 219 mg/dL, $p=0.2831$, de los triglicéridos de 177 a 144 mg/dL, $p=0.3582$, de la hemoglobina glucosilada de 6.1 a 5.88%, $p=0.1677$. Por otro lado, se observó también del peso corporal de 73.12 a 72.25 Kg, $p=0.3398$, y de las medidas del anillo de 20.87 a 20.43 cm, $p=0.19$, (Tabla 5).

Así mismo, pudimos observar que después de 6 meses de tratamiento con CBG el nivel de IGF-1 disminuyó de 263.1 ng/mL (antes del tratamiento) a 205.6 ng/mL (después del tratamiento), $p=0.0168$; el de IGF-1 index de 1.65 a 1.197, $p=0.0033$; de la prolactina de 7.84 a 0.518 ng/mL $p=0.0003$; el de colesterol de 225 a 180 mg/dL, $p=0.6133$; de los triglicéridos de 177 a 152 mg/dL, $p=0.5184$; el de la hemoglobina glucosilada de 6.1 a 5.86%, $p=0.0269$. Por otro lado, el peso corporal disminuyó de 73.12 a 72.58 Kg, $p=0.0865$; y la medición del anillo de 20.87 a 20.21 cm, $p=0.059$ (Tabla 5).

En cuanto a los síntomas relacionados a acromegalia observamos los siguientes resultados después del tratamiento con CBG (Ver Tabla 6 y 7) :

- a) Cefalea:** Cuatro pacientes (50%) presentaron cefalea antes del tratamiento, la cual se reportó como moderada en uno, severa pero no incapacitante en 2 y severa incapacitante en uno. Después de 3 meses de tratamiento con CBG ésta remitió en 3 pacientes, persistiendo sólo en uno (12.5%) a los 6 meses del tratamiento con CBG.
- b) Sudoraciones:** Cuatro pacientes (50 %) presentaron hiperhidrosis antes del tratamiento la cual se refirió como moderada en 2 y severa pero no incapacitante en los otros 2 . Después de 3 meses de tratamiento ésta remitió en 2 pacientes, persistiendo de manera moderada sólo en uno (12.5%).
- c) Parestesias:** Seis pacientes (75%) presentaron éste síntoma antes del tratamiento, siendo moderadas en 4 y severa pero no incapacitante en 2. Cinco pacientes presentaron remisión de las parestesias después de 3 meses de tratamiento con CBG y sólo en uno se observó persistencia leve a los 6 meses de tratamiento.
- d) Fatiga:** Cinco pacientes (62.5%) presentaban fatiga antes del tratamiento, la cual se consideró moderada en uno y severa no incapacitante en 4. Después de 3 meses de tratamiento con CBG 4 pacientes presentaron remisión y a los 6 meses del tratamiento sólo un paciente (12.5%) persistió con fatiga la que calificó como leve.
- e) Osteoartralgias:** Cinco pacientes (62.5 %) presentaban dolor articular antes del tratamiento, el cual fue moderado en 3 y severo incapacitante en 2. Después de 3 meses de tratamiento con CBG se observó remisión en 4

pacientes y a los 6 meses del tratamiento ningún paciente aquejó dolor articular.

Al comparar la presencia y ausencia después del tratamiento con CBG de cada una de las comorbilidades clínicas anteriormente descritas, observamos diferencia estadísticamente significativa de cefalea a los 3 y 6 meses ($p=0.046$ y 0.072 respectivamente).

Durante el tratamiento con CBG, no se observaron cambios en el control metabólico de los pacientes que tenían diabetes o dislipidemia, por otro lado en uno de los pacientes (12.55%) hipertensos se discontinuó el tratamiento anti-hipertensivo (Figura 4).

Tablas y Figuras:

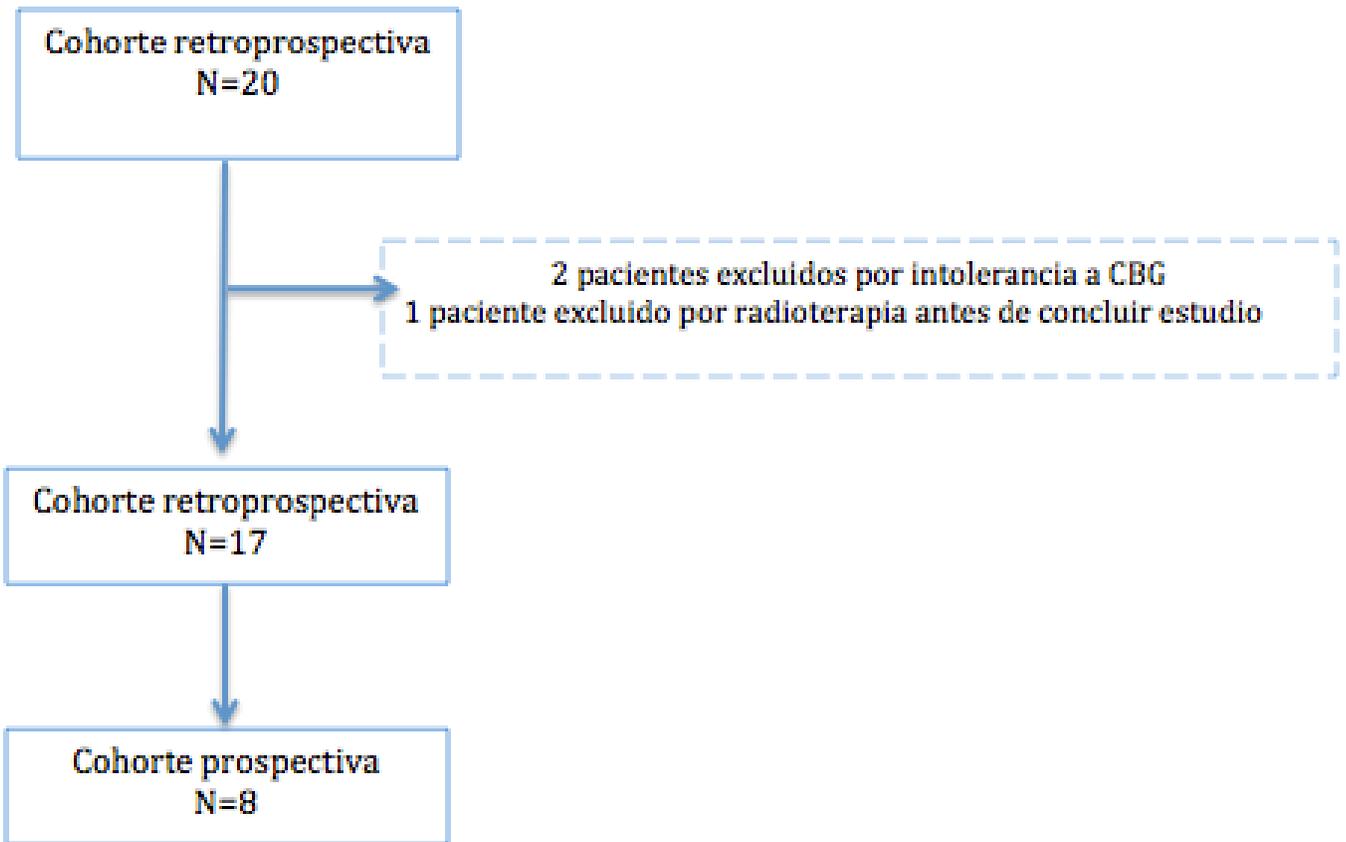


FIGURA 1. Pacientes incluidos en el estudio

Parámetro	Valor
Género, N (%):	
Hombre/	11 (64.71%)/
Mujer	6 (35.29%)
Resonancia magnética, N (%):	
Con remanente/	9 (53%)/
Sin remanente	8 (47%)
Edad (años)	54.11 ± 10.96
media ± DE	
Testosterona (ng/dL)	380 ± 92.26
media ± DE	
Estradiol (pg/mL)	39.9 (8.2-75.1)
mediana (RIQ)	
Cortisol (µg/dL)	14.09 ± 5.11
media ± DE	
Calcio (mg/dL)	9.2 ± 0.55
media ± DE	
Fósforo (mg/dL)	3.7 ± 0.48
media ± DE	

TABLA 1. Datos demográficos y bioquímicos antes del tratamiento (Cohorte retro-prospectiva, N=17).

Parámetro	Antes del tratamiento	Después de 6 meses de tratamiento	"p"
GH (ng/ml)	0.72 (0.27-0.84)	0.6 (0.34-0.9)	0.94
mediana (RIQ)			
IGF-1 (ng/mL)	296.1 ± 87.22	222.6 ± 62.74	0.0006
media ± DE			
IGF-1 index	1.6 ± 0.39	1.2 ± 0.31	0.0001
media ± DE			
Prolactina (ng/mL)	7.9 (7.5-12)	0.51 (0.2-0.87)	0.0003
mediana (RIQ)			
TSH (µUI/ml)	1.4 (0.48-2.26)	1.9 (0.9-2.89)	0.0986
mediana (RIQ)			
T4 libre (ng/dL)	1.3 ± 0.22	1.39 ± 0.30	0.3928
media ± DE			
Glucosa (mg/dL)	94 (88-104)	88 (85-92.5)	0.1122
mediana (RIQ)			
Colesterol (mg/dL)	193 (172-233)	183 (164-206)	0.4629
mediana (RIQ)			
Triglicéridos (mg/dL)	165 ± 57.72	162 ± 53.07	0.85
media ± DE			

TABLA 2. Respuesta bioquímica después de 6 meses de tratamiento con cabergolina (Cohorte retrospectiva, N=17).

Parámetro	Antes del Tratamiento	Después del Tratamiento	"p"
Peso (Kg) media ± DE	78.29 ± 12.59	78.4 ± 11.74	0.92
IMC (kg/m²) media ± DE	30.5 ± 3.48	30.5 ± 3.08	1.0
Presión Sistólica (mmHg) media ± DE	119 ± 15.99	116 ± 10.44	0.54
Presión Diastólica (mmHg) media ± DE	77 ± 11.47	78 ± 8.6	0.82
Cefalea N (%):			
Ausente	8 (47.06%)	13 (76.47%)	0.335
Leve	0 (0%)	2 (11.76%)	
Moderada	5 (29.41%)	2 (11.76%)	
Severa no incapacitante	2 (11.76%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	2 (11.76%)	0 (0%)	
Sudoración N (%):			
Ausente	10 (58.82%)	15 (88.24%)	0.046
Leve	0 (0%)	0 (0%)	
Moderada	2 (11.76%)	1 (5.88%)	
Severa no incapacitante	2 (11.76%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	3 (17.65%)	1 (5.88%)	
Parestesias N (%):			
Ausente	8 (47.06%)	16 (94.12%)	0.466
Leve	0 (0%)	1 (5.88%)	
Moderada	5 (29.41%)	0 (0%)	
Severa no incapacitante	2 (11.76%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	2 (11.76%)	0 (0%)	
Fatiga N (%):			
Ausente	9 (52.94%)	14 (82.35%)	0.267
Leve	0 (0%)	1 (5.88%)	
Moderada	2 (11.76%)	1 (5.88%)	
Severa no incapacitante	5 (29.41%)	1 (5.88%)	
Severa e incapacitante	1 (5.88%)	0 (0%)	
Osteoartralgias N (%):			
Ausente	6 (35.29%)	13 (76.47%)	0.106
Leve	1 (5.88%)	2 (11.76%)	
Moderada	6 (35.29%)	2 (11.76%)	
Severa no incapacitante	2 (11.76%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	2 (11.76%)	0 (0%)	
Sx túnel del Carpo N (%):			
Ausente	17 (100%)	17 (100%)	---
Leve	0 (0%)	0 (0%)	
Moderada	0 (0%)	0 (0%)	
Severa no incapacitante	0 (0%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	0 (0%)	0 (0%)	

TABLA 3. Respuesta clínica después de 6 meses de tratamiento con cabergolina (Cohorte retro-prospectiva, N=17).

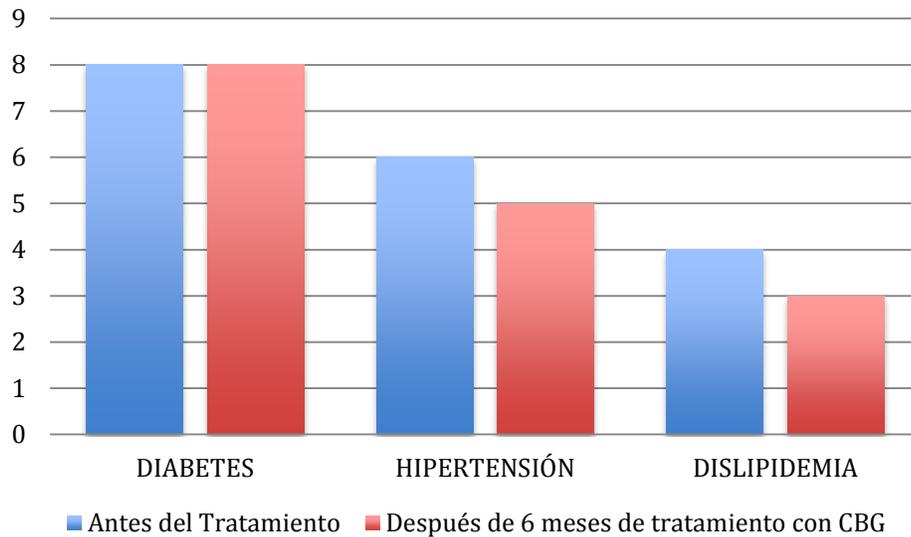


Figura 2. Comorbilidades antes y después de 6 meses del tratamiento con CBG en la cohorte retro-prospectiva.

Parámetro	Valor
Género N (%):	
Hombre/	2 (25%)/
Mujer	6 (75%)
Resonancia magnética N (%):	
Con remanente/	4 (50%)/
Sin remanente	4 (50%)
Edad (años)	57.37 ± 11.05
media ± DE	
Testosterona (ng/dL)	379.65 ± 108.39
media ± DE	
Estradiol (pg/mL)	24.05 (5.0-83.89)
mediana (RIQ)	
Cortisol (µg/dL)	15.75 ± 3.24
media ± DE	
TSH (µUI/ml)	1.12 ± 0.73
media ± DE	
T4L (ng/dL)	1.44 ± 0.27
media ± DE	
Calcio (mg/dL)	9.42 ± 0.49
media ± DE	
Fósforo (mg/dL)	3.5 ± 0.49
media ± DE	

TABLA 4. Datos demográficos y bioquímicos antes del tratamiento (Cohorte prospectiva N=8).

Parámetro	Antes del Tratamiento	Después de 3 meses del tratamiento	“p”	Después de 6 meses del tratamiento	“p”
Peso (Kg) media ± DE	73.12± 6.6	72.25 ± 4.7	0.3398	72.85 ± 5.4	0.0865
IMC (kg/m²) media ± DE	29.5 ± 3.5	29.12 ± 2.5	0.4015	29.4 ± 3.2	0.1403
Presión sistólica (mmHg) media ± DE	120 ± 10.6	123 ±17.6	0.6682	121 ± 10.6	0.4571
Presión diastólica (mmHg) media ± DE	78 ± 11. 2	76 ± 11.8	0.5630	79 ± 8.3	0.9094
Medición del anillo (cm) media ± DE	20.87 ± 1.2	20.43 ± 1.1	0.19	20.21 ± 1.2	0.059
GH (ng/mL) mediana (RIQ)	0.42 (0.37-0.76)	0.63 (0.28-0.78)	0.5931	0.9 (0.4-1.5)	0.1282
IGF-1 (ng/mL) media ± DE	263.1 ± 55.9	229.4 ± 53.9	0.1082	205.6 ±43.4	0.0168
IGF-1 index media ± DE	1.65 ± 0.26	1.407 ± 0.27	0.0674	1.197 ± 0.23	0.0033
Prolactina (ng/mL) mediana (RIQ)	7.84 (7.55-13.0)	0.4 (0.37-2.92)	0.0002	0.518 (0.14-0.98)	0.0003
Glucosa (mg/dL) mediana (RIQ)	91.5 (89.5-108.5)	90 (89-94)	0.9288	88 (86-91)	0.0176
Colesterol (mg/dL) mediana (RIQ)	225 (196-243.5)	219 (187.5-229)	0.2831	180 (143-243)	0.6133
Triglicéridos (mg/dL) media ± DE	177 ± 64.5	144 ± 52.9	0.3582	152 ± 56.5	0.5184
Hb Glucosilada (%) media ± DE	6.1 ± 0.65	5.88 ± 0.49	0.1677	5.86 ± 0.50	0.0269

TABLA 5. Datos demográficos y bioquímicos antes y después del tratamiento con CBG a los 3 y 6 meses (Cohorte prospectiva N=8).

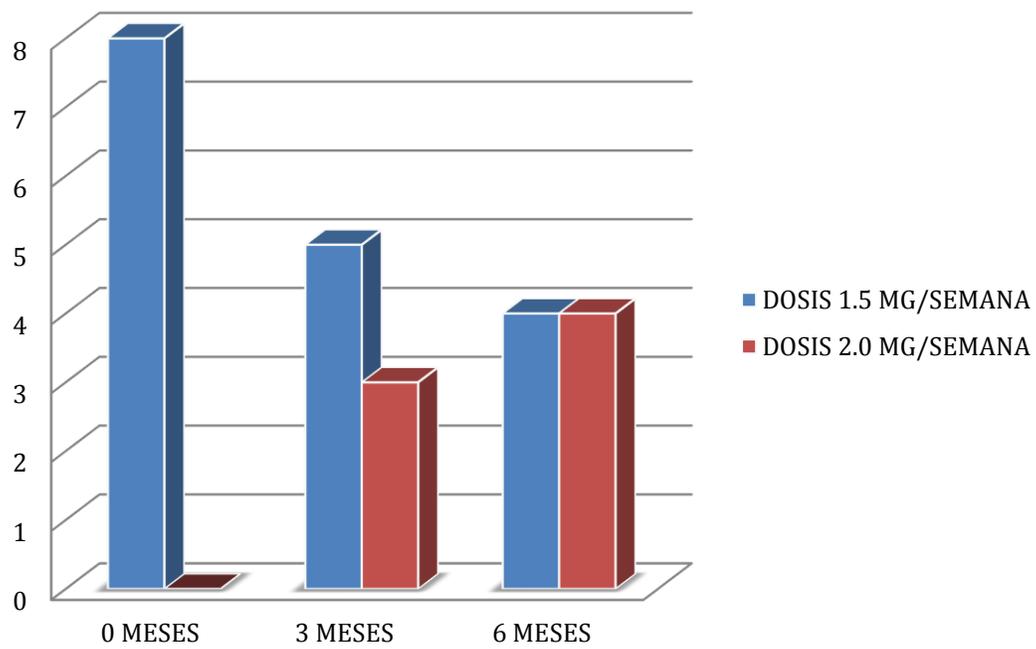


FIGURA 3. Proporción de pacientes que recibieron 1.5 mg/semana y 2.0 mg/semana de CBG en la cohorte prospectiva.

Parámetro	Antes del Tratamiento	Después de 3 meses de Tratamiento	"p"
Cefalea N (%):			
Ausente	4 (50.0%)	7 (87.50%)	0.046
Leve	0 (0%)	1 (12.5%)	
Moderada	1 (12.5%)	0 (0%)	
Severa no incapacitante	2 (25.0%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	1 (12.5%)	0 (0%)	
Sudoración N (%):			
Ausente	4 (50.0%)	6 (75%)	0.155
Leve	0 (0%)	1 (12.5%)	
Moderada	2 (25.0%)	1 (12.5%)	
Severa no incapacitante	2 (25.0%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	0 (0%)	0 (0%)	
Parestesias N (%):			
Ausente	2 (25.0%)	7 (87.50%)	0.565
Leve	0 (0%)	1 (5.88%)	
Moderada	4 (50.0%)	0 (0%)	
Severa no incapacitante	2 (25.0%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	0 (0%)	0 (0%)	
Fatiga N (%):			
Ausente	3 (37.50%)	7 (87.50%)	0.565
Leve	0 (0%)	1 (12.5%)	
Moderada	1 (12.5%)	0 (0%)	
Severa no incapacitante	4 (50.0%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	0 (0%)	0 (0%)	
Osteoartalgias N (%):			
Ausente	3 (37.50%)	7 (87.50%)	0.386
Leve	0 (0%)	1 (12.5%)	
Moderada	3 (37.50%)	0 (0%)	
Severa no incapacitante	2 (25.0%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	0 (0%)	0 (0%)	
Sx túnel del Carpo N (%):			
Ausente	8 (100%)	8 (100%)	---
Leve	0 (0%)	0 (0%)	
Moderada	0 (0%)	0 (0%)	
Severa no incapacitante	0 (0%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	0 (0%)	0 (0%)	

TABLA 6. Respuesta clínica después de 3 meses de tratamiento con cabergolina (Cohorte prospectiva, N=8).

Parámetro	Antes del Tratamiento	Después de 6 meses de Tratamiento	"p"
Cefalea N (%):			
Ausente	4 (50.0%)	7 (87.50%)	0.072
Leve	0 (0%)	1 (12.5%)	
Moderada	1 (12.5%)	0 (0%)	
Severa no incapacitante	2 (25.0%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	1 (12.5%)	0 (0%)	
Sudoración N (%):			
Ausente	4 (50.0%)	7 (87.50%)	0.233
Leve	0 (0%)	0 (0%)	
Moderada	2 (25.0%)	1 (12.5%)	
Severa no incapacitante	2 (25.0%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	0 (0%)	0 (0%)	
Parestesias N (%):			
Ausente	2 (25.0%)	7 (87.50%)	0.646
Leve	0 (0%)	1 (5.88%)	
Moderada	4 (50.0%)	0 (0%)	
Severa no incapacitante	2 (25.0%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	0 (0%)	0 (0%)	
Fatiga N (%):			
Ausente	3 (37.50%)	7 (87.50%)	0.459
Leve	0 (0%)	1 (12.5%)	
Moderada	1 (12.5%)	0 (0%)	
Severa no incapacitante	4 (50.0%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	0 (0%)	0 (0%)	
Osteoartralgias N (%):			
Ausente	3 (37.50%)	8 (100%)	---
Leve	0 (0%)	0 (0%)	
Moderada	3 (37.50%)	0 (0%)	
Severa no incapacitante	2 (25.0%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	0 (0%)	0 (0%)	
Sx túnel del Carpo N (%):			
Ausente	8 (100%)	8 (100%)	---
Leve	0 (0%)	0 (0%)	
Moderada	0 (0%)	0 (0%)	
Severa no incapacitante	0 (0%)	0 (0%)	
Severa e incapacitante	0 (0%)	0 (0%)	

TABLA 7. Respuesta clínica después de 6 meses de tratamiento con cabergolina (Cohorte prospectiva, N=8).

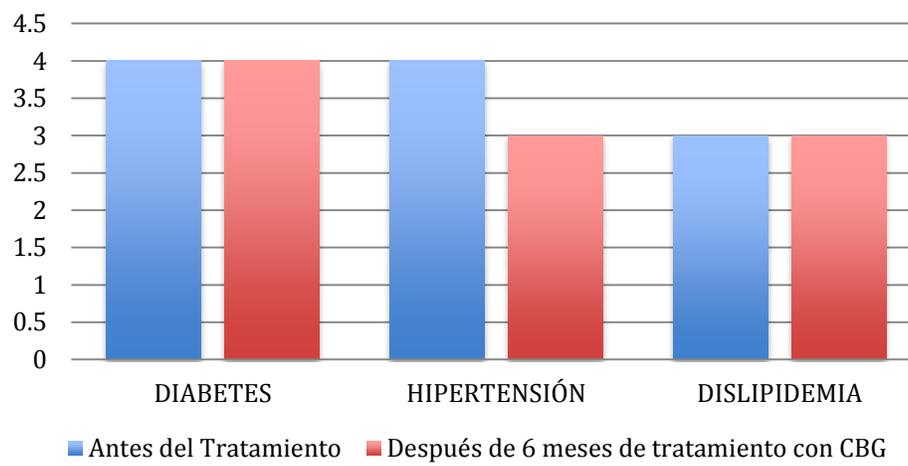


FIGURA 4. Comorbilidades antes y después del tratamiento con CBG en la cohorte prospectiva.

DISCUSIÓN:

A la fecha no hay estudios que describan el impacto de la discordancia bioquímica sobre la morbilidad o mortalidad después del tratamiento en pacientes con acromegalia, y es cuestión de debate si la discordancia implica algún impacto sobre los síntomas clínicos o comorbilidades ²⁰. Sin embargo existen algunos estudios que muestran que la exposición prolongada al IGF-1 disminuye la esperanza de vida ²⁷. Sandret et al⁴³. en el 2011 ya resaltaba el papel de la CBG en normalizar los niveles de IGF-1. Brzana et al²⁰. en el 2012 puntualizaba que el manejo de los pacientes bioquímicamente discordantes debe ser individualizado ya que la normalización de la hormona de crecimiento (GH) y/o IGF-1 por sí sola no es suficiente para evaluar el adecuado control de la enfermedad.

Nuestro estudio representa el primer trabajo sistemático que evalúa la respuesta al tratamiento con CBG en pacientes acromegálicos con discordancia bioquímica por IGF-1. De los resultados que obtuvimos destaca que los pacientes no tratados aquejaron signos y síntomas tales como osteo-artralgias en el 65% de los casos, parestesias en el 53%, cefalea en el 53%, fatiga en el 47%, hiperhidrosis en el 41% y además asociada a comorbilidades como diabetes en el 47% de los casos, hipertensión en el 35% y dislipidemia en el 23%. Resalta el hecho de que en el 53% de nuestra población existió remanente tumoral hipofisario.

En este estudio evaluamos la efectividad a 6 meses del tratamiento con CBG observando disminución en los niveles de IGF-1 de 296.1 a 222.6 ng/ml con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0006$), además de disminución de IGF index desde

1.6 a un nivel aceptable de menos de 1.2 ($p=0.0001$). Observamos que 11 de los 17 pacientes evaluados tuvieron normalización de IGF-1, mientras que en los otros 6 (2 evaluados de manera prospectiva que tomaban CBG en dosis de 2.0 mg/semana y 4 de manera retrospectiva con 1.5 mg/semana de CBG) no alcanzaron dicha meta.

Llama la atención como CBG no tuvo efecto en la disminución de GH, de hecho en tres de los pacientes hubo elevación de dicha hormona, en uno de ellos con GH de 0.79 a 1.5 ng/ml (antes y después del tratamiento respectivamente), en otro paciente GH de 0.90 a 5.50 ng/ml y en el tercer paciente GH de 0.37 a 1.20 ng/ml; en ninguno de ellos hubo correlación clínica con dicho aumento de GH; por lo que se puede especular ante éste hallazgo que la GH promedio antes del tratamiento se encontraba en su límite inferior y la efectividad del fármaco puede ser menos evidente.

Si bien no hubo una diferencia estadísticamente significativa en otros parámetros bioquímicos, la disminución de la concentración de glucosa en ayuno de 94 a 88 mg/dl y el colesterol de 193 a 183 mg/dl, representa una posibilidad de un mejor control de dichas comorbilidades e incluso retirar fármacos y por ende mejorar la morbilidad a largo plazo.

En cuanto a los síntomas clínicos después de 6 meses del tratamiento con CBG, observamos que las osteo-artralgias remitieron en 7 pacientes (42%) persistiendo en 4 (23%), las parestesias remitieron en 8 pacientes (47%) persistiendo en uno (6%), la cefalea remitió en 5 pacientes (30%) persistiendo en 4 (23%), la fatiga remitió en 5 pacientes (29%) persistiendo en 3 (18%) y la hiperhidrosis remitió en 5 pacientes (29%) persistiendo en 3 (18%). Esto tiene relevancia por que desde el punto

de vista del paciente, entre todos los parámetros de control de la enfermedad, la calidad de vida es el más importante.

Por otro lado, el tratamiento con CBG no tuvo un impacto sobre el peso (78.29 a 78.4 Kg), IMC (30.5 a 30.5), presión sistólica (119 A 116mmHg) ni sobre la presión diastólica (77 A 78mmHg); por lo que podemos especular que la presencia de dichas comorbilidades en los pacientes con discordancia bioquímica por IGF-1 no contribuyen a elevados índices de mortalidad en comparación al de la población mexicana con obesidad Grado I y niveles normales de presión arterial.

Como parte del protocolo, el tratamiento con CBG se administró y evaluó de manera mas controlada en un subgrupo de 8 pacientes (6 mujeres y 2 hombres) que fueron evaluados de manera prospectivo. El 50% de ellos tenían remanente tumoral, el 50% tenían como comorbilidades diabetes e hipertensión y 38% dislipidemia. La dosis de CBG que se propuso de manera inicial en nuestro estudio fue de 1.5 mg/semana, similar a la que desde 1998 en estudios previos de Abs et al³⁷. y Cozzi et al³⁸. había demostrado tener efectividad en disminuir GH e IGF-1, incluso desde 1.0 mg/semana por un tiempo mínimo de 6 meses, denotando que a dosis altas por ejemplo 7.0 mg/semana hay mayor frecuencia de efectos secundarios. Al término del periodo de evaluación de nuestro estudio (6 meses), el número de pacientes tratados con 1.5 mg/semana fue de 4 (que se mantuvieron en metas de IGF-1 index), mientras que 4 pacientes fueron tratados con 2.0 mg/semana, observando que sólo dos no alcanzaron a normalizar el IGF-1 index (< 1.2). De acuerdo a éstos resultados consideramos que CBG resulta ser efectiva en el control de IGF-1, lo cual demostramos al observar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0033$) en los

niveles de IGF-1 antes y después del tratamiento. En este grupo de pacientes observamos que el nivel de GH tuvo tendencia a aumentar (en uno de los pacientes alcanzó un valor de 5.5 ng/ml), sin que existiera repercusión clínica. Por otro lado, observamos que existió disminución antes y después de 6 meses de tratamiento (aunque sin diferencia estadísticamente significativa) de otros parámetros bioquímicos evaluados tales como glucosa, colesterol , triglicéridos y hemoglobina glucosilada. Podemos suponer que la disminución de dichos valores implicaría impacto a largo plazo en mejorar el control metabólico y posiblemente la mortalidad en esta población. Como resultado de 6 meses de tratamiento con CBG observamos también reducción de la medición del anillo de 20.87 a 20.21 cm ($p=0.059$), lo cual se puede traducir en el cambio del fenotipo clásico del paciente acromegálico, lo cual nuevamente tuvo un gran impacto en la calidad de vida de éstos 8 pacientes que al finalizar el estudio estaban entusiasmados con el resultado fenotípico; ignoramos si ésta disminución en el tamaño de las manos puede llegar a ser más significativa con un tratamiento mas prolongado. La CBG no tuvo impacto sobre el peso, IMC, presión sistólica y diastólica y éstos permanecieron sin cambios; sin embargo al finalizar los 6 meses de tratamiento, debido al buen control de la presión arterial, fue posible discontinuar el tratamiento anti-hipertensivo en un paciente (12.5%). Finalmente, en cuanto a la presentación de ciertos síntomas tales como cefalea, sudoración, debilidad y artralgias, observamos que la administración de CBG llevó a la mejoría o remisión de la mayoría de ellos, tal como fue el caso de las osteo-artralgias que al término del estudio no se refirieron ya en ningún paciente.

Los efectos adversos de la CBG son bien conocidos y 2 (10%) de nuestros pacientes presentaron algunos efectos secundarios, dentro de los cuales se encontraban náuseas, mareos y cefalea, lo que implicó la suspensión del fármaco.

Como limitante de nuestro estudio reconocemos que el tiempo de tratamiento de seis meses en los pacientes seguidos de manera prospectiva fue corto. Es importante resaltar que son necesarios estudios a largo plazo que evalúen los efectos en términos de morbilidad y mortalidad después del tratamiento con CBG.

CONCLUSIONES:

Nuestro estudio representa el primer trabajo que evalúa de manera prospectiva y sistematizada la respuesta al tratamiento con CBG en pacientes post operados de cirugía de hipófisis con estado bioquímicamente discordante por IGF-1. Al encontrar una mejoría en los parámetros clínicos y bioquímicos, además del relativo bajo costo del tratamiento y el acceso al mismo que se tiene en nuestra institución, se concluye que el uso de CBG debe ser recomendado en pacientes discordantes por IGF-1 que cuenten con comorbilidades asociadas. Las dosis de CBG utilizadas en nuestro estudio fueron bajas, sin embargo de ser necesario podría considerarse su uso a dosis más altas para lograr un control óptimo de la acromegalia. A fin de poder evaluar los efectos de la CBG en el tratamiento de la acromegalia con estado bioquímicamente discordante por IGF-1, es importante contar con más estudios, con un seguimiento prolongado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1) Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):523–527.
- 2) Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, Biller BM, Grinspoon S, Klibanski A et al. Long term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Oct;83(10):3419–3426.
- 3) Melmed, S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009 Nov;119(11):3189-3202.
- 4) Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999 Jun;2(1):29-41.
- 5) Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2558-2573.
- 6) Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1980 Jan;12(1):71-79.
- 7) Espinosa de los Monteros AL, González B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary.* 2011 Sep;14(3):231–235.
- 8) Bianchi A, Giustina A, Cimino V, Pola R, Angelini F, Pontecorvi A et al. Influence of growth hormone receptor and full length isoforms on biochemical treatment outcomes in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* June 2009, 94(6):2015–2022.
- 9) Karavitaki N, Fernandez A, Fazal-Sanderson V, Wass JAH. The value of the oral glucose tolerance test, random serum growth hormone and mean growth hormone levels in assessing the postoperative outcome of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Dec;71(6):840-5.
- 10) Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandebroucke JP (2008) Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):61-67.
- 11) Sughrue ME, Chang EF, Gabriel RA, Aghi MK, Blevins LS. Excess mortality for patients with residual disease following resection of pituitary adenomas. *Pituitary.* 2011 Sep;14(3):276-83
- 12) Wolk A. The growth hormone and insulin-like growth factor I axis, and cancer. *Lancet.* 2004 Apr 24;363(9418):1336-7.
- 13) Fleseriu M, Delashaw JB Jr, Cook DM. Acromegaly: a review of current medical therapy and new drugs on the horizon. *Neurosurg Focus.* 2010 Oct;29(4):15.
- 14) Cook DM, Ezzat S, Katznelson L, Kleinberg DL, Laws ER Jr, Nippoldt TB et al. AACE medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocr Pract.* 2004 May-Jun;10(3):213-25.
- 15) Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA, Reames DL, Payne SC, Thorner MO, Marshall JC et al. Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96(9):2732-2740.
- 16) Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Nov;99(11):3933-3951

- 17) Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, Acromegaly Consensus Group. A consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Apr;10(4):243-248.
- 18) Machado EO, Taboada GF, Neto LV, van Haute FR, Corrêa LL, Balarini GA, Shrank Y et al. Prevalence of discordant GH and IGF-I levels in acromegalics at diagnosis, after surgical treatment and during treatment with octreotide LAR. *Growth Horm IGF Res*. 2008 Oct;18(5):389-393.
- 19) Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I concentrations in the Follow-Up of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr;93(4):1324-1330.
- 20) Brzana JA, Yedinak CG, Delashaw JB, Gultelkin HS, Cook D, Fleseriu M. Discordant growth hormone and IGF-1 levels post pituitary surgery in patients with acromegaly naive to medical therapy and radiation: what to follow, GH or IGF-1 values?. *Pituitary*. 2012 Dec;15(4):562-70.
- 21) Espinosa-de-Los-Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Ochoa R, Sandoval C, Guinto G et al. Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Mar;64(3):245-9.
- 22) Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):667-74.
- 23) Clemmons DR. Clinical laboratory indices in the treatment of acromegaly. *Clin Chim Acta*. 2011 Feb 20;412(5-6):403-9
- 24) Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Mockel J, Velkeniers B, Muermans K, Maiter D. AcroBel the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol*. 2007 Oct;157(4):399-409.
- 25) Coculescu M, Niculescu D, Lichiardopol R, Purice M. Insulin resistance and insulin secretion in non-diabetic acromegalic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007 May;115(5):308-16.
- 26) Espinosa-de-los-Monteros AL, González B, Vargas G, Sosa E, Mercado M. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism. *Pituitary*. 2011 Sep;14(3):231-5.
- 27) Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008 Aug;159(2):89-95.
- 28) Puder JJ, Nilavar S, Post KD, Freda PU. Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Apr;90(4):1972-8.
- 29) Ayuk J, Clayton R, Holder G, Sheppard M, Stewart P, Bates A. Growth hormone and pituitary radiotherapy, but not serum insulin-like growth factor-I concentrations, predict excess mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1613-7.
- 30) Clemmons DR. Clinical laboratory indices in the treatment of acromegaly. *Clin Chim Acta*. 2011 Feb 20;412(5-6):403-9.
- 31) Espinosa-de-los-Monteros AL, Mercado M, Sosa E, Lizama O, Guinto G, Lopez-Felix B, Garcia O et al. Changing patterns of insulin-like growth factor-I and glucose-suppressed growth hormone levels after pituitary surgery in patients with acromegaly. *J Neurosurg*. 2002 Aug;97(2):287-92.
- 32) Elias PCL, Lugao HB, Pereira M, Machado HR, de Castro M, Moreira AC. Discordant nadir GH after oral glucose and IGF-levels on treated acromegaly: refining the biochemical markers of mild disease activity. *Horm Metab Res*. 2010 Jan;42(1):50-5.

- 33) Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK; AACE Acromegaly Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly 2011 update: executive summary. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17(4):636-46.
- 34) Espinosa de los Monteros AL, Carrasco CA, Albarrán AA, Gadelha M, Abreu A, Mercado M. The role of primary pharmacological therapy in acromegaly. *Pituitary.* 2014 Jan;17 Suppl 1:S4-10.
- 35) Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-Analysis on the Effects of Octreotide on Tumor Mass in Acromegaly. *PLoS One.* 2012;7(5):e36411.
- 36) Trainer, P. J., Ezzat, S., D'Souza, G. A., Layton, G. & Strasburger, C. J. A randomized, controlled, multicentre trial comparing pegvisomant alone with combination therapy of pegvisomant and long acting octreotide in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Oct;71(4):549-57.
- 37) Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Feb;83(2):374-8.
- 38) Cozzi R, Attanasio R, Barausse M, Dallabonzana D, Orlandi P, Da Re N, Branca V et al. Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol.* 1998 Nov;139(5):516-21.
- 39) Moyes VJ, Metcalfe KA, Drake WM. Clinical use of cabergoline as primary and adjunctive treatment for acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008 Nov;159(5):541-545.
- 40) Sherlock M, Fernandez-Rodriguez E, Alonso AA, Reulen RC, Ayuk J, Clayton RN, Holder G et al. Medical therapy in patients with acromegaly: predictors of response and comparison of efficacy of dopamine agonists and somatostatin analogues. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1255-1263.
- 41) Sughrue ME, Chang EF, Gabriel RA, Aghi MK, Blevins LS. Excess mortality for patients with residual disease following resection of pituitary adenomas. *Pituitary.* 2011 Sep;14(3):276-283.
- 42) Neggers SJCMM, Biermasz NR, van der Lely AJ. What is active acromegaly and which parameters do we have?. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 May;76(5):609-614.
- 43) Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1327–1335

ANEXOS

Anexo 1



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

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

“TRATAMIENTO CON CABERGOLINA EN PACIENTES ACROMEGÁLICOS CON DISCORDANCIA BIOQUÍMICA DESPUÉS DE LA CIRUGÍA DE HIPÓFISIS”.

Patrocinador externo (si aplica):

No aplica

Lugar y fecha:

México D.F. a

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

El servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades CMN “Siglo XXI” al ser un centro de concentración del centro sur de nuestro país cuenta con una clínica de Acromegalia en las que se tiene en seguimiento a un gran número de pacientes. La prevalencia de discordancia bioquímica por IGF-1 en nuestro centro es de 25.3% de los casos. El tratamiento médico con cabergolina (medicamento usado para tumores secretores de prolactina) ayuda al control de la acromegalia activa.

El objetivo de este estudio es cuantificar la disminución de IGF-1 con el uso de cabergolina durante 6 meses en estados bioquímicamente discordantes por IGF-1, como el suyo.

Procedimientos:

¿Qué procedimientos se realizarán?

Su participación en este estudio consistiría en los siguiente:

1. Responder a un cuestionario donde se tomarán datos generales como su peso, talla, presión arterial, síntomas generales, las enfermedades que usted padece actualmente y las medicinas que utiliza.
2. Se le citará cada tres meses durante un periodo de 6 meses a la clínica de Acromegalia con laboratorios generales y hormonales tales como: GH, IGF-1, prolactina, TSH, T4L, Testosterona o Estradiol, Cortisol, glucosa basal y a los 120 min durante la curva de tolerancia oral a la glucosa, insulina, colesterol total, triglicéridos, calcio, fosforo, hemoglobina glucosilada; lo cual consistirá en

	la toma de aproximadamente 10 cc de muestra de sangre por visita.
Posibles riesgos y molestias:	Se ha reportado que 14 de cada 100 pacientes pueden presentar síntomas gastrointestinales leves como náuseas, vómitos, constipación y presión baja cuando se usa la pastilla de cabergolina. En caso de que usted presente alguna de estas molestias, tendrá cita abierta las 24 horas del día al servicio de Admisión Continua del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" para su atención médica.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Los resultados de la investigación le brindarán el beneficio del control de su enfermedad hasta llevarla a la INACTIVIDAD o el control de la acromegalia, mejorando así los síntomas y el perfil bioquímico.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al analizar sus resultados junto con el de otros participantes nos permitirá obtener información que nos ayude a brindar este tratamiento con mayor solidez a personas con Acromegalia bioquímicamente discordantes igual que usted. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial y usted tendrá conocimiento de los resultados que se obtengan en el análisis final de los datos.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad serán manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.
	En caso de colección de material biológico (si aplica): No aplica
	No autoriza que se tome la muestra.
	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica
Beneficios al término del estudio:	Al término del estudio tendremos conocimiento a mediano plazo sobre la respuesta que tiene el efecto del tratamiento con cabergolina sobre los niveles de IGF-1 de esta manera poder ofrecer el tratamiento a largo plazo a nuestros pacientes bioquímicamente discordantes por IGF-1.
	En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:
Investigador Responsable:	Dra. Ana Laura Espinosa De Los Monteros Sánchez , matrícula 10242945. Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: analems@hotmail.com
Colaboradores:	Dr. Baldomero José Gregorio González Virla , matrícula 99375194. Tel: (55) 56276900 ext 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: baldogonzal@hotmail.com

Dra. Perla Gpe. Hernández Salcedo, matrícula 98083718. Tel: 22 24595371. Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtemoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: perla_herdez@hotmail.com

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

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

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

Clave: 2810-009-013

Instrumento de Recolección de Datos (Anexo 2):

NOMBRE DEL PACIENTES : _____

NUMERO DE SEGURO SOCIAL: _____

EDAD: _____

SEXO: _____

VISITA	VISITA1/ INICIO TRATAMIENTO/	VISITA 2/3MESES	VISITA 3/6MESES
CABERGOLINA			
TIEMPO DE ADMINISTRACION			
PESO/TALLA			
IMC			
T/A			

SINTOMA															
DE ACROME	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
CEFALEA															
SUDORACION															
PARESTE															

FATIGA															
OSTEO- ARTRALG															
SX DEL CARPO															
OTROS															

SEVERIDAD: 1=AUSENTE 2=LEVE 3=MODERADO 4 =SEVERO PERO NO INCAPACITANTE 5=SEVERO E INCAPACITANTE

ANILLO:

ADVERSOS:

VALOR	VISITA 1 / INICIO TTO	VISITA 2/ 3MESES	VISTA 3/ 6 MESES
GH BASAL			
IGF-1			
IGF-1 Index			
PROLACTINA			
TSH		_____	
		—	
T4L		_____	
		—	
TESTOSTERONA/ESTRADIOL		_____	
		—	

CORTISOL		_____	
GLUCOSA Basal			
GLUCOSA a los 120 minutos		_____	_____
INSULINA			
COLESTEROL TOTAL			
TRIGLICERIDOS			
CALCIO		_____	
FOSFORO		_____	
RMN		_____	_____
HB GLUCOSILADA			
TRATAMIENTO DIABETES			
TRATAMIENTO HAS			