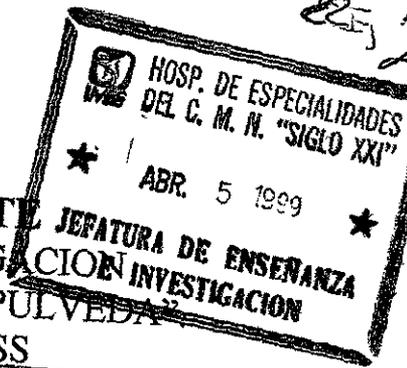


1121
25

nd

DR. NIELS HANSEN WACHER RODARTE
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI. IMSS



MA

DR. MOISES MERCADO ATRI
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
ENDOCRINOLOGIA
ASESOR DE TESIS



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA".
CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI. IMSS.

DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
ASESORA DE TESIS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA".
CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI. IMSS.

Presenta:

Cruz Robles, Dora Alicia del

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

279445

2

1999



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

11 213
29
2ej

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL.**

**RESULTADOS DE LA CIRUGIA TRANSESFENOIDAL
PARA ACROMEGALIA CON CRITERIOS ESTRICTOS DE
CURACION.**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PRESENTA LA

DRA. DORA ALICIA DE LA CRUZ ROBLES

PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGIA

MEXICO, D.F.

ABRIL, 1999

I. ANTECEDENTES

La acromegalia es una enfermedad crónica causada por la secreción excesiva de hormona de crecimiento (GH), que causa complicaciones como diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular y un riesgo incrementado de neoplasias (1).

En mas del 99% de los casos es causada por un adenoma hipofisario secretor de GH (2).

El primer caso descrito de acromegalia es controversial, han sido reconocidas características clínicas de esta enfermedad en el rey egipcio Akhencton (siglo XIV a.c.), y en el gigante Goliat cuya derrota ante David puede haber sido causada por complicaciones de esta enfermedad (3). Sin embargo el crédito a la primera descripción de esta enfermedad ha sido dado a Pierre Marie en 1886 (4).

Los adenomas secretores de GH representan el 10-15% de los adenomas hipofisarios (5). Con una incidencia anual de 3 casos por millón de habitantes y una prevalencia de 40-60 casos por millón (6).

Las bases moleculares de la formación de los adenomas hipofisarios aún no esta claramente establecida, aunque existen evidencias que soportan el origen monoclonal de estos tumores (7). En un número variable de tumores productores de GH se han encontrado mutaciones en la proteína G (gen $gsp-\alpha$) que resultan en falta de actividad de GTP asa. Así, lo anterior trae como consecuencia una activación constitutiva e independiente de GHRH, con niveles elevados de AMPc intracelular que dan lugar a activación de protein kinasa A, que a su vez fosforila al CREB (proteína que se une al elemento de DNA que es sensible a AMPc). Se han descrito mutaciones puntuales que sustituyen a la arginina-201 por cisteina o histidina (exón 8), o bien a la glutamina-227 por arginina (exón 9). La activación constitutiva del receptor de GHRH que resulta de estas mutaciones, tiene como consecuencias un incremento en la proliferación celular y en la síntesis de GH. La prevalencia de estas mutaciones en pacientes acromegálicos es de hasta un 40% en poblaciones caucásicas. Las mutaciones del gen $gsp-\alpha$ son infrecuentes en japoneses reportandose una prevalencia de 4-9%, mientras que en coreanos se han encontrado estas mutaciones hasta en un 50% de los pacientes con acromegalia (8).

El estudio ultraestructural por microscopía electrónica de el adenoma hipofisario productor de GH es de gran valor para la predicción del curso clínico de la enfermedad. Se dividen en: adenomas somatotrópicos

densamente granulados y escasamente granulados, adenomas mamosomatotropos, adenomas acidófilos, adenomas plurihormonales y carcinomas.

Los adenomas densamente granulados y los mamosomatotropos se asocian a un lento crecimiento y a una presentación clínica insidiosa, son encontrados más comúnmente en pacientes jóvenes. Los tumores escasamente granulados crecen rápidamente causando en forma temprana invasión local. La presentación de carcinoma asociado a acromegalia es muy rara (9).

El tiempo entre el inicio de la sobreproducción hormonal y el diagnóstico varía de 6.6 a 9.2 años en diferentes series (10).

Las características clínicas de esta enfermedad pueden ser divididas en dos categorías: al efecto de la hipersecreción prolongada de GH y consecuentemente de su hormona blanco IGF-I (Factor de crecimiento insulinoide tipo I), y a los efectos compresivos del tumor (11). Estos últimos causan principalmente defectos campimétricos, cefalea e hipopituitarismo. Los síntomas causados directamente por efecto hormonal son: crecimiento acral, hiperhidrosis, edema de tejidos blandos, intolerancia a la glucosa, neuropatías, artritis, hipertensión y enfermedad cardiaca. Existen algunos estudios que sugieren que la acromegalia puede estar asociada a un riesgo incrementado de neoplasias gastrointestinales (12).

En el diagnóstico bioquímico de esta entidad una muestra única de GH al azar no es útil. Las concentraciones de GH fluctúan ampliamente a través del día en individuos normales así como en acromegálicos, esto es debido a su patrón pulsátil de secreción y a que su depuración plasmática es variable. Por lo anterior una sola determinación de la hormona puede no establecer la hipersecreción de la misma. Además, las concentraciones de GH basales en sujetos normales pueden ser iguales que en acromegálicos. Factores como el dolor, el estrés, el ayuno, el crecimiento puberal y el embarazo pueden elevar fisiológicamente los niveles de GH (13).

La prueba de supresión de GH con carga oral de glucosa es fundamental para el diagnóstico. En sujetos normales se encuentra una supresión de GH durante las 2 horas de la prueba a 2 ng/mL ó menos. Los pacientes acromegálicos muestran un incremento paradójico o una disminución parcial pero no menor de 2 ng/mL.

Los niveles plasmáticos de IGF-I reflejan la secreción de GH en 24 hrs ya que no fluctúan como la GH. Numerosos estudios han confirmado la utilidad de medir IGF-I como índice bioquímico de actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

En pacientes en quienes existe discordancia entre los niveles de GH e IGF-I ó entre el cuadro clínico y los resultados bioquímicos, existen otras pruebas como la medición de IGFBP-3 (proteína 3 de unión de IGF-I), pruebas de estimulación con TRH (hormona liberadora de tirotropina) y GnRH (hormona liberadora de gonadotrofinas) que pueden ser útiles en la confirmación del diagnóstico (14).

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección para los adenomas hipofisarios productores de GH tanto para microadenomas (< 10 mm) como para macroadenomas (> 10 mm), con índices de cura muy variables que van del 48 al 85% (15).

Las opciones de tratamiento no quirúrgico para acromegalia incluyen: terapia médica con análogos de somatostatina ó agonistas dopaminérgicos y radioterapia.

El octreótide (análogo de somatostatina) reduce la hipersecreción de GH en 95% de los pacientes acromegálicos. En estudios recientes a largo plazo se ha encontrado una reducción en los niveles basales de GH a menos de 5 ng/mL en 65% de los pacientes, y a menos de 2 ng/mL en 40% y normalización de los niveles de IGF-I en aproximadamente 60% de los pacientes (16). Antes de que el octreótide fuera utilizado en el manejo médico de la acromegalia, la bromocriptina fue utilizada como una terapia efectiva. Los pacientes acromegálicos requieren 20 mg/día ó más para suprimir a la GH. La eficacia terapéutica de la bromocriptina reportada en 549 pacientes con acromegalia en 31 estudios clínicos es mucho mas baja que la de el octreótide. La bromocriptina suprime las concentraciones de GH a menos de 10 ng/mL en 53% de los pacientes y en menos de 5 ng/mL en 20%. Los niveles de IGF-I se normalizan solo en 10% de los pacientes tratados. La terapia combinada con octreótide y bromocriptina induce un efecto aditivo en la supresión de GH e IGF-I (17). La radioterapia convencional tiene las desventajas de el hipopituitarismo y la respuesta tardía (5-10 años).

II. JUSTIFICACION

El comportamiento clínico de los tumores secretores de GH varía ampliamente; sin embargo no se han determinado datos clínicos que señalen cuáles son los pacientes que son más propensos a tener recurrencia de la enfermedad a pesar de un tratamiento óptimo.

Los índices de remisión en la mayoría de las series quirúrgicas ha sido considerablemente altos.

La definición de cura bioquímica en acromegalia ha sido controversial. En los últimos diez años la definición de cura ha sido cada vez más estricta. La justificación para esto han sido los datos que apoyan que los índices de mortalidad de estos pacientes permanecen más altos que los de la población general hasta que los niveles de GH descienden por debajo de 2.5 ng/mL (18).

En relación a lo anterior, decidimos analizar a los pacientes con acromegalia tratados con microcirugía transesfenoidal bajo diferentes criterios de cura, de menor a mayor astringencia. La determinación en forma temprana de persistencia y/o recurrencia de la enfermedad permitirá un tratamiento oportuno con la consiguiente disminución de la morbimortalidad de estos pacientes.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los resultados de la cirugía transesfenoidal hipofisaria para pacientes con acromegalia?

IV. OBJETIVO

Analizar los resultados del tratamiento quirúrgicos en pacientes acromegálicos de 1992 a 1998.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los resultados de la cirugía transesfenoidal hipofisaria para pacientes con acromegalia?

IV. OBJETIVO

Analizar los resultados del tratamiento quirúrgicos en pacientes acromegálicos de 1992 a 1998.

V. MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional
Descriptivo
Retrospectivo

2. UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN S. XXI, con diagnóstico de acromegalia que fueron sometidos a cirugía transesfenoidal de enero de 1992 a junio de 1998.

3. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

a) VARIABLE INDEPENDIENTE

Características clínicas y bioquímicas de pacientes con acromegalia.

Definición conceptual.

Son el conjunto de rasgos que se presentan en un paciente con acromegalia que le confieren cualidades susceptibles de ser evaluadas por el médico durante el interrogatorio, la exploración física o mediante mediciones de laboratorio y de gabinete.

Definición operativa.

Evaluación preoperatoria:

- Ausencia de supresión de GH durante una CTOG a < 2 ng/mL.
- IGF-I elevada (para edad y sexo).
- Resonancia magnética ó TAC.
- Campimetría.
- Determinación de LH, FSH, Testosterona o Estradiol, Cortisol y Pruebas de función tiroidea.

Evaluación postoperatoria:

- CTOG para supresión de GH al 1, 3, 6 meses y anualmente.
- Determinación de IGF-I.
- Resonancia magnética a los 3 meses y anualmente.
- Evaluación de los ejes tiroideo, suprarrenal y gonadal.

b) VARIABLE DEPENDIENTE

Estado clínico y bioquímico actual de los pacientes después del tratamiento quirúrgico.

Definición conceptual.

Es la evaluación que a la fecha se da sobre el estado de curación, mejoría o falla al tratamiento quirúrgico.

Definición operativa.

Se evaluaron los pacientes de acuerdo a diferentes criterios de curación de menor a mayor astringencia. Considerando: a) GH post CTOG < 2 ng/mL e IGF-I normal, b) GH post CTOG < 2 ng/mL con IGF-I normal o elevada, c) GH post CTOG < 1 ng/mL e IGF-I normal, d) Supresión de GH de < 1 ng/mL con IGF-I normal o elevada y e) Niveles de GH basal postoperatoria menor de 5 ng/mL y menor de 2.5 ng/mL.

4. SELECCION DE LA MUESTRA.

a) TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se seleccionaron 55 pacientes con acromegalia que fueron tratados por el servicio de Endocrinología en el período comprendido de enero de 1992 a junio de 1998, que cumplieron con los criterios de selección que a continuación se describen.

b) CRITERIOS DE SELECCION.

- Criterios de selección.

Pacientes con diagnóstico clínico de acromegalia corroborado bioquímicamente y que tenían expediente clínico que permitió la revisión de su caso.

Que fueron tratados inicialmente mediante cirugía transesfenoidal en este hospital.

- Criterios de eliminación.

Se excluyeron todos los pacientes que no contaban con expediente ó estudio bioquímico completo.

5. METODO.

a) PROCEDIMIENTOS.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con acromegalia, recabándose las características en una hoja de vaciamiento de datos.

La GH fué medida utilizando un radioinmunoensayo (RIA) policlonal con un límite de detección de 0.7 ng/mL, y un coeficiente de variación intra e interensayo de 2.7 y 4.2 respectivamente. La IGF-I fue separada de sus proteínas de unión usando un procedimiento de extracción con etanol; las concentraciones totales de IGF-I se obtuvieron por un ensayo inmunoradiométrico (IRMA) con coeficientes de variación intra e interensayo de 2.6 y 4.4%.

b) ANALISIS ESTADISTICO.

El análisis de datos incluyó la determinación de medias para variables continuas y frecuencias para variables nominales.

Los resultados se presentaron en forma de medias y desviación estándar así como gráficas de barras y tablas.

Se utilizó t de Students para comparar los niveles de GH e IGF-I entre los microadenomas y los macroadenomas.

c) CONSIDERACIONES ETICAS.

No ameritó realizarse hoja de consentimiento informado pues los resultados obtenidos de la investigación mantuvieron en el anonimato la identidad de los pacientes.

VI RESULTADOS.

Se incluyeron en este estudio 55 pacientes, 28 mujeres y 29 hombres. La edad promedio fué de 42.7 años con un rango de 22-80 años.

El tiempo promedio entre la aparición del cuadro clínico y el momento del diagnóstico fué de 7.6 años con un rango de 0-26 años.

Las principales características clínicas fueron: cefalea (n=40), hipertensión (n=26), diabetes (n=19), intolerancia a carbohidratos (n=4), síndrome quiásmatico (n=6), síndrome de túnel del carpo (n=4), acantosis nigricans (n=30) y acrocordones (n=20) (Tabla 1).

Duración del seguimiento: El tiempo mayor de seguimiento fué de 6 años y el menor de 3 meses.

La función hipofisaria antes y después del tratamiento se muestra en la Fig. 1. Presentaron hipotiroidismo 5.5% de los pacientes, hipocortisolismo 5.5% e hipogonadismo 24%. Posterior a la cirugía se incrementó el porcentaje de hipopituitarismo siendo afectado el eje tiroideo en un 7.4% de los casos, el suprarrenal en 20.3% y el gonadal en 33%.

Asociación con malignidad: Solamente una paciente presentó otras neoplasias que fueron cáncer cervicouterino y un cáncer basocelular.

De los 55 pacientes estudiados, se encontraron 37 macroadenomas (67.2%) y 18 microadenomas (32.7%).

Los macroadenomas tuvieron niveles mayores de GH e IGF-I, con un promedio de 21.3 ± 8 ng/ml y 616 ± 125 ng/ml respectivamente, con una diferencia significativa ($p < 0.05$) comparados con los microadenomas que presentaron un promedio de GH de 13.3 ± 12 ng/ml y de IGF-I de 532 ± 106 ng/ml (Tabla 2).

Ocho pacientes presentaron niveles de GH basal preoperatoria mayor de 30 ng/ml, de estos solo un paciente curó con normalización de IGF-I y supresión de GH < 1 ng/mL.

El resultado final del tratamiento quirúrgico considerando como criterio de curación normalización de IGF-I y supresión de GH menor a 2 ng/mL ocurrió en 40.5% de los macroadenomas y en 83.35% de los microadenomas (Tabla 3).

La evaluación utilizando un criterio de supresión de GH postglucosa < 1 ng/ml e IGF-I normal señaló cura en 37.8% de los macroadenomas y 72.2% de los microadenomas (Tabla 4).

El 51.3% de los macroadenomas y 72.2% de los microadenomas tuvieron una GH basal postoperatoria < 2.5 ng/mL (Tabla 5).

	Nº de Pacientes	Años/Frecuencia(%)
Edad		42.7 (22 - 80)
Duración de los síntomas antes del diagnóstico		7.6 (0 - 26)
Hipertensión	26	48
Diabetes	19	35
Intolerancia a los carbohidratos	4	7.4
Síndrome quiásmatico	6	18
Síndrome de túnel del carpo	4	7.4
Cefalea	40	72

TABLA 1. CARACTERISTICAS CLINICAS

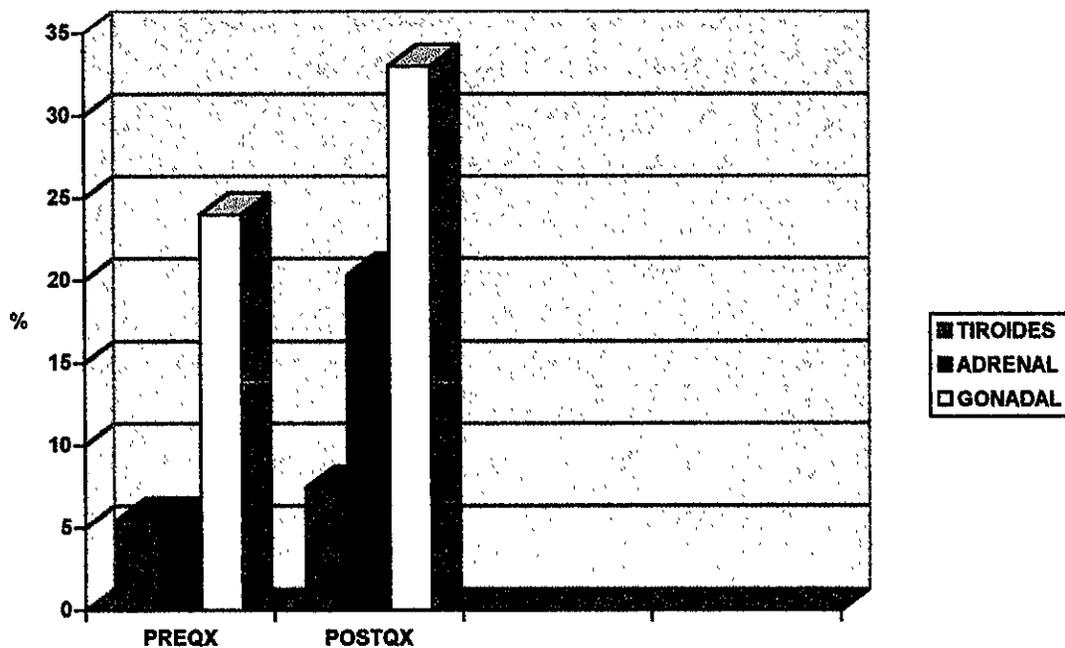


FIG. 1 Incidencia de hipopituitarismo en 55 pacientes acromegalicos, antes y después del tratamiento quirúrgico.

	Nº Pacientes	GH(ng/mL)*	IGF-I(ng/mL)**
Microadenomas	18/55 32.7%	13.3 +12	532 +106
Macroadenomas	37/55 67.2%	21.3 +18	616 +125

TABLA 2. EVALUACION PREOPERATORIA. *P<0.05 EN RELACION A MICROADENOMAS;
 **P<0.02 COMPARADA CON MICROADENOMAS (t STUDENT).

CRITERIOS DE CURACION

GH POST CTGO < 2 ng/mL

	Macroadenomas	Microadenomas
IGF-I normal	15/37 40.5%	15/18 83.3%
IGF-I normal ó elevada	23/37 62.16%	16/18 88.8%

TABLA 3.

GH POST CTOG < 1 ng/mL

	Macroadenomas	Microadenomas
IGF-I normal	14/37 37.8%	13/18 72.2%
IGF-I normal ó elevada	16/37 43.25%	13/18 72.2%

TABLA 4.

GH POSTOPERATORIA BASAL

	Macroadenomas	Microadenomas
< 2.5 ng/mL	19/37 51.3%	13/18 72.2%
< 5 ng/mL	23/27 62.1%	16/18 88.8%

TABLA 5.

VII DISCUSION.

La definición de cura bioquímica en acromegalia es controversial. Hasta finales de los 80's un nivel de GH postoperatorio < 5 ng/mL era consistente con cura de la enfermedad (18). De acuerdo con esta definición 72% de nuestros pacientes pudieran ser considerados en remisión bioquímica de la enfermedad. Este índice es comparable con otras series.

El porcentaje de complicaciones es de 8.6% en nuestro estudio similar al 7% reportado por Ross and Wilson en su revisión de la literatura.

A mediados de los 90's, criterios mas astringentes han sido propuestos, con la justificación sustentada en estudios hechos a largo plazo en que se ha demostrado que la mortalidad de los pacientes acromegálicos tratados sera igual a la población normal hasta que los niveles de GH descendan a 2.5 ng/mL. Con esta definición mas estricta de curación Sheaves y colaboradores tuvieron una remisión inicial de de 43%, de estos solamente 3% recurrieron durante un seguimiento promedio de 3.8 años (19). En nuestro estudio 58% de los pacientes presentaron una GH postoperatoria < 2.5 ng/mL

Previamente se ha intentado correlacionar características del pacientes y del tumor con el éxito del tratamiento quirúrgico, se ha sugerido que los niveles basales de GH preoperatoria mas altos así como el tamaño del tumor son predictivos de persistencia de la enfermedad. Nosotros coincidimos con lo anterior encontrando que el tamaño y extensión del tumor y los niveles de GH fueron factores predictivos de persistencia de la enfermedad.

Los índices de recurrencia después de manejo exitoso para acromegalia es bajo, reportandose de 0-7%. Sin embargo la mayoría de las series quirúrgicas no han reportado seguimientos a largo plazo con monitorización de los niveles de GH.

El porcentaje de recurrencia en nuestro estudio considerando el criterio más estricto de curación fué de 0%, sin embargo este deberá tomarse con reserva debido al corto tiempo de seguimiento de nuestros pacientes.

El método óptimo para evaluar la secreción de GH es controversial. Algunos investigadores han utilizado: una medición de GH en ayuno, un promedio de diferentes tomas de GH durante 24 hrs, el nadir de GH después de 2 hrs en la CTOG o los niveles de IGF-I. Los niveles de IG-I pueden ser considerados como un verdadero reflejo del eje somatotrópico, ya que sus concentraciones tienen pocas fluctuaciones.

Cuando nosotros comparamos los resultados de GH durante la CTOG < 1 ng/mL con los niveles basales de GH < 2.5 ng/mL encontramos una

concordancia de 100% para los microadenomas, lo cuál no sucedió en los macroadenomas que tuvieron un 53.3% de GH basal normal y un 43% de GH < 1 ng/mL postglucosa.

También encontramos discrepancias entre las CTOG para supresión de GH e IGF-I. En los macroadenomas 2 pacientes permanecieron con niveles elevados de IGF-I con normalización de GH. Dos pacientes con macroadenoma y uno con microadenoma normalizaron IGF-I sin alcanzar una adecuada supresión de GH < 1 ng/mL en la curva.

La significancia clínica de un nivel elevado de IGF-I cuando la GH es normal y existe remisión de los síntomas aún no es completamente conocida, no se recomienda establecer en estos pacientes alguna medida terapéutica.

El objetivo principal de la terapia en acromegalia es normalizar los niveles de GH lo cuál incida en la morbi-mortalidad de estos pacientes sin incurrir en los problemas asociados al hipopituitarismo.

VIII. CONCLUSIONES.

- El tamaño y extensión del tumor son factores predictivos de persistencia de la enfermedad.
- La determinación de GH basal postoperatoria menor de 2.5 ng/mL tiene la misma utilidad que la supresión de GH en la CTOG como factor predictivo de normalización de la secreción de GH en los microadenomas.
- El tiempo de seguimiento de este estudio, limita la evaluación de recurrencias, es más conveniente considerar a los pacientes “curados” en remisión.
- Los pacientes con acromegalia deben tener un seguimiento de por vida.

IX. BIBLIOGRAFIA.

1. Molitch M. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinology and metabolism clinics of north america*. 1992; 21(3): 597-609.
2. Sano T, Asa SL, Kovacs K. Growth hormone-releasing hormone-producing tumors: Clinical, biochemical, and morphological manifestations. *Endocrine reviews*. 1988; 9:357.
3. Melmed S. Acromegaly. *N. Engl. J. Med.* 1990; 332: 960.
4. Daughaday W. Pituitary gigantism. *Endocrinology and metabolism clinics and north america*. 1992; 21(3): 633.
5. Guyde H. Histologic, ultrastructural and hormonal characterization of a pituitary tumor secreting both hGH and prolactina. *J. Clinical endocrinology metabolism*. 1973; 36: 531.
6. Barkan AL. Acromegaly: diagnosis and therapy. *Endocrinology and metabolism clinics and north america*. 1989; 18: 277-310.
7. Alexander LM. Clinically nonfunctioning pituitary tumors are monoclonal in origin. *J. Clinical Investigation*. 1990; 86: 336.
8. Beck-Peccoz P. Glycoprotein hormone alpha-subunit response to growth hormone (GH)-releasing hormone in patients with active acromegaly. *J. clinical endocrinology and metabolism*. 1985; 61:541.
9. Horvath E. Acidophil stem cell adenoma of the human pituitary. *Cancer*. 1981; 47: 761.
10. Landis CA. Clinical characteristics of acromegalic patients whose pituitary tumors contain mutant Gs protein. *J. clinical endocrinology and metabolism*. 1990; 71: 1416.
11. Ezzat S. Colon polyps in acromegaly. *Annals of internal medicine*. 1991; 114: 754.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

12. Nabarro JDN. Acromegaly. *Clinical endocrinology*. 1987; 26: 481.
13. Winer L. Bauwman G. Basal plasma growth hormone levels in man: evidence for rhythmicity of growth hormone secretion. *J. clinical endocrinology and metabolism*. 1990; 70: 1678-1686.
14. The endocrine society. Report of nomenclature of the IGF binding proteins. *J. clinical endocrinology and metabolism*. 1990; 70: 817-818.
15. Shimon I. Melmed S. Management of pituitary tumors. *Annals of internal medicine*. 1998; 129 (6): 475-477.
16. Melmed S. Current treatment guidelines for acromegaly. *J. clinical endocrinology and metabolism*. 1998; 83(8): 2648-2651.
17. Abosch A. Lamborn R. Wilson CH. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: Initial outcome and long-term results. *J. clinical endocrinology and metabolism*. 1998; 83 (10): 3411-3418.
18. Laws ER. Piegras DG. Randall RV. Neurosurgical management of acromegaly. Results in 82 patients treated between 1972 and 1977. *J. Neurosurgery*. 1979; 50: 454-461.
19. Sheaves R. Jenkins P. Blackburn P. et al. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly using strict criteria for surgical cure. *Clinical endocrinology*. 1996; 45: 407-413.