



Artículo original

Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con acromegalía del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre»

Eugenia Campos-Barrera,* Teresa Tello-Mendoza,* Joaquín Joya-Galeana,* Alma Vergara-López,* María del Rocío Ortega-Gómez,* Miguel Ángel Guillén-González*

Resumen

Introducción: La prevalencia internacional de la acromegalía es de 40 a 60 casos por millón de habitantes. En México no existen cifras oficiales en cuanto a la frecuencia de esta enfermedad. **Objetivo:** Determinar las características demográficas, clínicas, bioquímicas, las comorbilidades y los resultados del tratamiento de los pacientes con acromegalía del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre». **Material y métodos:** Se evaluaron los expedientes de los pacientes que ingresaron al Servicio de Endocrinología entre 1983 y 2009. Se registraron las siguientes variables: edad, género, síntomas hormonales basales y postglucosa, tratamiento recibido y comorbilidades presentes. **Resultados:** Se presentan los resultados de 106 pacientes. La edad promedio al diagnóstico es de 43 ± 11 años. Se encontró un retraso diagnóstico con una mediana de 3 años. El 57% de los pacientes eran mujeres. El nivel sérico promedio de GH basal fue de 11 ng/mL (0.8 - 74 ng/mL) y de IGF-1 de 612 ± 272 ng/mL; el nadir de GH postglucosa fue de 8.5 ng/mL (0.8 - 60 ng/mL). El 24% de los pacientes logró criterio bioquímico de cura después de la primera cirugía (19% los microadenomas y 25% los macroadenomas). El 72% requirió tratamiento médico con análogos de somatostatina (AS), y el 43% se sometió a radioterapia (RT). La diabetes se registró en el 27%, la hipertensión arterial en el 52%, cardiopatía isquémica en el 4.7% y osteoporosis en el 4.7%. El riesgo relativo para desarrollar diabetes fue mayor en los pacientes con macroadenomas que en aquéllos con microadenomas (3.74, IC 95% 1.2 - 11.6, $p = 0.023$). **Conclusiones:** Las características de nuestros pacientes son semejantes a las reportadas en otras series; sin embargo, el éxito quirúrgico es considerablemente menor y más de dos terceras partes necesitan tratamientos adjuntos como AS y RT.

Palabras clave: Acromegalía, tumor productor de GH, prevalencia de acromegalía.

Abstract

Background: Acromegaly has a reported prevalence of 40 to 60 cases per million, yet no official figures have been reported in Mexico. **Objective:** To determine demographic, clinical and biochemical characteristics as well as comorbidities and surgical results in our patients with acromegaly.

Materials and methods: Medical files from patients with acromegaly attending our Clinic between 1983 and 2009 were reviewed. The information analyzed included age, gender, symptoms, hormonal levels, type of treatment, biochemical cure and comorbidities. **Results:** Mean age at diagnosis was 43 ± 11 years. Diagnosis was delayed by a median of 3 years. 57% of patients were female. Basal GH level was 11 ng/mL (0.8 - 74 ng/mL) and mean IGF-1 612 ± 272 ng/mL. Median post glucose GH was 8.5 ng/mL (0.8 - 60 ng/mL). 24% of patients achieved biochemical cure after surgery (19% in micro-and 25% in macroadenomas). 72% required medical treatment after surgery with somatostatin analogues (SA), while 43% received radiotherapy (RT). Diabetes was present in 27%, hypertension in 52%, coronary arterial disease in 4.7% and osteoporosis in 5.7%. The RR for the development of diabetes was greater among patients with macroadenoma than in those with microadenomas (3.74, 95% CI 1.2 - 11.6, $p = 0.023$). **Conclusions:** Clinical and biochemical characteristics of our patients are similar to those reported previously. Our surgical cure rate is considerably lower and a significant proportion requires adjunctive treatment with either SA or RT.

Key words: Acromegaly, GH-producing tumor, prevalence of acromegaly.

* Servicio de Endocrinología. Centro Médico Nacional «20 de Noviembre», ISSSTE.

Fecha de recepción: 05-Julio-2010

Fecha de aceptación: 05-Agosto-2010

Introducción

La acromegalía es una enfermedad crónica y multisistémica que afecta de manera importante la calidad de vida y que incide de manera directa en la esperanza de vida, pues aumenta la mortalidad por causas cardiovasculares y respiratorias. Las prevalencias reportadas en otros países son bajas, entre 40 a 60 por millón, con una incidencia de 3 a 4 nuevos casos por millón de habitantes al año.^{1,2} En México no contamos con cifras oficiales, pero es muy probable que exista un subdiagnóstico considerable.

El objetivo de este trabajo fue revisar los principales datos clínicos, bioquímicos y de imagen en los pacientes con acromegalía atendidos en el Centro Médico Nacional «20 de Noviembre» del ISSSTE y comparar nuestros resultados con los reportados en la literatura.

Material y métodos

Este es un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo, en el que se revisaron los expedientes de los pacientes con acromegalía registrados entre 1983 y 2009 en la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional «20 de Noviembre». Se eliminaron los expedientes que no contaron con los datos requeridos en el diseño del estudio.

Se registraron los siguientes datos: género, peso, estatura, índice de masa corporal, edad al diagnóstico, edad al inicio de los síntomas y retraso en el tiempo del diagnóstico. Se evaluaron, al inicio de la enfermedad, los síntomas: crecimiento acral, cambios faciales, hiperhidrosis, cefalea, edema, defectos en los campos visuales, parestesias, artralgias y disminución en la libido y/o impotencia.

Se registró la clasificación del tumor hipofisario por su tamaño en micro o macroadenoma y la extensión local de éste, el tipo de tratamiento empleado y el tipo de tinción por histopatología en los pacientes tratados quirúrgicamente. Las comorbilidades que se evaluaron fueron: alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica y apnea obstructiva del sueño.

También se registraron los siguientes datos de laboratorio: colesterol, triglicéridos, colesterol LDL y HDL, hormona de crecimiento (GH), IGF-1 y nadir de GH tras una carga de glucosa de 75 g y niveles de iodo urinaria, todos en el momento del diagnóstico. El diagnóstico bioquímico de acromegalía se estableció cuando el nadir de GH, tras una carga de 75 g de glucosa, fue mayor de 1 ng/mL más una IGF-1 elevada para edad y sexo.

Se evaluaron los criterios de curación de la acromegalía en la curva de supresión de GH con carga de glucosa, realizada después de los 3 primeros meses de efectuada la

cirugía. Se clasificaron los pacientes en curados o no curados, tomando dos puntos diferentes de corte, para definir el nadir de GH compatible con criterio de curación: 0.5 ng/mL y 1 ng/mL. Los valores de IGF-1 considerados como normales y que sirvieron de parámetro para definir la situación de los pacientes en el momento de la realización de este estudio fueron los reportados por el grupo del Dr. Mercado del CMN Siglo XXI.³

Se registraron las deficiencias hormonales hipofisarias postquirúrgicas y los valores del score T en la medición de la densidad mineral ósea realizada en cualquier momento en el período prequirúrgico de los pacientes. Se registraron los resultados del estudio polisomnográfico realizado a un subgrupo de 35 pacientes, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Métodos de laboratorio

La GH se midió utilizando LKGH1 Immulite 2000, con una sensibilidad de 0.05 ng/mL. El IGF-1 se midió utilizando LKGF-1 Immulite 2000, que es una prueba inmunométrica quimioluminiscente marcada enzimáticamente de fase sólida. El pretratamiento se lleva a cabo en el paso de dilución automática, con sensibilidad de 20 ng/mL. Las demás hormonas son procesadas por ensayos comerciales inmunométricos de quimioluminiscencia (Immulfite). Las determinaciones de glucosa fueron medidas utilizando el método de glucosa oxidasa.

Los estudios de polisomnografía se llevaron a cabo en un equipo de 16 canales Grass Instrument, modelo 15LT-PSGA, versión Gamma 4.1 o en Alice Sleepware de 32 canales versión 5 modelo 1018958, marca Respirationics, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17. Se calcularon frecuencias relativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las diversas variables. Las comparaciones entre variables numéricas continuas se analizaron mediante t de Student, si su distribución era normal, y con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann-Whitney) cuando la distribución no fue normal. Para examinar la asociación entre variables discretas se utilizó la prueba χ^2 o prueba exacta de Fisher, dependiendo de la distribución de las frecuencias.

Resultados

De un total de 110 expedientes revisados se excluyeron 4, por no contar con las variables completas.

Características demográficas: la población final analizada fue de 106 pacientes, 46 hombres (43%) y 60 mujeres (57%). La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 43 ± 11 años, con una edad promedio al inicio de los síntomas de 38 ± 11 años, lo que representa una mediana en el retraso del diagnóstico de 3 años, con rango de 0 a 40 años.

Cuadro clínico: El 18% de la población estudiada tenía índice de masa corporal normal, el 42% tenía sobrepeso y el 40% obesidad (*Cuadro I*). El signo más común que llevó al diagnóstico fue el crecimiento acral, referido por el 96.2% de los pacientes, seguido por acentuación de los rasgos faciales en el 92.5%. Otros signos y síntomas registrados, que se muestran en el *cuadro I*, fueron cefalea en 68%, hiperhidrosis 57%, artralgias 53%, edema 37%, parestesias

34%, compromiso de los campos visuales 23.6% y en la población masculina, impotencia en el 11.3%.

Comorbilidades: La más frecuente fue la hipertensión arterial, presente en el 52% de los pacientes, seguida por la diabetes mellitus en un 27.4% de la población y la intolerancia a la glucosa en un 9%. Solamente se diagnosticó cardiopatía isquémica clínica en el 4.7% de los pacientes. En el subgrupo de 35 pacientes a los que se les realizó polisomnografía la prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño fue del 94% (*Cuadro II*). El 30% de los pacientes presentó hipercolesterolemia en el momento del diagnóstico, 26% hipertrigliceridemia (mediana de 155 mg/dL, 50-1,242 mg/dL) y el promedio de LDL fue de 121 ± 46 mg/dL. El score T de la densidad mineral ósea de la población estudiada fue de -0.7 ± 1.3 y en cadera de -0.1 ± 1.2 .

Cuadro I. Características demográficas, clínicas y bioquímicas.

	Total n = 106	Microadenomas n = 23	Macroadenomas n = 83	p
Mujer/hombre	60/46			
Edad al diagnóstico (años)	43 ± 11	44 ± 11	43 ± 11	0.74 *
Edad al inicio de síntomas (años)	38 ± 11	39 ± 11	38 ± 11	0.50 *
Retraso en el diagnóstico (años)	3(0-40)	4(0-13)	3(0-40)	0.67 *
IMC (g/m ²)	30 ± 5	28 ± 5	30 ± 5	0.17 *
Signos y síntomas				
Crecimiento acral	96.2%	91%	98%	0.16 *
Acentuación de rasgos faciales	92.5%	96%	92%	0.51 *
Edema	37%	43%	35%	0.55 *
Hiperhidrosis	57%	56.5%	53%	0.7 *
Cefalea	68%	56.5%	71%	0.18 *
Campimétrico	23.6%	17%	25%	0.43 *
Parestesias	34%	43%	31%	0.27 *
Artralgias	53%	52%	53%	0.94 *
Impotencia	11.3%	8.7%	12%	0.64 *
Datos hormonales				
Hormona del crecimiento (ng/mL)	11(0.8-74)	5.9(1.2-70)	12.9(0.8-74)	0.06 **
Nadir de hormona del crecimiento (ng/mL)	8.5(0.8-60)	6.2(0.8-60)	9.9(0.8-59)	0.13 **
IGF1 basal (ng/mL)	612 ± 272	503 ± 276	665 ± 261	0.10 **
Prolactina (ng/dL)	16(3-150)	13(3-54)	18(3-150)	0.14 **
Lípidos				
Colesterol (mg/dL)	190 ± 44	187 ± 45	191 ± 44	0.72 *
LDL (mg/dL)	121 ± 46	137 ± 66	117 ± 38	0.19 *
Triglicéridos (mg/dL)	155 (50-1242)	141(57-440)	160(50-1242)	0.19 **
HDL (mg/dL)	40 (4-136)	39(14-74)	42(4-136)	0.12 **
Deficiencias hormonales hipofisiarias				
Hipogonadismo	33%	45.5%	30%	0.17
Hipotiroidismo	24%	23%	25%	0.87
Hipocortisolismo	24%	23%	24%	0.89

* En los valores expresados en media \pm desviación estándar se calculó significancia estadística, prueba de t Student según el tipo de varianza.

** En los valores expresados en mediana (mínimo y máximo), se calculó la significancia estadística con la prueba de U de Mann-Whitney.

Evaluación hormonal: La mediana de GH basal fue 11 ng/mL (0.8-74 ng/mL), con tendencia a mostrar una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de los macroadenomas al compararse con el de los microadenomas, como se observa en el cuadro I. El promedio IGF-1 basal fue de 612 ± 272 ng/mL. La mediana del nadir de GH postglucosa fue de 8.5 ng/mL (0.8 -60) (Cuadro I). El 29% de los pacientes presentó, de manera concomitante, hiperprolactinemia, sin diferencia estadísticamente significativa entre los microadenomas y los macroadenomas.

Tamaño del tumor: 22% de los pacientes (23) tenían un microadenoma y 78% (83 pacientes) un macroadenoma. El 4% de los microadenomas y el 67.5% de los macroadenomas presentaron invasión a senos cavernosos. De este último grupo, el 31% tuvo extensión supraselar (Cuadro III).

Tratamiento: El 90.5% de los pacientes fue sometido a tratamiento quirúrgico; de este grupo, el 27% requirió una segunda intervención. Tomando como criterio de curación un nadir de GH de 0.5 ng/mL, el 24% de los pacientes presentó curación con la cirugía, pero si consideramos como criterio de curación un nadir de 1 ng/mL, la curación se consiguió en el 44% de los pacientes. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a porcentaje de curación entre los microadenomas y los macroadenomas ($p = 0.5$) (Cuadro IV).

Cuando se subdividió a la población de acuerdo al tamaño del tumor, el 19% de los pacientes con microadenomas y el 25% de aquéllos con macroadenomas alcanzaron el criterio de curación de GH nadir postglucosa menor de 0.5 ng/mL; usando un criterio más laxo de GH nadir de menos de 1 ng/mL, el 62% de los microadenomas y el 40% de los macroadenomas se consideraron en remisión.

Cuadro II. Comorbilidades.				
	Total (n=106)	Microadenoma (n=23)	Macroadenoma (n=83)	p
Hipertensión arterial	52%	48%	54 %	0.62
Diabetes mellitus	27.4%	8.7%	32.5%	0.023
Cardiopatía isquémica	4.7%	8.7%	3.6%	0.31
SAOS*	94%	100%	92%	

SAOS = Síndrome de apnea obstructiva del sueño. * Subgrupo de 35 pacientes en quienes se realizó polisomnografía.

Cuadro III. Características del tumor.				
	Total (n=106)	Microadenoma (n=23)	Macroadenoma (n=83)	p
Invasión a seno cavernoso	54%	4%	67.5%	0.00
Extensión supraselar	25%	0%	31%	0.02
Cura por RMN	34%	61%	28%	0.007

Cuadro IV. Tipo de tratamiento.				
	Total (n=106)	Microadenoma (n=23)	Macroadenoma (n=83)	p
Tratamiento quirúrgico	90.5%	100%	72%	0.00
Octreotida prequirúrgico	25%	26.1%	25.3%	0.93
Octreotida postquirúrgico	72%	78%	78.5%	0.94
Radioterapia postquirúrgica	43%	22%	48%	0.03

Valores expresados en mediana (mínimo y máximo). Significancia estadística, prueba U de Mann-Whitney.

Los pacientes con microadenomas lograron una reducción postoperatoria significativa en el volumen tumoral más frecuentemente que aquéllos con macroadenomas con una razón de prevalencias 2.19, IC 95% (1.2 – 3.8, p = 0.007)

El 43% de los pacientes recibió radioterapia postquirúrgica y el 72% octreotida de acción prolongada en algún momento después de la cirugía. Los desenlaces de dichas intervenciones se encuentran en análisis.

Hipopituitarismo: El hipogonadismo fue la deficiencia hormonal más frecuente, con un 33% de los pacientes sometidos a cirugía sola o con radioterapia, seguido por el hipocortisolismo y el hipotiroidismo secundarios, cada uno presente en el 24% de los pacientes. No se encontró diferencia significativa entre el grupo de pacientes con microadenomas, con los del grupo de macroadenomas.

Discusión

Debido a que la acromegalía es una enfermedad relativamente rara, es importante que en hospitales de concentración como el nuestro se empiece a hacer un registro puntual de los pacientes con esta enfermedad. Basándonos en el número de pacientes registrados en la base de datos electrónica de nuestro hospital de 1983 a mayo del 2009, se determinó una población de 110 pacientes con acromegalía, lo que representa una prevalencia de 0.14% en nuestro centro médico. Como se reporta en otras series,^{2,3,6} esta enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres (57% vs. 43% respectivamente). La edad promedio al momento del diagnóstico en nuestros pacientes fue de 43.2 años, con una mediana en el retraso en el diagnóstico de 3 años. Nabarro, en 1987, reportó un retraso en el diagnóstico de 9.2 años; por el contrario, en series más recientes como la del Massachusetts General Hospital, el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 2.5 a 4.6 años, con un rango de 0 a 32 años, cifra semejante a la de nuestro estudio.^{4,5}

Al igual que en otros reportes, en el 96.2% de nuestros pacientes el crecimiento acral fue el signo que con más frecuencia condujo al reconocimiento de la enfermedad o a la búsqueda de la atención médica, a diferencia de lo reportado por Nachtingall y colaboradores que informan que esto sólo ocurrió en el 24% de sus pacientes.⁵ La acentuación de los rasgos faciales, con un 92.5% de los casos y la cefalea en el 68%, fueron los signos y síntomas más frecuentes, después del crecimiento acral, resultados muy semejantes a los encontrados por Mercado y sus colaboradores.³ La hiperhidrosis se presentó en un 57%, porcentaje mayor al reportado por Arya y cols.,⁶ pero no menor a la de Ezzat y cols.⁷ Las artralgias también se presentaron en un porcentaje alto (53%), resultado muy

semejante al de otros reportes.³ El promedio del índice de masa corporal de nuestros pacientes es similar a lo reportado por Ezzat y cols.⁷

Encontramos prevalencia alta de hipertensión arterial (52%), similar a la reportada por Ezzat,⁷ pero mayor a la de Mestron⁸ y Mercado.³ Se diagnosticó diabetes mellitus en el 27.4% de los pacientes, porcentaje menor al encontrado en España, por Mestron⁸ pero semejante a la cohorte más heterogénea con pacientes asiáticos, australianos, canadienses, europeos y sudamericanos de Ezzat.⁷

En nuestro estudio, la diabetes mellitus se presentó en el 32.5% de los pacientes con macroadenomas y solamente en el 8.7% de los microadenomas; esta diferencia es estadísticamente significativa, con una razón de prevalencias de 3.74 (IC95% 1.2-11.6 p = 0.023). Esta diferencia ha sido reportada en otras series y es atribuible, en parte, a los niveles más altos de GH e IGF-1 con los que suelen cursar los macroadenomas, cuando se comparan con los microadenomas; sin embargo, en nuestra serie no encontramos diferencia estadísticamente significativa en los niveles de GH ó IGF-1 entre los pacientes con micro y aquéllos con macroadenomas. También la diferencia podría deberse a un mayor tiempo de evolución de los macroadenomas, pero esta explicación tampoco puede sustentarse con los resultados de nuestro estudio. La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia estuvieron presentes en el 30 y el 26% de nuestros pacientes, cifra que concuerda con la serie de Mercado.³

Los valores basales de GH, de IGF-1 y el nadir de GH postcarga de glucosa son muy similares a los encontrados en la serie de 164 mexicanos del CMN Siglo XXI.³ Un 29% de los pacientes presentó hiperprolactinemia de manera concomitante, porcentaje mayor a lo reportado por Ezzat, pero muy parecido a lo reportado en pacientes mexicanos por Mercado y colaboradores.³

En el momento del corte para la realización del estudio, solamente el 24% de los pacientes había alcanzado criterios de curación por nadir de GH < 0.5 ng/mL, pero este porcentaje aumentó a 44 cuando se usó el punto de corte < 1 ng/mL. El 90% de los pacientes se sometió a cirugía y de éstos un 43% a radioterapia. Al subdividirlos por tamaño del tumor, solamente el 18% con microadenoma curó, porcentaje muy por debajo de lo reportado en otras series en donde se alcanzan porcentajes de curación mayores al 80%. La discrepancia en los resultados se puede deber, en parte, a la falta de uniformidad que existe en los criterios de curación en los diferentes centros de estudio. Sheaves y cols., en 1996, reportaron un 42% de curación, 61% para microadenomas y 23% para macroadenomas, en 100 pacientes acromegálicos tratados con cirugía transesfenoidal;⁹ se usó como criterio de curación un nivel de GH al

azar de < 2.5 ng/mL. Freda y cols, en un reporte de 115 pacientes tratados quirúrgicamente, reportaron un 61% de remisión empleando como criterio un IGF-1 normal y un nadir de GH ≤ 2 ng/mL.¹⁰ En la serie de 57 pacientes de Kreutzer y Mary Lee Vance, del 2001, alcanzaron criterio de curación postquirúrgica el 70.2%, 66.7% y 61.1%, con IGF-1 normal, GH aleatoria < 2.5 ng/mL y nadir de GH postcarga de glucosa < 1 ng/mL, respectivamente.¹¹ Es evidente que nuestros porcentajes de curación son menores a los reportados en otras series, aun usando un punto de corte más alto para el nadir de GH. Pacientes con tumores muy grandes, con tiempo más largo de evolución y el hecho de que constantemente cambian los neurocirujanos encargados de tratarlos, pueden ser algunas de las razones que explican los resultados en nuestra serie. Estos resultados conllevan a un mayor empleo de la radioterapia y del octreotida LAR como terapia adyuvante.

En nuestro centro usamos los criterios propuestos por el Consenso Mexicano de Acromegalía del 2007¹² y en las Guías del Tratamiento de la Acromegalía de Melmed, Colao y otros colaboradores del 2009,¹³ quienes recomiendan valores de < 0.5 y < 0.4 ng/mL, respectivamente, con ensayos ultrasensibles como los que se utilizan por nuestro grupo.

Bibliografía

1. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly: a study of 166 cases diagnoses between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988; 223: 327-335.
2. Colao A, Ferrone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 102-152.
3. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Mendoza V, Hernández I, Sandoval C, Guinto G, Molina M. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. *Horm Res* 2004; 63: 293-299.
4. Navarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 481-512.
5. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibansky A. Extensive clinical experience: changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2035-2041.
6. Arya KR, Krishna K, Chadda M. Skin manifestations of acromegaly. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1997; 63: 178-180.
7. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. *Medicine* 1994; 73: 233-240.
8. Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gatzamánide S et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish acromegaly registry. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 439-446.
9. Sheaves R, Jenkins P, Blackburn P et al. Outcome of trans-sphenoidal surgery using strict criteria for surgical cure. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 407-413.
10. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up in 115 patients who underwent trans-sphenoidal surgery for acromegaly. *J Neurosurg* 1998; 89: 353-358.
11. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4072-4077.
12. Arellano S, Aguilar P, Domínguez B, Espinosa de los Monteros AL, González VB, Sosa E, Mercado M et al. Segundo Consenso Nacional de Acromegalía: recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007; 15(supl 1): s7-s16.
13. Melmed S, Colao A, Barkan M, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D et al. Guidelines for acromegaly management: an update, *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1509-1517.

Correspondencia:

Dra. Eugenia Campos Barrera
CMN «20 de Noviembre», ISSSTE.
Av. Coyoacán Núm. 1344, 6º piso,
Servicio de Endocrinología.
Teléfono 32 00 35 09
E-mail: eugecampos@yahoo.com