



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPULVEDA"

TITULO

**ADENOMAS HIPOFISIARIOS SECRETORES DE HORMONA DEL
CRECIMIENTO.
SERIE DE CASOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR.
BERNARDO SEPÚLVEDA" 2001-2012.**

TESIS QUE PRESENTA

DR. HECTOR MANUEL LOYO MOGUEL

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

NEUROCIRUGIA

ASESORES DE TESIS: **DR. BLAS EZEQUIEL LOPEZ FELIX**

DR. JOSE EFREN ISRAEL GRIJALVA OTERO

MEXICO, DISTRITO FEDERAL

FEBRERO DEL 2015



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.

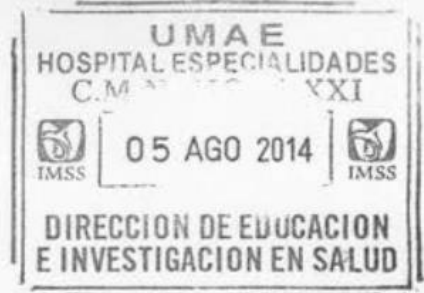

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI




DOCTOR

GERARDO GUINTO BALANZAR

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEUROCIROGIA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI


DOCTOR

JOSE ISRAEL GRIJALVA OTERO

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INVESTIGACION

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



DOCTOR

BLAS EZEQUIEL LÓPEZ FÉLIX

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGIA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Océano Paz"

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 02/06/2014

DR.(A). JOSÉ EFRÉN ISRAEL GRIJALVA OTERO

P R E S E N T E

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

Adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento. Serie de casos en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" 2001-2012

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-2014-3601-113

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Le doy gracias a mis padres Jorge Antonio y Sofía por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado, y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida. Sobre todo por ser un excelente ejemplo de vida a seguir.

A mis hermanos por ser parte importante de mi vida y representar la unidad familiar. A Tito por ser un ejemplo de desarrollo profesional a seguir.

A Adriana, por ser parte muy importante de mi vida, por haberme apoyado en las buenas y en las malas, sobre todo por su paciencia y amor incondicional.

Y finalmente agradezco la confianza, apoyo y dedicación de tiempo a mis profesores, por haber compartido conmigo sus conocimientos y sobre todo su amistad.

INDICE

	PAGINA
RESUMEN	9
ABSTRACT	10
INTRODUCCION	11
MATERIALES Y METODOS	21
RESULTADOS	23
DISCUSION	32
CONCLUSIONES	34
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	35

1- Datos del alumno (Autor)	1- Datos del alumno
Datos del autor	
Apellido paterno	Loyo
Apellido materno	Moguel
Nombres	Héctor Manuel
Teléfono	5531499192
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Especialista en Neurocirugía
Número de cuenta	509218139
2- Datos del asesor	2- Datos del asesor
Apellido paterno	López
Apellido materno	Félix
Nombres	Blas Ezequiel
Apellido paterno	Grijalva
Apellido materno	Otero
Nombres	José Efrén Israel
3- Datos de la tesis	3- Datos de la tesis
Título	Adenomas hipofisarios secretores de hormonal del crecimiento. Serie de casos en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” 2001-20112.

Número de páginas	39 páginas
Año	2014
Número de registro	R-2014-3601-113

Loyo-Moguel HM, López-Félix B, Grijalva-Otero JE. **Adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento. Serie de casos en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” 2001-2012.**

Antecedentes: Los adenomas hipofisarios representan aproximadamente 15 % de todos los tumores intracraneales. La incidencia de la acromegalia es de aproximadamente 5 casos por millón por año y la prevalencia es de 60 casos por millón. Se presenta por igual tanto en varones como en mujeres y puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente entre la cuarta y la quinta década de la vida. Se caracterizan por presentar incremento en los niveles séricos de hormona del crecimiento y factor similar a la insulina tipo 1, la primera línea de tratamiento continúa siendo la resección quirúrgica.

Objetivo: Describir las principales manifestaciones clínicas de los pacientes, los niveles séricos de hormona del crecimiento e IGF-1 previo al procedimiento quirúrgico; la frecuencia de macroadenomas, el tipo de procedimiento realizado y abordaje; la frecuencia de cura hormonal posterior al procedimiento quirúrgico, la frecuencia de reintervención quirúrgica, y finalmente la frecuencia de hipopituitarismo y panhipopituitarismo posterior al procedimiento quirúrgico.

Método: Serie de casos retrolectiva a realizarse mediante la revisión de expedientes clínicos de los sujetos sometidos a tratamiento quirúrgico de adenomas de hipófisis secretores de hormonal del crecimiento, en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, entre los años 2001 al 2012. Se identificaron a los sujetos a través de los registros de procedimientos quirúrgicos del Servicio de Neurocirugía, con la finalidad de localizar su expediente clínico e imagenológico.

Resultados: Se identificaron 103 expedientes con el diagnóstico de adenoma hipofisario secretor de hormona del crecimiento; 65 mujeres y 38 hombres, con una relación 1.7:1; con un promedio de edad de 42.09 años. Las principales manifestaciones clínicas fueron: Aumento de la talla del zapato y tamaño del anillo en 103/103 casos, grandes labios, nariz y macroglosia en el 90/103, prognatismo en 89/103, artralgia en 75/103, artropatía en 62/103; otras menos frecuentes fueron cefalea en 43/103, alteraciones visuales en 35/103, y la presencia de hipertensión y diabetes mellitus en 23/103 y 21/103 respectivamente. Se clasificaron como macroadenomas secretores de hormona de crecimiento a 72/103 casos. No hubo déficit hormonal preoperatorio en 79/103 y en posoperatorio 59/103 de los pacientes; hipotiroidismo en un 21/103, hipocortisolismo en 1/103 y ambos en 8/103. El abordaje quirúrgico, fue trasesfenoidal en 99/103 pacientes y transcraneal en 4/103. Hubo remisión hormonal 37/103 de los casos.

Conclusiones: La resección quirúrgica de los adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento es la primera línea de tratamiento en nuestra serie. El abordaje trasesfenoidal es el más utilizado en nuestro servicio. Se incrementó número de casos con déficit hormonal posquirúrgico. La remisión bioquímica o cura hormonal posquirúrgica se logró en el 35.9% de los pacientes. Por lo anterior a pesar del incremento en el déficit hormonal posquirúrgico, el beneficio de una remisión bioquímica y/o la mejoría en el control de la enfermedad, justifica continuar realizando tratamiento quirúrgico como primera línea terapéutica.

Loyo-Moguel HM, Lopez-Felix B, Grijalva-Otero JE. **Growth Hormone–Secreting Pituitary Tumors Number of cases in Hospital "Dr. Bernardo Sepúlveda "2001-2012.**

Background: Growth Hormone–Secreting Pituitary Tumors represent approximately 15% of all intracranial tumors. The incidence of acromegaly is approximately 5 cases per million per year and the prevalence is 60 cases per million. It occurs equally in both men and women and can occur at any age but is most common between the fourth and fifth decade of life. Are characterized by increased serum levels of growth hormone and similar to the type 1 insulin factor, surgical resection are the first line of treatment.

Objective: To describe the main clinical manifestations of patients, serum levels of growth hormone and IGF-1 prior to the surgical procedure; frequency of macroadenomas, the type of procedure performed and approach; the frequency hormonal cure of post-surgical procedure, surgical reoperation, and finally the frequency of hypopituitarism and panhypopituitarism after surgical procedure.

Method: A series of cases retrospective performed by reviewing medical records of subjects undergoing surgical treatment of Growth Hormone–Secreting Pituitary Tumors, in Hospital "Dr. Bernardo Sepúlveda ", from 2001 to 2012. Subjects were identified through the records of surgical procedures Neurosurgery Service, in order to locate their clinical and imaging records.

Results: 103 cases with the diagnosis of pituitary adenoma secreting growth hormone were identified; 65 women and 38 men, with a ratio 1.7:1; with an average age of 42.09 years. The main clinical manifestations were Increased shoe size and ring size in 103/103 cases, big lips, nose and macroglossia in 90/103, prognathism in 89/103, arthralgia in 75/103, arthropathy in 62/103; Less common were headache in 43/103 visual disturbances in 35/103, and the presence of hypertension and diabetes mellitus in 23/103 and 21/103 respectively. They were classified as macroadenomas secreting growth hormone 72/103 cases. There were no preoperative hormonal deficit in 79/103 and postoperative 59/103 patients; hypothyroidism by 21/103, hipocortisolismo at 1/103 and two 8/103. The surgical approach was trasesfenoidal in 99/103 patients and transcranial 4/103. There was hormonal 37/ 103 referral cases.

Conclusions: Surgical resection of pituitary adenomas secreting growth hormone is the first line of treatment in our series. The transsphenoidal approach is the most used in our service. Number of cases increased with postoperative hormonal deficit. Biochemical remission or postoperative hormonal cure was achieved in 35.9% of patients. Therefore despite the increase in the postoperative hormonal deficit, the benefit of biochemical remission and / or improvement in disease control, justifies continuing with surgical treatment as first-line therapy.

INTRODUCCION.

La acromegalia (junto con gigantismo) es una enfermedad sistémica que resulta de un adenoma hipofisiario secretor de hormona del crecimiento en más del 95% y rara vez a partir de un tumor ectópico (páncreas o tumor carcinoide) que produce hormona liberadora de somatotropina (1, 2, 3). Los adenomas hipofisarios representan aproximadamente 15 % de todos los tumores intracraneales. La incidencia de la acromegalia es de aproximadamente 5 casos por millón por año y la prevalencia es de 60 casos por millón (4). La incidencia de esta patología es igual tanto en varones como en mujeres y puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente entre la cuarta y la quinta década de la vida (5). Cuando aparece en la pubertad, el cuadro se denomina *gigantismo* y sólo corresponde a menos del 5% de los acromegálicos. También puede formar parte del síndrome neoplasia endocrina múltiple (NEM 1). La prevalencia de los pacientes con acromegalia en NEM 1 fue del 5.9% (6). Alrededor del 25% de los adenomas secretores de GH también secretan prolactina. Estos incluyen adenomas dimórficos con células secretoras de GH y prolactina (7).

Las manifestaciones clínicas de cada paciente dependen de los niveles de hormona del crecimiento (GH) y del factor estimulante de crecimiento de la insulina tipo I (IGF-I), la edad, el tamaño del tumor y el retardo en el diagnóstico (7). El crecimiento de un adenoma hipofisiario puede comprimir estructuras locales y causar sintomatología neurológica y alteraciones visuales (déficit campimétrico) así mismo como cefalea. Existen cambios faciales que incluyen grandes labios y nariz, hueso frontal con crestas prominentes y crecimiento excesivo de la mandíbula con prognatismo maxilar además de separación de los dientes. El crecimiento se produce en las partes acrales, con un aumento en la talla del zapato y el tamaño del anillo (1, 8, 9).

Las manifestaciones clínicas en la piel incluyen: la hiperhidrosis, piel grasa, y olor desagradable. La acantosis nigricans aparece en la piel de las axilas y la parte posterior del cuello en pacientes con acromegalia grave. Estas manifestaciones responden bien a la disminución del nivel de GH; aunque algunos cambios pueden ser irreversibles (10).

Al momento del diagnóstico la acromegalia afecta las articulaciones en el 70 % de los individuos y es responsable de las más frecuentes y graves causas de morbilidad y discapacidad en estos pacientes. El dolor articular es una de las quejas más comunes, Aproximadamente el 50 % de los pacientes tienen artropatía axial que afecta principalmente la zona lumbar seguido de la cervical. El síndrome del túnel del carpo se produce en aproximadamente el 30 % al 50 % de los pacientes con acromegalia y con frecuencia es bilateral (11). Aunque la acromegalia se incluye a menudo en las listas de endocrinopatías asociado con la osteoporosis, debido a la mayor recambio óseo , algunos investigadores han informado normal o incluso aumento de la masa ósea en este trastorno (7) .

Las manifestaciones cardiovasculares ocurren en el 60 % de los pacientes. La hipertensión y enfermedades del corazón son determinantes negativos en la esperanza de vida en estos pacientes, por lo tanto su control es relevante en la disminución de la tasa de mortalidad. La afección cardíaca se llama cardiomiopatía acromegálica, que se caracteriza inicialmente por hipertrofia cardíaca seguido por la disfunción diastólica y en última instancia insuficiencia de la función sistólica (12, 13). La presencia de arritmias (fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y arritmias ventriculares) también es más común, especialmente durante el ejercicio (12, 14).

En el aparato respiratorio se altera la estructura de las vías respiratorias y perjudica su función. Por lo que desarrollan una serie de enfermedades respiratorias, como consecuencia de los cambios anatómicos que afecta a los huesos craneofaciales, tejidos blandos, mucosa respiratorio y la actividad de los músculos respiratorios, resultando en dos principales disfunciones respiratorias, que son la apnea del sueño y la insuficiencia

respiratoria. El primero un fenómeno de la cesación intermitente o reducción del flujo de aire a los pulmones durante el sueño que es una causa común de los ronquidos y la somnolencia durante el día en la acromegalia. La insuficiencia respiratoria se origina por múltiples alteraciones que implican el hueso, el músculo y la elasticidad pulmonar. La obstrucción de las vías respiratorias superiores es el resultado de macroglosia, prognatismo, labios gruesos y la hipertrofia de la mucosa de la laringe y puede complicar la intubación traqueal durante la anestesia. La hipoventilación e hipoxemia también pueden surgir del centro de depresión respiratoria (8, 15).

La hiperprolactinemia con o sin galactorrea se desarrolla en aproximadamente el 30 % de los pacientes debido a la compresión del tallo pituitario o secreción de un tumor mixto de GH y prolactina (PRL). El hipopituitarismo, por la compresión de masa del tejido pituitario normal, se produce en aproximadamente el 40 % de los pacientes (amenorrea, impotencia, hipocortisolismo, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo). La hipercalcemia en la acromegalia se presenta en hasta 8 % de los pacientes, generalmente es secundaria al hiperparatiroidismo coexistente. Los informes indican que la hipercalciuria y nefrolitiasis puede ocurrir en 6-77 % de los pacientes con acromegalia. Los mecanismos propuestos de hipercalciuria incluyen hiperplasia paratiroidea, la acidosis tubular renal, el aumento de la absorción de calcio y la sobreproducción de vitamina D (7).

Las manifestaciones gastrointestinales son el carcinoma de colon y los pólipos adenomatosos. Además en un reciente estudio, la enfermedad diverticular de colon se encontró presente sobre todo en pacientes jóvenes (16).

La acromegalia es una enfermedad insidiosa, que a menudo se diagnostica tarde (entre 4 y más de 10 años después del inicio). El aumento de la morbilidad y mortalidad asociada con acromegalia es el resultado de la hipersecreción de GH e IGF-I y el efecto de masa directa del tumor hipofisario. El diagnóstico de la acromegalia requiere la medición bioquímica de las hormonas que se encuentran normalmente elevadas (GH e IGF -1) y

demostrar que la hipersecreción es autónoma es decir no regulada por los ejes de retroalimentación fisiológicos. (2, 17, 18).

La secreción de GH se ve influida por la edad, estado nutricional, el ejercicio y el estrés, además de tener amplios rangos de variabilidad normal a lo largo del día, que van desde valores casi indetectables hasta valores tan altos como los vistos en pacientes con acromegalia. Lo que hace que la medición bioquímica de la GH sérica sea un mal método inicial de abordaje en pacientes con acromegalia (19, 20, 21). El IGF-1 es la mejor prueba para la tamización diagnóstica de acromegalia y gigantismo, debido a su vida media prolongada y por presentar una alta sensibilidad. Sin embargo presenta variaciones séricas según la edad (disminución de aproximadamente un 14 % por década durante la vida adulta), el género, factores genéticos y las concentraciones de algunas hormonas como la GH, el cortisol, la T4, la prolactina y los esteroides sexuales. En personas normales se ha encontrado que el 2.5% de la población normal puede tener una concentración sérica del IGF-1 aumentada, por lo que se necesita una prueba confirmatoria para el diagnóstico de acromegalia (20, 22). La prueba de tolerancia a la glucosa oral con medición de GH. El cual consta de la administración de 75 g de glucosa con las mediciones de GH en varios puntos de tiempo de hasta 120 minutos es la prueba de mayor especificidad para la confirmación del diagnóstico del exceso de secreción de GH (23).

Los rangos de referencia para describir la normalidad del eje somatotrópico y los criterios bioquímicos de la "cura " de la acromegalia son áreas de gran debate (24, 25). El actual consenso internacional para el diagnóstico de acromegalia recomienda un nadir de GH igual o mayor de 0,4 ng/ml después de una prueba de tolerancia a la glucosa, en conjunción con sospecha clínica y los niveles altos de IGF-I (26). El diagnóstico es a veces complicado por las variaciones fisiológicas de la GH y la falta de uniformidad de los métodos para la determinación de GH.

La imagen de resonancia magnética (IRM) con la administración de contraste es la mejor técnica de imagen para determinar si la fuente de exceso de hormona del crecimiento se debe a causa pituitaria. Esta técnica hace que sea posible visualizar y localizar los adenomas mayores que 2 mm de diámetro. En el momento del diagnóstico más de 75 % muestran un macroadenoma (>10 mm de diámetro). Mediante la IRM de encéfalo se puede definir la separación entre el adenoma, el tejido hipofisario normal y la invasión macroscópica de los tejidos circundantes (senos cavernosos y quiasma óptico), pero no permite definir la microinvación de los adenomas (27). Adicionalmente, valora el hipotálamo en la cual se puede encontrar la causa de menos del 1% en los casos de acromegalia (28). La imagen por tomografía computada (TAC) de cráneo es un método de imagen previo al uso de resonancia magnética de cráneo, que debe ser reservado en dos situaciones; incapacidad para la realización de una resonancia magnética de encéfalo en pacientes con marcapasos y con prótesis metálicas, y para planear el abordaje quirúrgico y delimitar adecuadamente la estructura ósea de la región especialmente en los pacientes acromegálicos por la hipertrofia que presentan (27).

En casos raros que presenten una imagen de resonancia magnética sin evidencia de lesión hipofisaria y estudios de IRM y TAC toracoabdominal, una exploración hipofisaria transesfenoidal es una opción razonable con resultados en la mejoría clínica y cura bioquímica en las manos de cirujano experimentado (8,29).

La cirugía transesfenoidal es el tratamiento primario preferido para microadenomas y macroadenomas que segregan GH (9, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36). En los últimos años hace este sea el abordaje más utilizado con mayor frecuencia en las lesiones sellares incluso en aquellas de gran tamaño, así como su menor índice de morbimortalidad en comparación con la cirugía transcraneal (36). En la última década las mejoras en las técnicas de imagen, un mejor manejo anestésico, equipos sofisticados, microscopios quirúrgicos sumados a la experiencia de neurocirujanos activos que realizan operaciones transesfenoidal

frecuentemente (por lo menos 50 procedimientos al año) han mejorado los resultados, aunque la criterios para la remisión bioquímica se han vuelto más estrictas (30, 31). Esta modalidad de tratamiento conduce al control de la enfermedad en 50 % de los pacientes (30, 36).

El abordaje transesfenoidal clásico popularizado por Hardy es el sublabial (37, 38). Realizando una incisión sublabial que expone los pisos de ambas mucosas así como la parte media del tabique nasal. Otro abordaje utilizado es el transeptal (39) realizando la incisión a lo largo de la unión de la piel y el comienzo de la mucosa septal de una fosa nasal; en ambos abordajes se realiza un túnel en la submucosa para abordar y localizar el rostro del esfenoides. Otro abordaje más reciente es el endonasal directo en el cual se avanza hacia la profundidad de las fosas nasales hasta alcanzar el rostro del esfenoides, En este punto, la mucosa se abre con la coagulación bipolar (40) La otra variante más reciente utilizada es el abordaje endonasal endoscópico (32, 41, 42) .

En cualquiera de los distintos abordajes quirúrgicos la finalidad consiste el localizar el rostro del esfenoides, la diferencia entre ellos es; en el enfoque endonasal directo una menor convalecencia en comparación con el abordaje transeptal y aun mayor con el abordaje sublabial, sin embargo este abordaje se ve limitado por la anchura de la fosas nasales que en ocasiones no permite una visualización tan amplia como en el enfoque sublabial (40).

Luego se retirara el rostro del esfenoides y con ello la mucosa del seno esfenoidal que impide la formación postoperatoria de un mucocele del seno esfenoidal (43) en cada paciente se trata de visualizar adecuadamente el clivus, el planum esfenoidal y ambas promiencias carótidas, evitando una fractura del esfenoides que pueda involucrar superior y lateral a los canales del nervio óptico (44), o una fractura inferior y lateral que puede resultar en una lesión de la arteria carótida (45).

En cualquier de las distintas variedades de abordajes quirúrgicos la finalidad por vía transesfenoidal es localizar la silla turca, abrirla y posteriormente acceder por la parte

inferior del tumor para realizar la resección de la lesión con lo que se logra el control bioquímico y descomprimir las estructuras adyacentes (40).

La ruta trascraneal en general tiene mayor incidencia de complicaciones, sin embargo en manos expertas es posible realizar resecciones tumorales más radicales que con la ruta transesfenoidal y preservar las estructuras neurovasculares adyacentes. La principal ventaja de la craneotomía es que permite al cirujano una visión completa del efecto del tumor en las estructuras intracraneales especialmente el sistema visual y los nervios oculomotores, lo que proporciona un mayor control. Por otro lado la principal desventaja de esta ruta es una limitada exposición y por lo tanto una limitada resección del componente intraselar en especial cuando se trata de un quiasma prefijado. A lo largo de los años, muchas variedades de craneotomías se ha diseñado para la resección de tumores sin existir criterios absolutos para elegir una con respecto de la otra, sino más bien basados en la preferencia y experiencia del cirujano. En general se indica realizar un abordaje trascraneal para aquellos tumores gigantes, cuando existe invasión al piso medio, posterior o seno cavernoso así como una consistencia fibrosa debido al tejido conectivo dentro del tumor (46).

Cuando se ha decidido resecar el tumor mediante una craneotomía, es importante considerar que existen varios abordajes, cuya selección dependerá de las siguientes consideraciones: a) elegir la ruta más corta desde la piel hasta la lesión, tratando de evitar el atravesar estructuras vitales, b) usar las “avenidas quirúrgicas” preexistentes o potenciales, como lo son las cisternas basales, las cisuras cerebrales o los cambios generados por el crecimiento del tumor, c) minimizar la retracción cerebral, d) trazar la incisión en la piel preservando los pedículos neurovasculares y considerando, en su caso, incisiones previas, e) respetar la cosmética, f) lograr un control oportuno de las arterias nutricias de la lesión para así minimizar la hemorragia, g) seleccionar la vía que permita

una reconstrucción funcional del área quirúrgica, h) considerar la posibilidad de cirugías futuras (46).

El abordaje pterional ha sido popularizado por Yasargil (47) y es probablemente el más versátil y más utilizado, no sólo para la resección de estas lesiones sino en la neurocirugía (48). El nombre de este abordaje proviene del término anatómico pterión que es una pequeña área circular donde confluyen los huesos frontal, parietal, ala mayor del esfenoides y la escama del temporal. Es ideal cuando el tumor presenta un crecimiento lateral a la fosa media y seno cavernoso (49). El abordaje frontal interhemisférico fue diseñado originalmente para el clipaje de aneurismas de la arteria comunicante anterior (50), sin embargo, permite una excelente exposición de la región selar, en especial cuando la lesión crece hacia el piso anterior; además facilita un control temprano del sistema visual y carotideo en forma bilateral, así como preservación olfatoria. El abordaje subfrontal permite una exposición similar al interhemisférico, pero con la desventaja de una excesiva manipulación y, en ocasiones lesión del nervio olfatorio. El orbitocigomático, que consiste en agregar una osteotomía del arco cigomático y las paredes orbitarias a un abordaje pterional, se encuentra especialmente indicado en tumores con invasión a los senos paranasales, órbita, seno cavernoso y región petroclival (51). El subfrontal extendido, que consiste en agregar una osteotomía orbitaria bilateral a un abordaje subfrontal, accediendo al tumor por una vía interóptica, se encuentra indicado para lesiones con invasión al seno esfenoidal, etmoidal, órbitas y los dos tercios inferiores del clivus hasta la superficie anterior de la segunda vértebra cervical (52). Finalmente, el abordaje transcalloso anterior, el cual se realiza seccionando el tercio anterior del cuerpo calloso, mediante una vía interfrontal, se indica en tumores que invaden el tercer ventrículo (53).

Algunos pacientes, sin embargo, podrían negarse a la cirugía o podría ser pobre candidatos para este procedimiento. Además, hay un gran número de pacientes en los que la cirugía no es curativa y requieren un tratamiento adicional. Opciones disponibles en estos casos

en la radioterapia sin embargo se necesitan años para mostrar los beneficios en el control de la secreción de GH, además de posibles daños a las vías visuales secundarios a la radioterapia (54, 55, 56, 57). Por lo tanto los pacientes que reciben radioterapia requieren tratamientos adicionales para controlar la secreción de GH hasta que los efectos de la radiación sean evidentes. Sin embargo con la disponibilidad de agentes más nuevos y más eficaces, el enfoque en la terapia médica se ha intensificado hasta el punto que algunos investigadores y los médicos abogan por que es el tratamiento primario en la mayoría de los pacientes (58, 59).

Una de las opciones de tratamiento de acromegalia es la terapia médica como medida inicial previa a manejo quirúrgico así como en casos de falta en el control hormonal posterior al mismo, incluso en aquellos pacientes los cuales no aceptan realizar cirugía o radioterapia como opción de tratamiento. Los análogos de somatostatina presentado por primera vez en la década de 1980, han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de la acromegalia (58), han demostrado ser más eficaces que los agonistas de la dopamina en el control de la enfermedad. La octreotida y la lanreotida son octapéptidos cíclicos que inhiben la secreción hipofisaria de GH al unirse y activar especialmente a los subtipos 2 y 5 de los receptores de la somatostatina. Los agonistas dopaminérgicos han sido utilizados para suprimir la secreción de GH en la acromegalia. En adultos sanos los agonistas de la dopamina aumentan la secreción de GH, pero en pacientes con acromegalia, paradójicamente, disminuyen las concentraciones de GH. Con el uso de bromocriptina se suprime la secreción de GH en menos del 20% de los pacientes, mientras que con cabergolina se reducen los niveles de IGF-1 en el 30-45% de los casos. El efecto de estas drogas es dependiente de las concentraciones iniciales de IGF-1 y podría ser más importante en tumores co-secretores de prolactina (58, 62).

Los antagonistas del receptor de GH son una nueva alternativa de tratamiento médico para los pacientes acromegálicos, logrando la normalización de los niveles circulantes de IGF-1 en más del 90% de ellos. El pegvisomant fue desarrollado para competir con la GH por la unión específica al receptor, evitando de esta manera su dimerización y la transmisión de señales, resultando en una síntesis disminuida de IGF-1 (58, 62).

Se ha sugerido que la tasa de mortalidad en pacientes con acromegalia se correlaciona con el grado de control de la GH. La mortalidad se relaciona con Niveles de GH basales de más de 2 a 2.5 ng/ml y menos claramente con elevaciones de IGF-I (20). De acuerdo con los criterios de consenso en el 2010 la cura bioquímica de acromegalia se logra cuando valores circulantes de IGF -I se encuentran en rangos normales (ajustados por el sexo y la edad) y hormona del crecimiento después de carga oral de glucosa menor de 0.4 ng/ml o determinación al azar GH es < 1 ng /ml (26).

Posterior al tratamiento quirúrgico puede existir hipopituitarismo (cuando se ve afectados dos ejes hormonales) y panhipopituitarismo (cuando existe afección de más de dos ejes hormonales) con la consiguiente sustitución hormonal de por vida (7).

La reintervención quirúrgica es la modalidad de tratamiento de elección para muchos pacientes los cuales presenten lesiones residuales o recidivantes con falla en el control bioquímico de la enfermedad y sobre todo en aquellas personas que presenten deterioro de la visión y sean secundarias a la compresión del quiasma (60). Sin embargo la reintervención ofrece mayor dificultad para el cirujano debido a que las relaciones anatómicas se encuentran distorsionadas por procesos cicatrizales de la cirugía anterior, también en ocasiones cambia la consistencia del tumor (60, 61).

El pronóstico de la acromegalia ha mejorado en los últimos años, y adecuada control de la enfermedad hormonal se consigue en la mayoría de los casos, lo que permite esperanza de vida similar a la de la población general (26).

MATERIAL Y METODOS

Previa autorización del Comité Local de investigación y de acuerdo con el instructivo del Instituto Mexicano del seguro social, las normas nacionales de la Ley General de Salud en materia de investigación y normas internacionales de Helsinki y Nuremberg, se realizó un estudio tipo serie de casos, descriptiva, transversal, observacional y retrolectivo.

El universo de estudio se compuso por sujetos adultos con diagnóstico de adenomas de hipófisis secretores de hormona del crecimiento, atendidos en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, entre los años 2001 al 2012. La investigación se realizó con los expedientes clínicos de dichos sujetos.

Las variables descriptoras estudiadas, además de las demográficas, fueron: las principales manifestaciones clínicas, los valores de laboratorio para hormona del crecimiento basal, de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I, así como valores de hormonal del crecimiento posterior a carga de glucosa, el tamaño del adenoma, la presencia de hipo y panhipopituitarismo previo al procedimiento quirúrgico, el tipo de procedimiento realizado, el abordaje quirúrgico, si existió reintervención quirúrgica, la presencia de cura hormonal, así como hipo y panhipopituitarismo posterior al procedimiento quirúrgico, finalmente la aplicación de radioterapia para el control de dichos pacientes, los cuales se recabaron en el instrumento de recolección de datos.

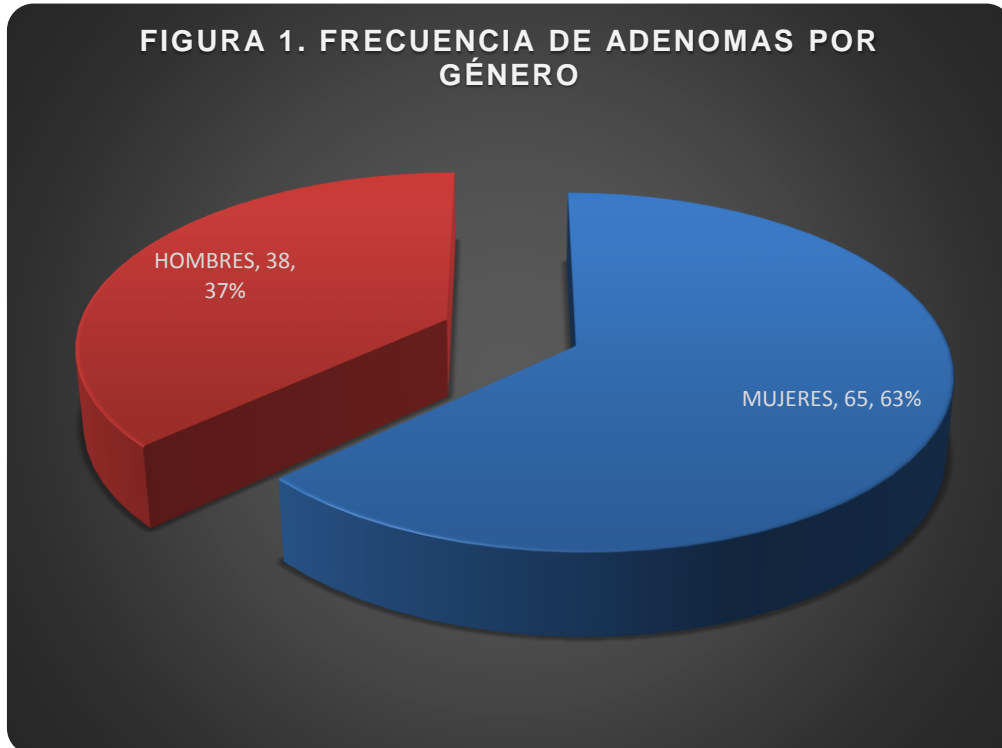
Los criterios de inclusión fueron: Sujetos derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, con diagnóstico de adenomas de hipófisis secretores de hormonal del crecimiento de edad igual o mayor a 18 años al momento del diagnóstico y con expediente clínico disponible. Los criterios de no inclusión fueron: sujetos atendidos antes del año 2001, cirugía realizada fuera del Hospital de Especialidades y expediente clínico depurado. El criterio de eliminación fue la ausencia de información en 80% o más de las variables del instrumento de recolección.

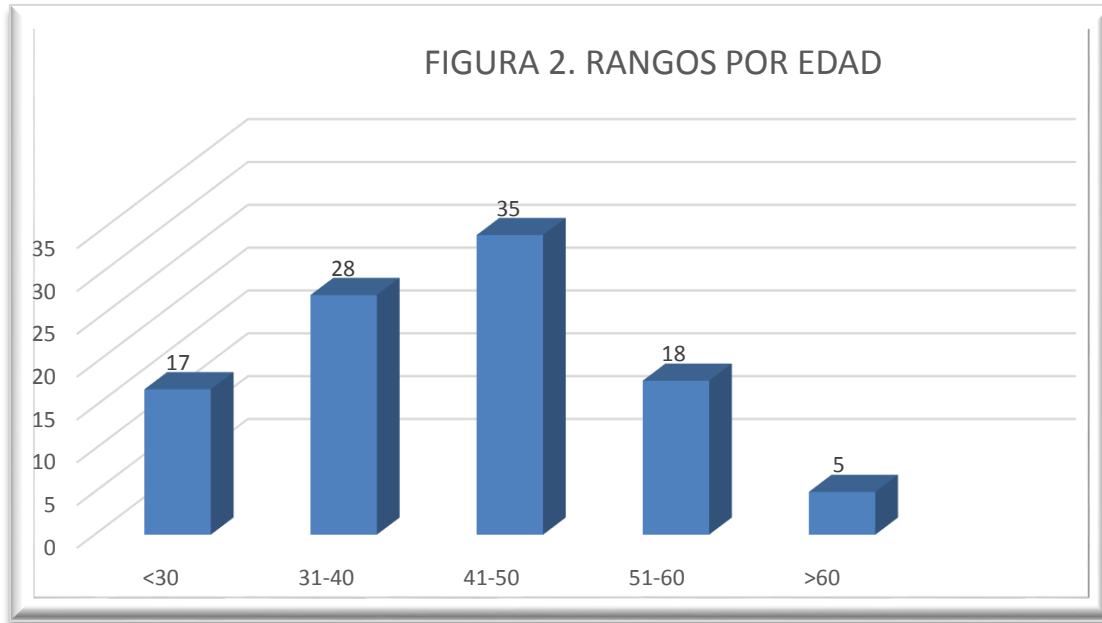
El análisis descriptivo se realizó de la información recolectada. Para las variables categóricas, se calcularon frecuencias absolutas y relativas y en el caso de las variables numéricas se verificó la presencia de distribución normal mediante la prueba Shapiro-Wilk, y se expresó mediante medidas de tendencia central y de dispersión (promedio y desviación estándar para variables distribuidas normalmente; y mediana y rango intercuartilar, para variables no normales).

RESULTADOS

Características generales en los sujetos de estudio.

Se estudiaron a 103 pacientes. La atención en el Hospital de Especialidades se realizó entre enero de 2001 y diciembre de 2012. Se encontraron (65/103) mujeres (figura 1) y el promedio de edad fue de 42.09 ± 10.7 años al momento de realizar el primer procedimiento quirúrgico; en la figura 2 se presenta la distribución por grupos de edad.





Manifestaciones clínicas de los pacientes con acromegalia.

Se identificaron las 30 principales manifestaciones clínicas en los 103 pacientes atendidos:

Las cuales se muestran en el cuadro número 1.

MANIFESTACIONES CLINICAS	PORCENTAJE	NO. DE PACIENTES
1.- Grandes labios y nariz	95.1%	98
2.- Prognatismo	86.4%	89
3.- Separación de los dientes	49.5%	51
4.- Macroglosia	95.1%	98
5.- Aumento en el zapato y el tamaño del anillo	100%	103
6.- Hiperhidrosis	10.6%	11
7.- Piel grasa	12.6%	13
8.- Olor desagradable	13.5%	14
9.- Acantosis nigricans	18.4%	19
10.- Artralgia	72.8%	75
11.- Artropatía	60.1%	62
12.- Síndrome del túnel del carpo	1.9%	2
13.- Hipertensión	22.3%	23

14.- Enfermedades del corazón (cardiomiopatía acromegálica, arritmias)	9.7%	10
15.- Apnea del sueño	8.7%	9
16.- Función respiratoria deteriorada	5.8%	6
17.- Galactorrea	20.3%	21
18.- Amenorrea	24.2%	25
19.- Impotencia	6.7%	7
20.- Hipotiroidismo secundaria	20.3%	21
21.- Hipocortisolismo	4.8%	5
22.- Hipercalcemia	4.8%	5
23.- Hipercalciuria	2.9%	3
24.- Nefrolitiasis	4.8%	5
25.- Carcinoma de colon	1.9%	2
26.- Pólipos adenomatosos	12.6%	13
27.- Enfermedad diverticular	14.5%	15
28.- Cefalea	41.7%	43
29.- Alteraciones visuales	33.9%	35
30.- Diabetes mellitus	20.3%	21

Tabla 1. Distribución de manifestaciones clínicas en pacientes con adenoma de hipófisis secretor de hormona de crecimiento.

Niveles hormonales.

Se estudiaron los niveles de hormona del crecimiento de los cuales se encontró un promedio de hormona del crecimiento basal de 32 ng/ml (cuadro 2), así como los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina en 693 µg/L (cuadro 3), finalmente el resultado más bajo obtenido de hormona del crecimiento posterior a la carga oral de glucosa fue de 19.3 ng/ml (cuadro 3).

Cuadro 2. Niveles séricos de hormona del crecimiento basal en ng/ml.	
Número de casos	103
Media	32.43
Mediana	20.00
Moda	40
Desviación estándar.	41.507

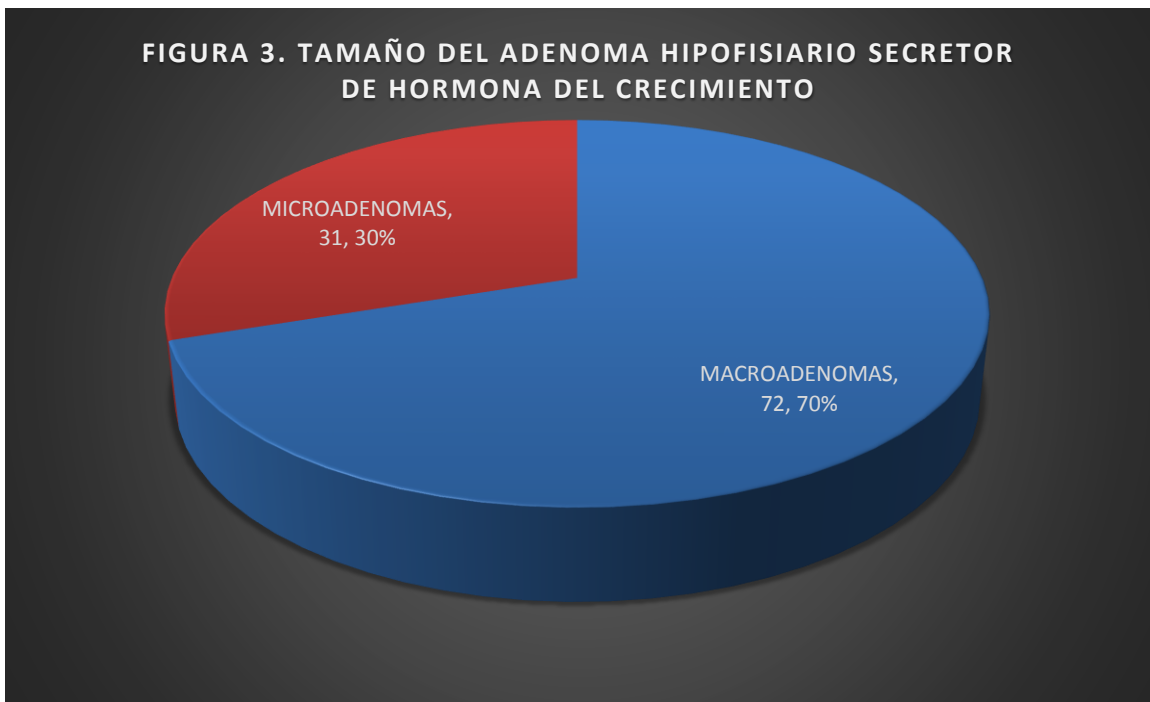
Cuadro 3. Niveles séricos de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 µg/L	
Número de casos	103
Media	693.94
Mediana	657.00
Moda	598
Desviación estándar.	236.629

Cuadro 3. Niveles séricos de hormona del crecimiento posterior a carga oral de glucosa en ng/ml.

Número de casos	103
Media	19.33
Mediana	11.20
Moda	12
Desviación estándar.	25.842

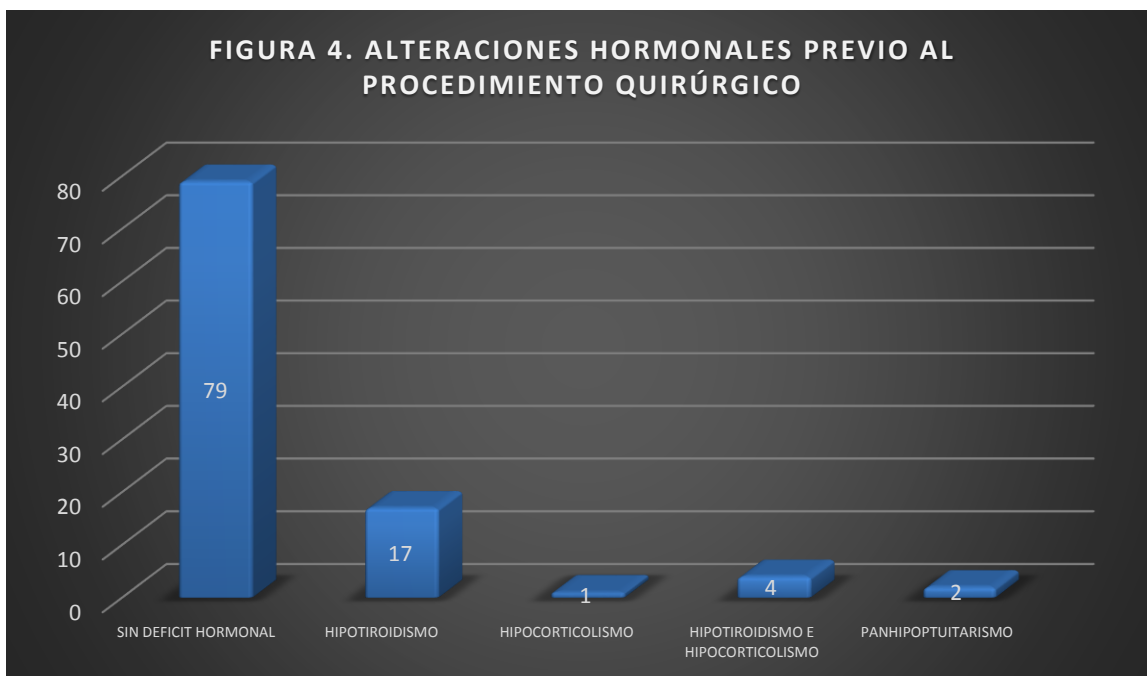
Tamaño del adenoma hipofisario.

De los 103 pacientes portadores de adenomas de hipófisis secretores de hormona del crecimiento; 72 pacientes fueron portadores de macroadenomas (47 mujeres y 25 hombres) y 31 pacientes portadores de microadenomas (18 mujeres y 13 hombres) Figura 3.



Alteraciones hormonales previas al procedimiento quirúrgico.

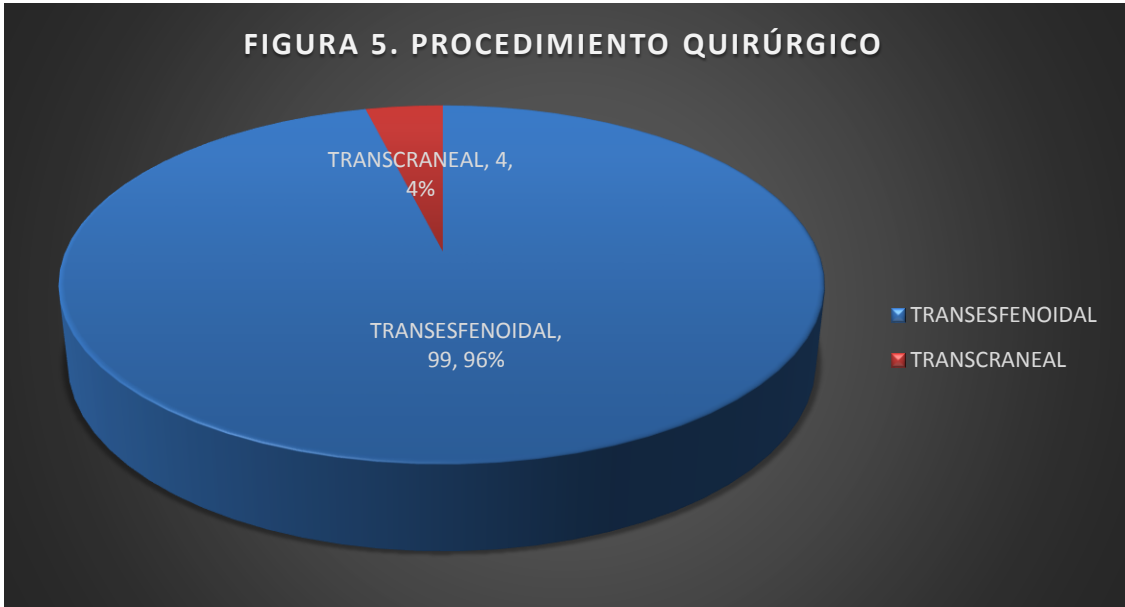
De los 103 pacientes portadores de adenomas de hipófisis secretores de hormona del crecimiento 79 pacientes no presentaron déficit hormonal. Entre los que presentaron déficit 17 fueron portadores de hipotiroidismo, 1 con hipocortisolismo y 4 con hipotiroidismo e hipercortisolismo; y 2 con panhipopituitarismo. (Figura 4).



Tipo de procedimiento quirúrgico.

De los 103 pacientes portadores de adenomas de hipófisis secretores de hormona del crecimiento se realizaron 99 cirugías transesfenoidales y 4 cirugías transcraneales (figura 5).

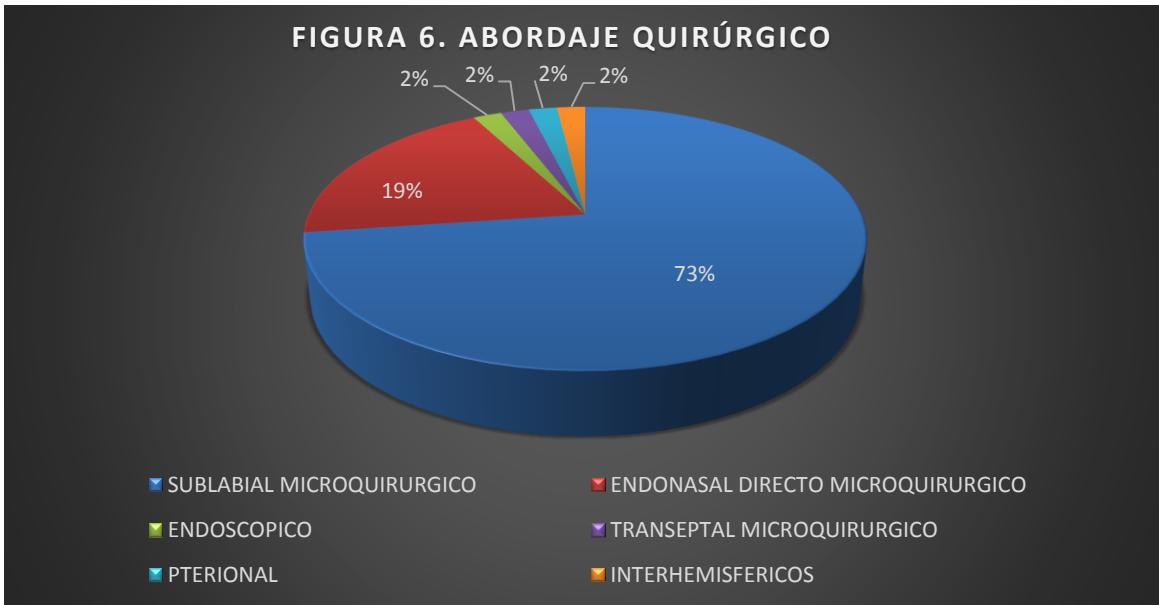
FIGURA 5. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO



Tipo de abordaje quirúrgico.

En orden de frecuencia se realizaron: 75 vía sublabial microquirúrgico; 20 endonasales directo microquirúrgico; 2 transeptal microquirúrgico; 2 abordajes endoscópicos; 2 abordajes pterionales y 2 abordajes interhemisfericos (figura 6).

FIGURA 6. ABORDAJE QUIRÚRGICO

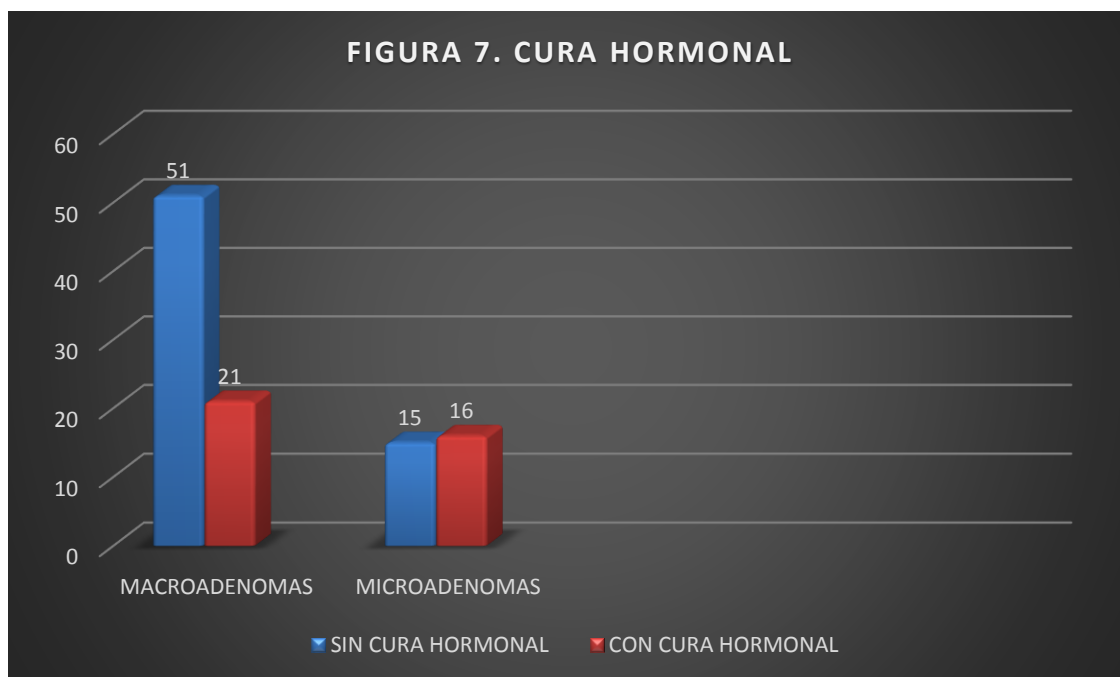


Reintervención Quirúrgica.

Debido a falla en el control hormonal se realizaron 30/103 reintervenciones quirúrgicas que representaron el 29.15%; y 4/103 pacientes se les practicó una tercera cirugía correspondiendo al 3.88%

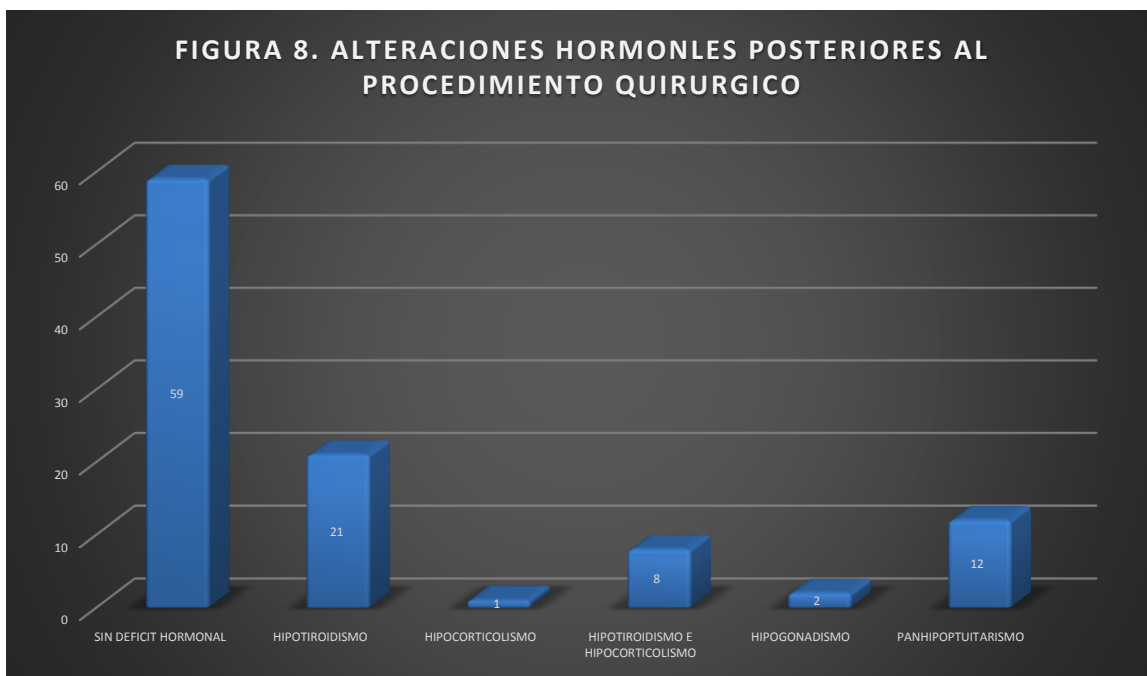
Cura Bioquímica.

De los 103 pacientes portadores de adenomas de hipófisis secretores de hormona del crecimiento en 37/103 (35.92%) se logró la cura hormonal posterior a un seguimiento mínimo de 2 años (entre 2 y 14 años), de los cuales 21/72 fueron macroadenomas (29%) y 16/31 microadenomas (51%) respectivamente (figura 7).



Alteraciones hormonales posteriores al procedimiento quirúrgico.

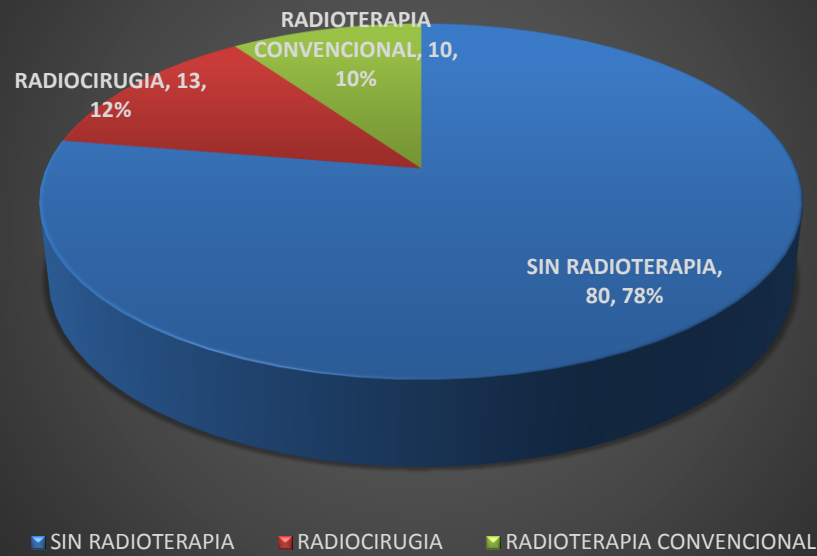
De los 103 pacientes portadores de adenomas de hipófisis secretores de hormona del crecimiento se encontraron 59 pacientes los cuales no presentaron déficit hormonal, 12 con la presencia de panhipopituitarismo, 21 portadores de hipotiroidismo, 2 con hipogonadismo, 1 con hipocortisolismo y 8 pacientes los cuales presentaron hipotiroidismo e hipercortisolismo (figura 8).



Radioterapia como tratamiento coadyuvante.

De los 103 pacientes portadores de adenomas de hipófisis secretores de hormona del crecimiento se encontró que 10 recibieron radioterapia convencional (holocraneal) y 13 pacientes a los cuales se les aplicó radiocirugía (figura 9).

FIGURA 9. RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE



DISCUSIÓN

A diferencia de otras series en las cuales no se muestra una predisposición por el género nosotros encontramos una mayor tendencia en el sexo femenino en 1.7:1 en comparación con el sexo masculino (5). La media de edad de 42.09 años concuerda con la mayoría de las series en donde se presenta generalmente entre la cuarta y quinta década de la vida (2, 3, 4, 5).

Las principales manifestaciones clínicas en orden de frecuencia que encontramos en esta serie fueron; el aumento de la talla del zapato y tamaño del anillo, grandes labios, nariz y macroglosia, prognatismo, artralgia, artropatía, cefalea, alteraciones visuales, hipertensión y diabetes mellitus, concuerdan con las manifestaciones clínicas reportadas por otras series (1, 2, 3, 7, 10, 11) a excepción de cardiomiopatía acromegálica, la cual se presentó solo en el 10/103 a diferencia de otras series que reportan hasta el 60% (12, 13, 14).

Los valores hormonales se encontraron incrementados para la medición de hormona del crecimiento basal, la determinación de hormona del crecimiento posterior a la carga oral de glucosa y la determinación de IGF-1 en el 100% de los casos como se reportan en otras series revisadas. (19, 20, 21, 22, 23).

Como lo reportado en la literatura mundial el 75% de los adenomas secretores de HC son mayores de 10mm (28), lo cual es similar a lo encontrado en esta serie (70% mayores de 10mm).

En el presente trabajo el hipotiroidismo se presentó en 16.5% de los casos mientras que el 76.6% de los pacientes no presento déficit hormonal previo al procedimiento quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico continúa siendo la primera línea de tratamiento (9, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36) como se demuestra en nuestra serie. El 96% de los procedimientos se realizó

por vía transesfenoidal y solo el 4% por vía transcraneal. Dentro de los principales abordajes el más utilizado fue el acceso sublabial con 73%, endonasal directo microquirúrgico en 19%, transeptal microquirúrgico en 2%, endoscópico en 2% al igual que en accesos interhemisféricos y finalmente 2% por vía pterional.

Posterior al tratamiento quirúrgico se encontraron sin déficit hormonal 57.2% de los pacientes estudiados y los principales déficit hormonales fueron hipotiroidismo en un 20.3%, hipocortisolismo en 0.9%, ambos en 7.7%, hipogonadismo en 1.9% y la presencia de panhipopituitarismo en 11.6%, con lo cual se corrobora el incremento de déficit hormonal posterior al procedimiento quirúrgico, sin embargo el beneficio de una remisión hormonal (35% en nuestra serie) y la mejoría en el control de la enfermedad justifica continuar realizando tratamiento quirúrgico como primera línea terapéutica.

CONCLUSIONES

- ω Las manifestaciones clínicas, y las alteraciones hormonales son similares a las reportadas por otras series.
- ω La resección quirúrgica de los adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento es la primera línea de tratamiento en nuestra serie
- ω El abordaje transesfenoidal vía sublabial es el más utilizado en nuestro servicio.
- ω Se incrementó número de casos con déficit hormonal posquirúrgico.
- ω La remisión bioquímica o cura hormonal posquirúrgica en lo que corresponde a microadenomas en 16/31 (51%) y macroadenomas en 21/72 (29%) se logró la tasa de curación total en el (37/103) 35.9% de los todos los pacientes'.
- ω Por lo anterior a pesar del incremento en el déficit hormonal posquirúrgico, el beneficio de una remisión bioquímica y/o la mejoría en el control de la enfermedad, justifica continuar realizando tratamiento quirúrgico como primera línea terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mary Lee Vance, M.D. Acromegaly: A fascinating pituitary disorder. *Neurosurg Focus* / Volume 29 / October 2010.
2. Ruiz Betanzos Rosa, Durán Pérez Edgar Gerardo, Arellano Montaña Sara Apolonia, Sánchez Pedraza Valentin, Moreno Loza Oscar, Mendoza Hernández Francisca del Carmen, Acromegalia. *Medicina Interna de México Volumen 25*, núm. 6, noviembre-diciembre 2009.
3. Antonios Mammis, M.D., Jean Anderson Eloy, M.D., and James K. Liu, M.D. Early descriptions of acromegaly and gigantism and their historical evolution as clinical entities. *Neurosurg Focus* 29 (4):E1, 2010.
4. I. M. Holdaway and C. Rajasoorya, "Epidemiology of acromegaly" *Pituitary*, vol. 2, no. 1, pp. 29–41, 1999.
5. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:481-512.
6. Randall RV. Acromegaly and gigantism. In: De Groot LJ, ed. *Endocrinology* (vol1). Philadelphia: WB Saunders, 1989:330-350.
7. Gloria Lugo, Lara Pena, and Fernando Cordido, Clinical Manifestations and Diagnosis of Acromegaly, *International Journal of Endocrinology* Volume 2012, Article ID 540398, 10 pages doi:10.1155/2012/540398.
8. Florian H. Ebner, M.D. Verena Kürschner, M.D. Klaus Dietz, Ph.D. Eva Bültmann, M.D. Thomas Nägele, M.D. and Juergen Honegger, M.D. Craniometric changes in patients with acromegaly from a surgical perspective. *Neurosurg Focus* 29 (4):E3, 2010.
9. S. Melmed, "Acromegaly," *New England Journal of Medicine*, vol. 355, no. 24, pp. 2558–2573, 2006.
10. A. Ben-Shlomo and S. Melmed, "Skin manifestations in acromegaly," *Clinics Dermatology*, vol. 24, no. 4, pp. 256–259, 2006.
11. Z. Killinger, J. Payer, I. Laz'urov'a et al., "Arthropathy in acromegaly," *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 36, no. 4, pp. 713–720, 2010.
12. Perel Cecilia, Echin Mónica. Acromegalia y enfermedad cardiovascular. *Insuficiencia cardiaca* vol. 6, N° 4, 2011.
13. A. Colao, P. Marzullo, C. Di Somma, and G. Lombardi, "Growth hormone and the heart," *Clinical Endocrinology*, vol. 54, no. 2, pp. 137–154, 2001.
14. G. Kehaly, K. V. Olshausen, S. Mohr-Kahaly et al., "Arrhythmia profile in acromegaly," *European Heart Journal*, vol. 13, no. 1, pp. 51–56, 1992.

15. E. De Menis, A. Giustina, A. Colao et al., "Assessment of the awareness and management of sleep apnea syndrome in acromegaly," *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 34, no. 1, pp. 60–64, 2011.
16. M. J. E. Wassenaar, M. Cazemier, N. R. Biermasz et al., "Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 95, no. 5, pp. 2073–2079, 2010.
17. Boero L, Mallea Gil M S, Manavela M, Stalldecker G, Danilowicz K, Guitelman M, Alfieri A, Ballarino M.C, Chervin A, García Basavilbaso N, Glerean M, Loto M.G, Nahmías J.A, Rogozinski A.S, Servidio M, Vitale N.M, Katz D, Fainstein Day P. Acromegalia: comparación de los niveles séricos de IGF-I por dos inmunoensayos y su correlación con la prueba de tolerancia oral a la glucosa. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. Vol. 47. Num. 4, 2010.
18. H. J. Schneider, R. P. Kosilek, M. Günther et al., "A novel approach to the detection of acromegaly: accuracy of diagnosis by automatic face classification," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 96, no. 7, pp. 2074–2080, 2011.
19. Stoffel-Wagner B, Springer W, Bidlingmaier F, Klingmüller D. A comparison of different methods for diagnosing acromegaly: *Clinical endocrinology* 1997; 46: 531-537.
20. Katznelson L, Atkinson JLD, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK: American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and treatment of Acromegaly-2011 update. *Endocr Pract*. 2011; 17: 1-44.
21. Iranmanesh A, Grisso B, Veldhuis JD. Low basal and persistent pulsatile growth hormone secretion are revealed in normal and hypopituitary men studied with a new ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 526-535.
22. Grottoli S, Gasco V, Ragazzoni F, Ghigo E. Hormonal diagnosis of GH hypersecretory states. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 27-35.
23. A. Giustina, A. Barkan, F. F. Casanueva et al., "Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 85, no. 2, pp. 526–529, 2000.
24. R. A. Cordero and A. L. Barkan, "Current diagnosis of acromegaly," *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, vol. 9, no. 1, pp. 13–19, 2008.
25. A. M. Arafat, M. Møhlig, M. O. Weickert et al., "Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 93, no. 4, pp. 1254–1262, 2008.
26. A. Giustina, P. Chanson, M. D. Bronstein et al., "A consensus on criteria for cure of acromegaly," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 95, no. 7, pp. 3141–3148, 2010.

27. Cozzi, Baldelli R, Colao AM, Lasio G, Zini M, Attanasio R, Aime position statement on clinical management of acromegaly. *J Endocrinol Invest* 2009,32:2-25.
28. Freda PU. Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly, *Growth Horm & IGF Research* 2003; 13: 171-184.
29. Cook DM. Et al. AACE Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly: *Endocrine Practice* 2004; 10: 213-225.
30. Ilan Shimon, MD, Zvi R. Cohen, MD, Zvi Ram, MD, Moshe Hadani, MD. Transsphenoidal Surgery for Acromegaly: Endocrinological Follow-up of 98 Patients. *Neurosurgery*, Vol. 48, No. 6, June 2001.
31. Gabriel Zada, M.D. Luigi M. Cavallo, M.D., Ph.D. Felice Esposito, M.D., Ph.D. Julio Cesar Fernandez-Jimenez, M.D. Anastasia Tasiou, M.D. Michelangelo De Angelis, M.D. Tullio Cafiero, M.D. Paolo Cappabianca, M.D. and Edward R. Laws Jr., M.D. Transsphenoidal surgery in patients with acromegaly: operative strategies for overcoming technically challenging anatomical variations. *Neurosurg Focus* 29 (4):E8, 2010.
32. Christoph P. Hofstetter, M.D. Benjamin J. Shin, B.S.,¹ Lynn Mubita, B.S., Clark Huang, M.D.,¹ Vijay K. Anand, M.D.,² John A. Boockvar, M.D.,¹ and Theodore H. Schwartz, M.D. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas. *Neurosurg Focus* 30 (4):E10, 2011.
33. Nicholas F. Marko, M.D. Emily LaSota, B.S. Amir H. Hamrahian, M.D. and Robert J. Weil, M.D. Comparative effectiveness review of treatment options for pituitary microadenomas in acromegaly. *J Neurosurg* 117:522–538, 2012.
34. Donald A. Ross, M.D. And Charles B. Wilson. M.D. Results of transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenoma in a series of 214 patients. *J Neurosurg* 68:854-867, 1988.
35. F. Gołkowski, M. Buziak-Bereza, A. Stefan´ ska et al., "A case of GH and TSH secreting pituitary macroadenoma," *Przegląd Lekarski*, vol. 63, no. 2, pp. 106–108, 2006.
36. Symon L, Jakubowski J, et al. Surgical treatment of giant pituitary adenomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979; 42: 973-82.
37. Hardy J: Transsphenoidal removal of pituitary adenomas. *Union Med Can* 91:933–945, 1962.
38. Richard F. Schmidt, B.A. Osamah J. Choudhry, M.D. Ramya Takkellapati, B.S. Jean Anderson Eloy, M.D. William T. Couldwell, M.D. Ph.D. And James K. Liu, M.D. Hermann Schloffer and the origin of transsphenoidal pituitary surgery. *Neurosurg Focus* 33 (2):E5, 2012.
39. Laws ER Jr: Transsphenoidal approach to lesions in and about the sella turcica, in Schmidek HH, Sweet WH (eds): *Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1988, vol 1, ed 2, pp 309–319.

40. Ivan Ciric, MD, Sami Rosenblatt, MD, Jin-Chen Zhao, MD, Transsphenoidal Microsurgery. *Neurosurgery* Volume 51 | Number 1 | July 2002.
41. Amir R. Dehdashti, M.D. Amir R. Dehdashti, M.D. Ian Witterick, M.D. Fred Gentili, M.D. expanded endoscopic endonasal approach for anterior cranial base and suprasellar lesions: Indications and limitations. *Neurosurgery* Volume 64 | Number 4 | April 2009.
42. Enrico de Divitiis, M.D. Luigi Maria Cavallo, M.D., Ph.D. Paolo Cappabianca, M.D. Felice Esposito, M.D. Extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach for the removal of suprasellar tumors: Part 2. *Neurosurgery* Volume 60 | Number 1 | January 2007.
43. Wilson CB: A decade of pituitary microsurgery: The Herbert Olivecrona Lecture. *J Neurosurg* 61:814–833, 1984.
44. Newmark H III, Kant N, Duerksen R, Pribram HW: Orbital floor fracture: An unusual complication of trans-septal trans-sphenoidal hypophysectomy. *Neurosurgery* 12:555–556, 1983
45. Lister JR, Sybert GW: Traumatic false aneurysm and carotid-cavernous fistula: A complication of sphenoidotomy. *Neurosurgery* 5:473–475, 1979.
46. Gerardo Guinto-Balanzar MD et Al. Macroadenomas de hipófisis. Un reto neuroquirúrgico. *Cirugia y Cirujanos* 2003; 71: 350-358.
47. Yasargil MG, Reichman MV, Kubik S. Preservation of the fronto- temporal branch of the facial nerve using the interfascial temporalis flap for pterional craniotomy: technical article. *J Neurosurg* 1987;67:463-6.
48. Wen HT, De Oliveira E, Tedeschi H, Andrade FC, Rhoton AL. The pterional approach: Surgical anatomy, operative technique, and rationale. *Operative techniques in Neurosurgery* 2001;4:60-72.
49. Guinto G, Abello J, Félix E, et al. Lesions confined to the sphenoid ridge. Differential diagnosis and surgical treatment. *Skull Base Surgery* 1997;7:115-121.
50. Suzuki J, Mizoi K, Yoshimoto T. Bifrontal interhemispheric approach to aneurysms of the anterior communicating artery. *J Neurosurg* 1986;64:183-90.
51. Sekhar LN, Schramm VL, Jones NF. Subtemporal-preauricular infratemporal fossa approach to large lateral and posterior cranial base neoplasms. *J Neurosurg* 1987;67:488-99.
52. Sekhar LN, Wright DC, Sen CN. Extended frontal approach to tumors and aneurysms of the cranial base. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. *Neurosurgery*. New York: McGraw Hill Co; Inc; 1996:1611-1621.
53. Apuzzo ML, Litofsky NS. Surgery in and around the anterior third ventricle. In: Apuzzo ML, editor. *Brain surgery. Complication avoidance and management*. New York: Churchill Livingstone; 1993:541-79.

54. Jay Jagannathan, M.D. Jason P. Sheehan, M.D., Ph.D. Nader Pouratian, M.D. Edward R. Laws, Jr., M.D. Ladislau Steiner, M.D., Ph.D. Mary L. Vance, M.D. Gamma knife radiosurgery for acromegaly: Outcomes after failed transsphenoidal surgery. *Neurosurgery* volume 62 | number 6 | june 2008.
55. Alex M. Landolt, M.D., Nicoletta Lomax, M.S., Stefan G. Scheib, PH.D., and Jürg Girard, M.D. Gamma Knife surgery after fractionated radiotherapy for acromegaly. *J Neurosurg (Suppl)* 105:31–36, 2006.
56. Nan Zhang, M.D., Li Pan, M.D., PH.D., En Min Wang, M.D., PH.D., Jia Zhong Dai, M.D., PH.D., Bin Jiang Wang, M.D., And Pei Wu Cai, M.D. Radiosurgery for growth hormone–producing pituitary adenomas. *J Neurosurg (Suppl 3)* 93:6–9, 2000.
57. Nathan C. Rowland, M.D. Ph.D. and Manish K. Aghi, M.D., Ph.D. Radiation treatment strategies for acromegaly. *Neurosurg Focus* 29 (4):E12, 2010.
58. Maria Fleseriu, M.D. Johnny B. Delashaw Jr. M.D.,¹ and David M. Cook, M.D. Acromegaly: a review of current medical therapy and new drugs on the horizon. *Neurosurg Focus* 29 (4):E15, 2010.
59. Sunil Manjila, M.D. Osmo nd C. Wu, B.A. Fahd R. Khan, M.D., M.S.E. Mehree n M. Khan, M.D. Baha M. Arafah, M.D. and Warre n R. Selman, M.D. Pharmacological management of acromegaly: a current perspective. *Neurosurg Focus* 29 (4):E14, 2010.
60. Ronald J. Benveniste, M.D., PH.D. Wesley A. King, M.D., JanE Walsh, R.N. N.P. Jacob S. Lee, M.D. Bradley N. Delman, M.D. And Kalmon D. Post, M.D. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. *J Neurosurg* 102:1004–1012, 2005.
61. Shozo Yamada, M.D, PhD. Noriaki Fukuhara, M.D. Kenichi Oyama, MD, PhD. Akira Takeshita, MD, PhD. Yasuharu Takeuchi, MD, PhD. Repeat Transsphenoidal Surgery for the Treatment of Remaining or Recurring Pituitary Tumors in Acromegaly. *Neurosurgery* Volume 67 | Number 4 | October 2010.
62. Marcos P. Manavela, Ariel Juri, Karina Danilowicz, Oscar D. Bruno. Enfoque terapeutico en 154 pacientes con acromegalia. *Medicina (Buenos Aires)* 2010; 70: 328-332.