

Manejo multidisciplinario de la acromegalia

Multidisciplinary management of acromegaly

David Rojas-Zalazar^{1,2}, Jorge Mura C.^{1,2},
Claudia Cataldo G.¹ y Nelson Wohlkk G.^{1,3}

Acromegaly is a chronic disease caused in most cases by hypophysiary adenoma. It is of complex management due to the high variability of the causing lesion and its clinical repercussion. Surgical outcomes are poor with remission rates of 80% for microadenomas and 50% for macroadenomas. The author's experience in treating 38 patients with this pathology as well as the remission results of the illness and the complications are presented herein. Handling alternatives and associated complications are discussed and a clinical case is presented to show the therapeutical options in more complex cases.

Key words: Acromegaly, hypophissial adenoma, results, surgery.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2011; 49 (1): 37-46

Introducción

La acromegalia es una enfermedad crónica, causada en más del 90% de los casos por un adenoma hipofisiario secretor de Hormona de Crecimiento (GH) que es responsable de los cambios físicos y bioquímicos en los pacientes afectados¹. Entre los principales síntomas está el aumento del tamaño acral, aumento de volumen de partes blandas, dolores óseos y articulares, prognatismo, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa y cardiopatía^{2,3}. La incidencia de la enfermedad en la población general en series extranjeras es de 3 casos por millón de habitantes y la prevalencia 60 casos por millón de habitantes. En forma universal, el inicio de la enfermedad es de tipo insidioso, lo que causa un retraso del diagnóstico entre 7 y 10 años en promedio³. En aquellos pacientes en que se

sospecha la enfermedad, la confirmación diagnóstica se realiza con un Test de tolerancia a la glucosa con medición simultánea de GH (TTGO/GH) y la medición de IGF1 normalizada por edad y sexo¹⁶. En el primer examen, en la respuesta fisiológica se espera que el nadir de la curva sea menor a 1 ug/l y en el segundo que sea menor al valor normalizado para el sexo y edad del paciente. Los criterios de remisión consideran la normalización de ambos valores en el post-operatorio (nadir de GH bajo 1 ug/l y normalización de la IGF1)¹⁹ o una GH basal menor a 2,5 ug/l. El tratamiento de primera elección es la resección por vía transesfenoidal de la lesión³⁻⁶. En muchos casos, los pacientes persisten con enfermedad activa requiriendo re-intervenirse o tratarse en forma complementaria con Radioterapia y/o análogos de Somatostatina^{4,7-11}. Nuestro grupo ha estudiado en el pasado los resultados

Recibido: 16/08/2010

Aceptado: 22/12/2010

¹ Instituto de Neurocirugía Dr. Asenjo, Santiago, Chile.

² Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente, Universidad de Chile.

³ Servicio de Endocrinología Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

quirúrgicos en series no segregadas por cirujano¹². El objetivo del presente trabajo es presentar la experiencia del autor principal en los pacientes operados.

Material y Métodos

Se revisó los pacientes operados por el autor en la base de datos prospectiva con el diagnóstico de acromegalia entre Diciembre de 2002 y Agosto de 2009. De los 230 pacientes (252 intervenciones) con diagnóstico de adenoma hipofisario, 48 presentaban diagnóstico de acromegalia. Se consideró los datos epidemiológicos básicos (sexo, edad, etc) así como las características clínicas (duración de enfermedad, síntomas, co-morbilidades) y de la lesión en la Resonancia nuclear magnética (RNM) de silla turca (macro y microadenomas). Se consideró la modalidad de tratamiento (cirugía transesfenoidal, o transcraneal) y las complicaciones asociadas. Los datos de la técnicas de laboratorio empleadas para la medición de las hormonas así como la metodología de estudio y seguimiento fueron previamente publicadas^{12,13}. El seguimiento estuvo a cargo del tratante y de los endocrinólogos a cargo del policlínico de patología hipofisaria. Los criterios de diagnóstico y remisión utilizados corresponden a los publicados en 2009, y a pesar de existir publicaciones que propongan un nadir más estricto^{14,15}, estos aún parecen válidos¹⁶⁻²⁰. La resección se realizó por vía transesfenoidal o transcraneal. En los casos en que fue posible, se privilegió la resección del tumor junto con la pseudocapsula para mejorar los resultados funcionales, tal como está descrito en la literatura²¹. Se consideró como primer corte para evaluar remisión el estudio con TTGO/GH e IGF1 a los 3 meses^{22,23}. Posteriormente, se completó el seguimiento a los 6 meses ya que un subgrupo de pacientes normaliza los valores hormonales en forma más diferida. Por este motivo, se decidió incluir para el análisis aquellos pacientes que presentaran un seguimiento de al menos 6 meses. Se prosiguió el control en forma anual si el paciente presenta criterios de remisión. En forma complementaria se evaluó el resto de los ejes hipofisarios y se consignó las alteraciones sucesivas de los ejes. En los casos

que no se haya logrado la remisión, se discutió caso a caso la necesidad de re-intervención o radioterapia. Aquellos pacientes con valores hormonales en el límite de remisión sin una clara imagen en la RNM de residuo, se realizó observación estrecha, asociada a agonistas dopaminérgicos.

Resultados

De los cuarenta y ocho pacientes operados, se contó con un mínimo de 6 meses de seguimiento para realizar un análisis de la remisión post-quirúrgica en 38 pacientes.

El 29% de los pacientes fueron hombres y el 71% mujeres.

Se estratificó para el análisis según tamaño de la lesión e invasión a seno cavernoso debido a que son las variables más importantes como factores pronósticos de remisión post-quirúrgica. De esta forma se clasificó como microadenomas (< 10 mm), macroadenomas (> 10 mm) y adenomas invasores (independiente del tamaño cuando existen características inequívocas de invasión al seno cavernoso, sin embargo, en esta serie todos correspondieron a macroadenomas). De esta forma 12 pacientes (32%) eran portadores de microadenomas, 16 pacientes (42%) macroadenomas y 10 pacientes con adenomas invasores (26%).

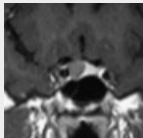
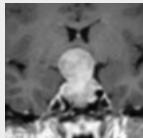
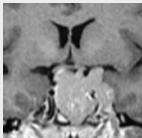
En la Tabla 1 hay un resumen de las características preoperatorias de los pacientes estudiados. Destaca dentro de los resultados valores crecientes de GH basal e IGF1 en el siguiente orden: microadenoma, macroadenomas, macroadenoma invasor. Destaca también una alta incidencia de hipopituitarismo parcial en el grupo de microadenomas (50%), pero correspondieron a déficit aislados de hormonas tiroideas y gonadales, no así en los dos grupos siguientes en que se asoció a déficits de múltiples hormonas. De forma no sorprendente, la incidencia de déficit oftalmológico fue mayor en forma creciente en los macroadenomas y macroadenomas invasores.

Un resumen de los desenlaces en los tres grupos estudiados se observan en la Tabla 2. Del análisis de los 12 pacientes portadores de microadenomas, 10 pacientes tenían criterios de remisión a los 3 meses

Tabla 1. Características de los tres grupos de pacientes estudiados

	Microadenomas	Macroadenomas	Macroadenomas invasores
M/F	1/1,0	1/7,0	1/2,3
Edad	45,6SD14,7	39,12SD14,91	36,8SD15,46
GH (ug/l)	8,07SD7,9	24,11SD21,74	48,8SD38,75
IGF1 (ng/ml)	794,2SD480,53	928,32SD220,26	1074SD542,78
PRL (ng/ml)	8%	18,80%	30%
Hipopituitarismo	50%	25%	30%
Alteración NOF	0%	25%	40%

Tabla 2. Resultados terapéuticos de los tres grupos estudiados

Resultados 38 casos seguimiento > 6 meses		Microadenomas	Macroadenomas	Macroadenomas invasores
				
Remisión	A los 3 meses	83% (10/12)	63% (10/16)	10% (1/10)
	Recidiva en seguimiento	0	0	0
Activo	Con residuo tumoral en RNM	1*	4	9
	Sin tumor evidente	1*	2***	0
Remisión diferida		0	12% (2/16)****#	0
Enfermedad activa		17% (2/12)	25% (4/16)	90% (9/10)

*Programado Re-op. **Radiocirugía. ***remisión parcial, en seguimiento. ****Re-intervino transcraneal. RNM sin lesión residual y se envió a RT, en remisión. #Reop. transesfenoidal.

50%

de operados (83%). De los 2 pacientes que permanecieron con enfermedad activa, uno no tenía residuo evidente en la RNM y se envió a Radiocirugía. El otro paciente tenía tumor residual visible en la RNM y fue programado para re-intervención.

De los 16 pacientes portadores de macroadenoma, 10 presentaron criterios de remisión en la evaluación de los 3 meses, con una tasa de remisión del 63%. De los seis pacientes con enfermedad activa, dos de ellos no presentaban imagen sugerente de remanente y los estudios endocrinos demostraron criterios de remisión parcial, por lo que se mantienen en observación con agonistas

dopaminérgicos y en control de imágenes seriadas. De los pacientes con lesión residual dos pacientes lograron la remisión diferida, uno con re-intervención vía transesfenoidal y el otro luego de cirugía por vía transcraneal y posterior radioterapia. Por lo tanto, en este grupo de pacientes un 25% se encuentran con enfermedad activa en el período de seguimiento.

Finalmente, en el grupo de pacientes con adenomas invasores, sólo uno de los diez alcanzó remisión a los tres meses de seguimiento. El resto de los pacientes, todos presentaron enfermedad activa y debieron tratarse con cirugías sucesivas y

Tabla 3. Complicaciones

	Microadenomas (%)	Macroadenomas (%)	Macroadenomas invasores (%)
Diabetes insípida transitoria	25	38	60
Diabetes insípida definitiva	0	13	10
Fístula LCR intra operatoria	8	44	50
Déficit endocrino agregado	0	19	0
Meningitis	0	6,2	0

radioterapia (ver caso clínico 1). Si agrupamos los macroadenomas junto con los macroadenomas invasores vemos que en este grupo de pacientes, la tasas de remisión global es de sólo un 50%.

Complicaciones: Estas correspondieron a un 25% en microadenomas, 38% en macroadenomas y 60% en macroadenomas invasores. Las complicaciones están detalladas en la Tabla 3. Cabe destacar que la complicación más frecuente fue la diabetes insípida, seguido por la fistula de LCR intra-operatoria que fue reparada en el mismo acto operatorio con parche de grasa y cola de fibrina. En este último grupo, sólo en un paciente se produjo una recidiva tardía (2 semanas) que no fue considerada por el paciente, y que causó una meningitis que debió ser re-intervenida quirúrgicamente para cierre de la brecha aracnoidal y tratada con antibióticos, con buena respuesta al tratamiento. No hubo mortalidad en la serie.

A continuación se presenta el caso clínico de una paciente femenina portadora de un macroadenoma invasor que ejemplifica la filosofía de manejo de esta patología.

Caso clínico

Mujer 45 años, con historia de 4 años de síntomas compatibles con acromegalia con gran compromiso sistémico. Dentro del estudio hormonal de ingreso destaca una GH > 40 ug/l, y post dilución de 166 ug/l, IGF1 1746 ng/ml. No había otros trastornos hormonales, la Prolactina fue de 28,5 ng/ml. En el campo visual destacaba un aumento de la mancha ciega. La RNM de silla turca demostró un macroadenoma de hipófisis invasor a seno cavernoso izquierdo de 5 cm de eje mayor (Figura 1). Se decidió un acceso combinado en 4 tiempos: Cirugía transesfenoidal, Cirugía vía transcavernosa (Figura 2), Cirugía vía pterional y finalmente, Radiocirugía. El resultado después de las intervenciones realizadas produjo un notable descenso de la GH de 166 ug/L a 8 ug/L. Se produjo una oftalmoparesia izquierda transitoria que se recuperó a los tres meses de operada, sin complicaciones mayores (Figura 3). La RNM post operatoria demostró un remanente intracavernoso izquierdo (Figura 4) que fue tratado con Radiocirugía (Figura 5).

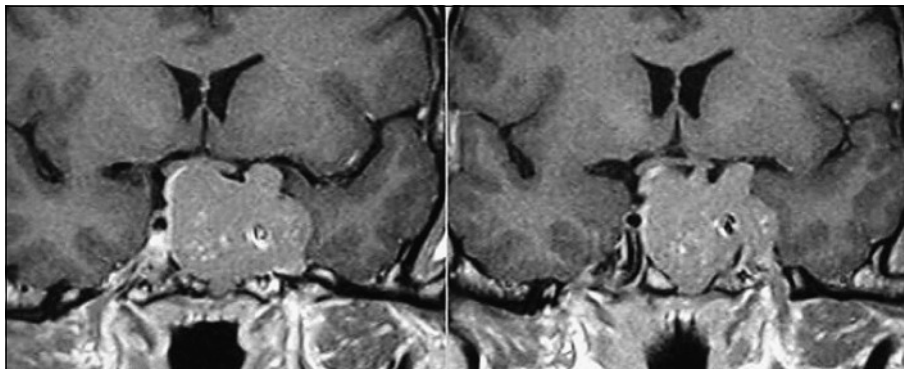


Figura 1. RNM pre-operatoria. Cabe notar el severo comprimido del seno cavernoso izquierdo.

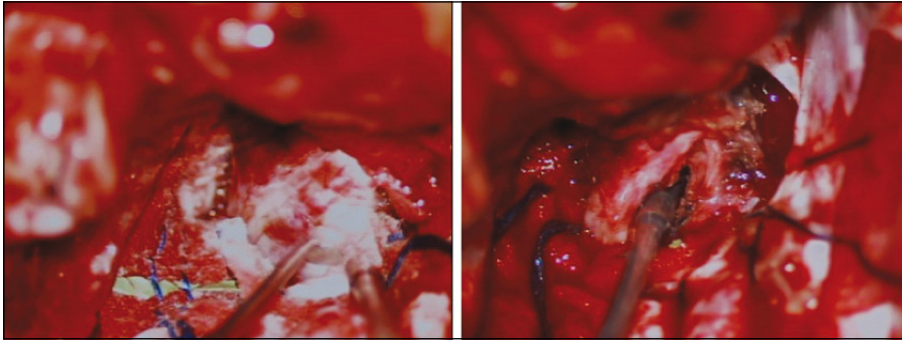


Figura 2. Fotografía intraoperatoria del acceso a través del seno cavernoso izquierdo. Se observa los nervios craneales tercero y cuarto en la pared.

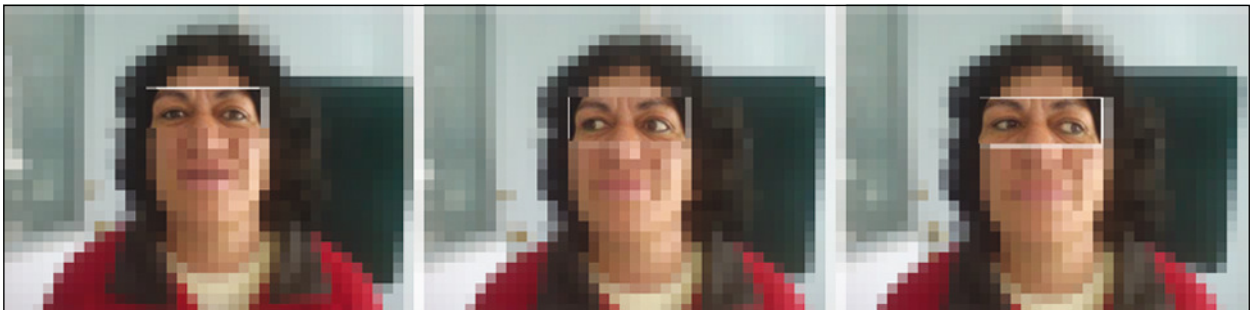


Figura 3. Oculomotilidad en el seguimiento a los 3 meses de operada.

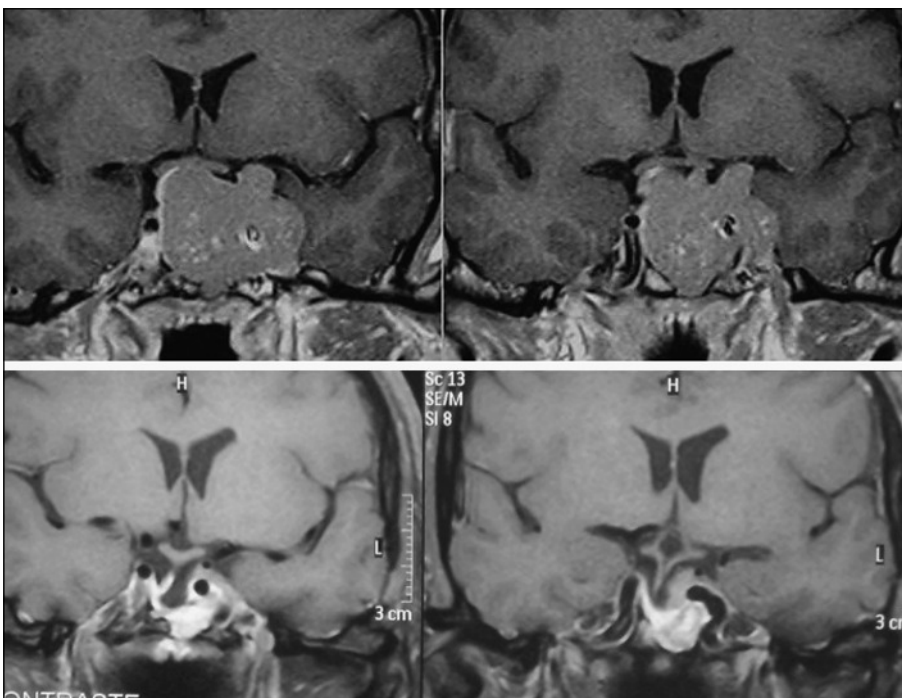


Figura 4. Comparación de la RNM pre operatoria y luego de las tres intervenciones quirúrgicas. Destaca la importante disminución del tamaño tumoral.

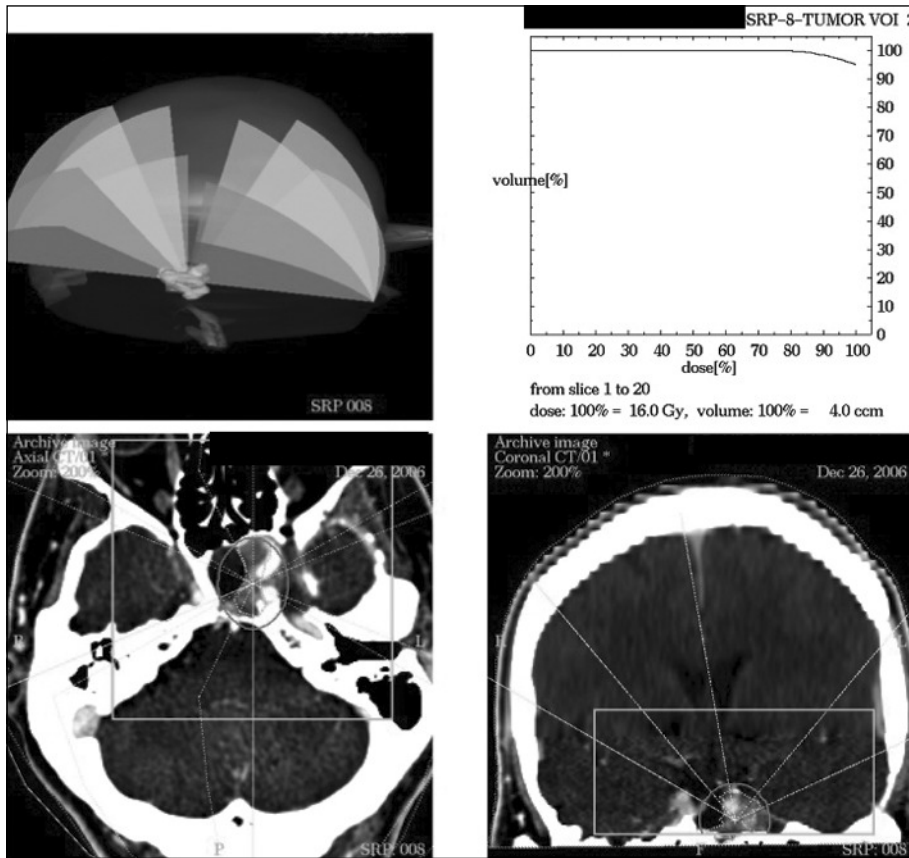


Figura 5. Planificación de la radioterapia adyuvante.

En la evaluación a los 2 años nueve meses, la paciente se encuentra trabajando, con una GH 3,51ug/L (valor alterado) y una IGF1 de 176 ng/ml (valor normal ajustado para la edad) con uso concomitante de anticonceptivos y Cabergolina. No hay trastorno de la oculomotilidad.

Discusión

La Acromegalia es una enfermedad difícil de tratar. Incluso en centros con experiencia, los resultados de remisión son pobres^{1,9,11,24,25}. Se ha demostrado ampliamente que los resultados mejoran con la experiencia del centro y del cirujano²⁶. En 2006, nuestro grupo publicó los resultados de paciente operados en nuestra institución y los comparó con los resultados Internacionales. El objetivo del tratamiento es normalizar la secreción normal de

GH y eliminar el aumento de morbi-mortalidad asociado a la enfermedad^{16,27}. Esto se logra normalizando los valores de IGF1 corregidos por edad y sexo y logrando frenación de la GH a menos de 1 ug/l en el Test de tolerancia para glucosa oral^{3,11,28}. Este resultado es por lo general difícil de alcanzar, especialmente en tumores grandes invasores. De hecho la probabilidad de remisión baja considerablemente en tumores mayores de 2 cm o en tumores invasores²⁹⁻³¹. Considerando los datos de nuestra población, dos tercios de los pacientes son portadores de macroadenomas o de tumores invasores. Es por esto, que lograr un manejo óptimo de esta patología en los casos más complejos requiere combinar dos o más cirugías y finalmente, complementar con Radioterapia^{32,33}. Basado en la experiencia de la literatura, el valor de quiebre para mejorar la efectividad de la radioterapia está dado con valores de GH post-operatorias de 20 ug/l e

idealmente 10 ug/l. Es por esto que en el grupo se planifica una estrategia quirúrgica destinada a obtener esos resultados, balanceando naturalmente los riesgos de intervenciones adicionales, antes de enviar a Radioterapia¹⁰. Un elemento útil a considerar aparte de la condición clínica y repercusión de la enfermedad, es el marcador de proliferación celular Ki67³⁴.

Si vemos los resultados de los pacientes de nuestra serie con microadenomas, obtenemos control de la enfermedad en un 83% de los casos en la evaluación a los 3 meses. No existe recidiva en el seguimiento. Esta cifra es mejor que el 66,7% de remisión de nuestra publicación previa y se asemeja a los resultados internacionales publicados en la literatura^{5,35-38}.

En el caso de los macroadenomas no invasores, las tasa de remisión a los 3 meses es de 63%, y posteriormente aumenta al 75% ya que 2 pacientes de este grupo logran la remisión al re-intervenirse por vía transesfenoidal y otro al re-operarse por vía transcraneal y posteriormente al irradiarse. Estos resultados son bastante satisfactorios para este grupo de pacientes y por eso consideramos necesario desagregarlo de los pacientes con tumores invasores.

Finalmente, en los macroadenomas con invasión a seno cavernoso, el 90% está con enfermedad activa a los 3 meses y en el seguimiento posterior. Este es el grupo de peor pronóstico y en el que se realizan múltiples cirugías asociadas a terapia médica (agonistas dopaminérgicos o terapia estrogénica en mujeres) y Radioterapia para reducir los niveles de GH y optimizar los resultados³⁹. En estos pacientes, el objetivo es llegar a una reducción del tamaño tumoral lo suficiente para realizar Radiocirugía, que es la que tiene mejores resultados a corto plazo en control de la enfermedad⁴⁰. Esto implica no sólo llegar a un volumen tumoral pequeño sino que además que el tumor quede a más de 5 mm de

la vía visual para disminuir el riesgo de toxicidad sobre el nervio óptico. En los casos que esto no es posible, el objetivo planteado es tratar de lograr la máxima cito-reducción para llegar al menor valor de GH previo a la Radioterapia (bajo 20 ug/l e idealmente bajo 10 ug/l)⁴¹.

En relación a las complicaciones, la gran mayoría son transitorias. Cabe destacar el alto índice de fístula de LCR intraoperatoria, pero del punto de vista conceptual, esta cirugía requiere ser más radical que una cirugía transesfenoidal convencional. Esto es algo común a toda cirugía de tumores secretores y está claramente establecido en la literatura. Sólo una paciente presentó una fístula LCR tardía y que consultó cuando estaba con síntomas de meningitis. Esa paciente fue tratada con antibióticos y re-intervenida para sellar la brecha. En el caso de los macroadenomas, se agregó un déficit endocrinológico en un 19% de los pacientes, cifras algo mayores que las reportadas en la literatura. Llama la atención que el deterioro endocrinológico es mayor que en los pacientes con macroadenomas invasores, no habiendo una clara explicación para este fenómeno. Por lo tanto, consideradas en globo, las complicaciones son algo mayores que las reportadas en la literatura, pero menores a las del estudio 2006.

Al momento de realizar este estudio, no había accesibilidad a los análogos de somatostatina para los pacientes acromegálicos por su alto costo. Sin embargo, su disponibilidad no invalida los puntos planteados en la estrategia de manejo, ya que por una parte, el resultado de estos es cercana a un 60% en normalizar los niveles de GH e IGF1 a niveles normales, y por otro lado, su efectividad se ve mejorada al disminuir la masa tumoral y los valores de GH previa al tratamiento^{42,43}. Sin duda estos resultados son alentadores, sin embargo, queda mucho por avanzar para ofrecer el mejor tratamiento posible.

Resumen

La acromegalia es una enfermedad crónica causada en la mayoría de los casos por un adenoma hipofisario. Su manejo es complejo por la gran variabilidad de la lesión causante y su repercusión clínica. Los resultados quirúrgicos son pobres, con tasas de remisión de la enfermedad en promedio de un 80% en microadenomas y 50% en macroadenomas. Se presenta la experiencia del autor en el manejo de esta patología en 38 pacientes, los resultados de remisión de la enfermedad. Se discute las alternativas de manejo, complicaciones asociadas y se ilustra con un caso clínico para demostrar las opciones terapéuticas en los casos más complejos.

Palabras clave: Acromegalia, adenoma hipofisario, resultados, cirugía.

Referencias

1. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 101-22, viii.
2. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 17.
3. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *The journal of clinical investigation* 2009; 119: 3189-202.
4. Barkan AEA. Management of acromegaly in Latin America: Expert Panel Recommendations. *Pituitary* 2010; 13: 168-75.
5. Laws ER. Surgery for acromegaly: evolution of the techniques and outcomes. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 67-70.
6. Laws ER, Vance ML, Thapar K. Pituitary surgery for the management of acromegaly. *Horm Res* 2000; 53 (Suppl 3): 71-5.
7. Jane JAJ, Thapar K, Laws ERJ. Acromegaly: historical perspectives and current therapy. *J Neurooncol* 2001; 54: 129-37.
8. Drange R, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 168-74.
9. De P, Rees DA, Davies N, *et al.* Transsphenoidal surgery for acromegaly in wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3567-72.
10. Abe T, Ludecke DK. Recent results of secondary transnasal surgery for residual or recurring acromegaly. *Neurosurgery* 1998; 42: 1013-21; discussion 1021-2.
11. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 86-91.
12. Carrasco C, Veliz, J, Rojas D, Wohllk, N. Resultados terapéuticos en pacientes acromegálicos: Es tiempo de intervenir. *Rev Med Chile* 2006; 134: 989-96.
13. Rojas D, Palma F, Wohllk N. Manejo de los adenomas hipofisarios. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2008; 46: 140-7.
14. Gullu S, Keles H, Delibasi T, Tonyukuk V, Kamel N, Erdogan G. Remission criteria for the follow-up of patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 465-471.
15. Serri O, Beauregard C, Hardy J. Long-term biochemical status and disease-related morbidity in 53 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 658-61.
16. Melmed S, *et al.* Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509-17.
17. Cazabat L, Souberbielle JC, Chanson P. Dynamic tests for the diagnosis and assessment of treatment efficacy in acromegaly. *Pituitary* 2008.
18. Ronchi CL, Varca V, Giavoli C, *et al.* Long-term evaluation of postoperative acromegalic patients in remission with previous and newly proposed criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90, 1377-82.
19. Ronchi CL, Arosio M, Rizzo E, Lania AG, Beck-Peccoz P, Spada A. Adequacy of current post-glucose GH nadir limit (< 1 microg/l) to define

- long-lasting remission of acromegalic disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 538-42.
20. Damjanovic SS, Neskovic A N, Petakov M S, *et al.* Clinical indicators of biochemical remission in acromegaly: does incomplete disease control always mean therapeutic failure? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 410-7.
 21. Kawamata T, Kubo O, Hori T. Surgical removal of growth hormone-secreting pituitary adenomas with intensive microsurgical pseudocapsule resection results in complete remission of acromegaly. *Neurosurg Rev* 2005; 28: 201-8.
 22. Feelders RA, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, *et al.* Postoperative evaluation of patients with acromegaly: clinical significance and timing of oral glucose tolerance testing and measurement of (free) insulin-like growth factor I, acid-labile subunit, and growth hormone-binding protein levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6480-9.
 23. Kristof RA, Neuloh G, Redel L, Klingmuller D, Schramm J. Reliability of the oral glucose tolerance test in the early postoperative assessment of acromegaly remission. *J Neurosurg* 2002; 97: 1282-6.
 24. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Esposito V, Santoro A, Tamburrano G, Cantore G. Evolving criteria for post-operative biochemical remission of acromegaly: can we achieve a definitive cure? An audit of surgical results on a large series and a review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 611-9.
 25. Abosch A, Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan L T, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3411-8.
 26. Gondim JA, Ferraz T, Mota I, *et al.* Outcome of surgical intrasellar growth hormone tumor performed by a pituitary specialist surgeon in a developing country. *Surg Neurol* 2008.
 27. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GG. A meta analysis of lowering serum levels of GH and IGF1 on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 89-95.
 28. Freda PU, Landman RE, Sundeen RE, Post KD. Gender and age in the biochemical assessment of cure of acromegaly. *Pituitary* 2001; 4: 163-71.
 29. Trepp R, Stettler C, Zwahlen M, Seiler R, Diem P, Christ ER. Treatment outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147: 243-51; discussion 250-1.
 30. Bourdelot A, Coste J, Hazebroucq V, *et al.* Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 763-71.
 31. Shimon I, Cohen ZR, Ram Z, Hadani M. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. *Neurosurgery* 2001; 48: 1239-43; discussion 1244-5.
 32. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 379-87.
 33. Powell JS, Wardlaw SL, Post KD, Freda PU. Outcome of radiotherapy for acromegaly using normalization of insulin-like growth factor I to define cure. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2068-71.
 34. Gejman R, Swearingen B, Hedley-Whyte E T. Role of Ki-67 proliferation index and p53 expression in predicting progression of pituitary adenomas. *Hum Pathol* 2008; 39: 758-66.
 35. Swearingen B, Barker FGN, Katznelson L, *et al.* Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3419-26.
 36. Ludecke DK, Abe T. Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1,000 operations. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 230-9.
 37. Krieger MD, Couldwell WT, Weiss MH. Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery. *J Neurosurg* 2003; 98: 719-24.
 38. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ERJ. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4072-7.
 39. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary* 2007; 10: 53-9.
 40. JJ, JS, NP, Laws ER, LS, Vance ML. Gamma Knife Radiosurgery for Acromegaly: Outcomes After Failed Transsphenoidal Surgery. *Neurosurgery* 2008; 62: 1262-70.

41. Barande G, *et al.* Hormonal and metabolic effects of radiotherapy in acromegaly: Long term results in 128 patients followed in a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3779-85.
42. Jaquet P, Cortet-Rudelli C, Sassolas G, *et al.* [Therapeutic strategies in somatotroph adenomas with extrasellar extension: role of the medical approach, a consensus study of the French Acromegaly Registry]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64: 434-41.
43. Karavitaki Nea. Surgical debulking of pituitary macroadenoma causing acromegaly improves control by lanreotide. *clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 970-5.

Correspondencia:
David Rojas-Zalazar
E-mail: darojas@med.uchile.cl