

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ACROMEGALIA: EXPERIENCIA EN CÓRDOBA

SURGICAL TREATMENT IN ACROMEGALY: EXPERIENCE IN CÓRDOBA

TRATAMENTO CIRÚRGICO NA ACROMEGALIA: EXPERIENCIA EM CÓRDOBA

Matilde Inés Rendón^{1,2}, Laura Anahí Cecenarro^{1,2}, Marta C. Andrada¹, Mariela Susana Barovero¹, María Lorena Bertolino¹, Mariela Cagliolo¹, Ágata R. Carpentieri¹, Roxana Analía Damilano¹, Juan Carlos De Battista¹, Paula Estario¹, Silvia Fernández¹, María Eugenia Márquez¹, Natalia Monteserin¹, María Lorena Quintero¹, Claudia Susana Sala¹, Gabriela Alejandra Sosa¹, María Elena Surraco¹, Ana Lucía De Paul¹, Paula Szafryk de Mereshian¹, Carolina Fux Otta¹

La acromegalia es una enfermedad, que en la mayoría de los casos resulta de una tumoración benigna en la glándula hipófisis. Estas lesiones liberan niveles elevados de hormona de crecimiento a la sangre, produciendo mayores porcentajes de complicaciones y de mortalidad en quienes lo padecen. La cirugía es el tratamiento de elección en casi todos los pacientes. A partir de este trabajo, se pretende mostrar los resultados del tratamiento quirúrgico de la acromegalia en la población de Córdoba, Argentina.

Conceptos claves:

En acromegalia el tratamiento de primera línea es la cirugía.
El porcentaje de remisión de la enfermedad varía según las diferentes poblaciones.
Este trabajo aporta datos epidemiológicos en relación al tratamiento quirúrgico en Córdoba.

1- Departamento de Neuroendocrinología de SEMCO.

Correo electrónico: deptoneuroendocrinosemco@gmail.com

2-Las dos primeras autoras contribuyeron igualmente a la elaboración del trabajo.

Recibido: 2020-06-20 Aceptado: 2020-08-16

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n4.29073>



©Universidad Nacional de Córdoba

Resumen:

Introducción: La acromegalia tiene una prevalencia de 35-70/millón. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección, siendo la tasa de remisión del 80% en microadenomas y 50% en macroadenomas. Debido a la falta de registros, nos propusimos evaluar los resultados quirúrgicos en Córdoba y determinar factores predictivos de remisión. **Métodos:** Estudio retrospectivo-descriptivo de pacientes con cirugía como primera línea terapéutica. Criterios de remisión: normalización de IGF1 para edad/sexo, con GH $\leq 1,0$ g/L. Test X² y test exacto de Fisher y $p < 0,05$. **Resultados:** Se incluyeron 38 pacientes: 61% mujeres y 39% hombres; edad promedio 45 años. Motivos de consulta más frecuentes: cefalea y crecimiento acral (26%), alteraciones visuales (20%). El 84% de los tumores fueron macroadenomas. De 37 pacientes, 54% se sometieron a cirugía microscópica, 38% endoscópica y 8% transcranial. El 29% evidenció complicaciones postquirúrgicas, siendo la diabetes insípida la más frecuente (10%). El porcentaje de las mismas fue: cirugía transcranial el 33%, endoscópica 29% y microscópica 25% ($p = 0,557$). La remisión bioquímica a los 6 meses fue de 34% y a los 12 meses 55% ($p = 0,0001$). Sin diferencias significativas entre la vía endoscópica y microscópica ($p = 0,071$). De 36 pacientes el 31% evidenció resección tumoral completa. La mejoría clínica subjetiva fue del 88%. No hubo factores predictivos de remisión bioquímica estadísticamente significativos. **Conclusión:** La remisión bioquímica con la cirugía fue similar a la bibliografía. No encontramos factores predictivos de remisión pero un número mayor de casos podría modificar estos resultados.

Palabras clave: acromegalia; neurocirugía; complicaciones postoperatorias; inducción de remisión.

Abstract:

Introduction: Acromegaly prevalence is 35-70 / million. Transsphenoidal surgery is the first-line treatment, with a remission rate of 80% for microadenomas and 50% for macroadenomas. Our aim was to evaluate the surgical results in Córdoba and determine predictive remission factors due to the lack of records. **Methods:** Retrospective-descriptive study of patients with surgery as the first therapeutic line. Remission criteria: IGF1 normalization for age/sex, with GH ≤ 1.0 g/L. Test X² and Fisher's exact test with $p < 0.05$. **Results:** 38 patients were included: 61% women and 39% men; Average age 45 years. Most frequent chief complaint: headache and acral growth (26%), visual disturbances (20%). Macroadenomas were the 84% of the tumors. Of 37 patients, 54% underwent microscopic surgery, 38% endoscopic and 8% transcranial. The 29% of patients showed post-operative complications and diabetes insipidus was the most frequent (10%). The percentage of them was: 33% transcranial surgery, 29% endoscopic and 25% microscopic ($p = 0.557$). The biochemical remission at 6 months was 34% and at 12 months 55% ($p = 0.0001$). No significant differences between the endoscopic and microscopic approach ($p = 0.071$). Of 36 patients, 31% showed complete tumor resection. The subjective clinical improvement was 88%. There weren't predictive remission factors with significant differences. **Conclusion:** The surgical biochemical remission was similar to the bibliography. We didn't find predictive remission factors but a larger number of patients could modify these results.

Key words: acromegaly; neurosurgery; postoperative complications; remission induction

Resumo

Introdução: A acromegalia tem uma prevalência de 35-70 / milhão. A cirurgia transesfenoidal é o tratamento de escolha, com taxa de remissão de 80% nos microadenomas e 50% nos macroadenomas. Decidimos avaliar os resultados cirúrgicos em Córdoba e determinar os fatores preditivos de remissão devido à falta de registros. **Métodos:** Estudo retrospectivo-descriptivo de pacientes operados como primeira linha terapéutica. Critérios de remissão: normalização do IGF1 para idade/sexo, com GH $\leq 1,0$ g/L. Teste X² e teste exato de Fisher $p < 0,05$. **Resultados:** 38 pacientes foram incluídos: 61% mulheres e 39% homens; Idade média: 45 anos. Razões mais frequentes para consulta: dor de cabeça e crescimento acral (26%), distúrbios visuais (20%). 84% dos tumores eram macroadenomas. Dos 37 pacientes, 54% foram submetidos a cirurgia microscópica, 38% endoscópica e 8% transcraniana. 29% apresentaram complicações pós-operatórias, sendo o diabetes insípido o mais frequente (10%). O percentual de les foi: 33% de cirurgia transcraniana, 29% de endoscopia e 25% de microscopia ($p = 0,557$). A remissão bioquímica aos 6 meses foi de 34% e aos 12 meses de 55% ($p = 0,0001$). Não houve diferenças significativas entre a via endoscópica e microscópica ($p = 0,071$). Dos 36 pacientes, 31% apresentaram ressecção completa do tumor. A melhora clínica subjetiva foi de 88%. Não houve fatores preditivos de remissão bioquímica estatisticamente significativos. **Conclusão:** A remissão bioquímica com cirurgia foi semelhante à bibliografia. Não encontramos fatores preditivos de remissão, mas um número maior de casos poderia modificar esses resultados.

Palavras-chave: acromegalia; neurocirurgia; complicações pós-operatórias; indução de remissão

Introducción

La acromegalia es un trastorno crónico que se caracteriza por un aumento en la secreción de la hormona de crecimiento (GH) y consecuentemente de los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I), siendo la causa más frecuente el adenoma hipofisario somatotropo. La incidencia anual de casos clínicamente diagnosticados se estima en 3-4 por millón de habitantes y la prevalencia en 35-70 casos por millón^{1,2}. La incidencia máxima de la enfermedad ocurre en la mediana edad, con una distribución similar en ambos sexos³. Es un trastorno de progresión gradual, con síntomas relacionados a la hipersecreción hormonal (agrandamiento de partes acras, sudoración, alteraciones cutáneas, etc.) y otros producidos por la compresión del tumor sobre estructuras vecinas (alteraciones visuales, cefalea, hipopituitarismo). Asimismo, los pacientes con acromegalia, tienen un gran número de otras complicaciones que incluyen enfermedades cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, alteraciones osteoarticulares y neoplasias⁴. La actividad de la enfermedad está asociada con un aumento de 1,7 veces de la mortalidad comparada con la de la población normal. El tratamiento eficaz que normaliza los valores de GH e IGF-I permite que la mortalidad se asemeje a la de la población general^{5,6}. Por lo tanto, los objetivos del tratamiento de la acromegalia son controlar la secreción hormonal, reducir el crecimiento tumoral y preservar la función adenohipofisaria⁷.

La extirpación quirúrgica de los somatotropinomas continúa siendo el tratamiento de primera línea en la mayoría de estos pacientes. La tasa de remisión con la cirugía varía mucho entre las distintas publicaciones. Se estima que aproximadamente el 80% de los pacientes con microadenomas y menos del 50% de los pacientes con macroadenomas alcanzan la remisión con el tratamiento quirúrgico⁸. El abordaje quirúrgico de elección es la vía transesfenoidal, ya sea con endoscopio o microscopio⁷. Considerando la falta de registros quirúrgicos en Córdoba, resulta relevante analizar los resultados en nuestra población de pacientes con acromegalia, determinando la respuesta a la misma, como así también su eficacia y seguridad.

Objetivos

- *Primario:* Evaluar los resultados del tratamiento quirúrgico en pacientes acromegálicos en la provincia de Córdoba, Argentina.
- *Secundarios:*
 - Describir las características clínicas de la población.
 - Analizar el porcentaje de remisión bioquímica alcanzado con la cirugía.
 - Determinar el porcentaje de pacientes con resección tumoral completa.
 - Evaluar la evolución de los síntomas específicos iniciales de la enfermedad en el postquirúrgico.
 - Determinar la frecuencia de complicaciones en el postquirúrgico inmediato.
 - Comparar resultados obtenidos con la aplicación de diferentes abordajes quirúrgicos.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo, a partir de la recolección de datos de historias clínicas, de diferentes centros públicos y privados de Córdoba.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con diagnóstico de acromegalia (según los criterios establecidos por la Endocrine Society⁷) y a quienes se haya indicado la cirugía como primera línea de tratamiento.

Se analizaron las siguientes variables: edad al diagnóstico, sexo, tamaño tumoral, extensión tumoral, motivo de consulta, síntomas específicos, síntomas por efecto de masa, tipo de cirugía, complicaciones inmediatas (fístula, infecciones, hemorragia, hiponatremia, diabetes insípida), medición de GH e IGF I (basal, a los 6 y 12 meses postquirúrgicos), presencia de remanente tumoral y evolución de los síntomas iniciales en el postquirúrgico.

La extensión supraselar se determinó según la clasificación de Hardy⁹, considerando extensión supraselar las categorías A, B y C. La

extensión paraselar se registró de acuerdo a la clasificación de Knosp¹⁰, considerando invasión del seno cavernoso al grado 3 y 4.

Se utilizó como criterio de remisión, el propuesto por la guía de práctica clínica para acromegalia de la Endocrine Society: normalización de IGF I para la edad y sexo, con valores de GH $\leq 1,0$ g/L⁷. Los rangos de referencia variaron según el método utilizado en cada institución.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas, presentadas en porcentajes absolutos, se compararon con el test X². El análisis de las correlaciones entre las diferentes variables se realizó con el test exacto de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo a un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa Infostat Versión 2018p, Facultad de Agronomía, Universidad Nacional de Córdoba.

Consideraciones éticas

Dada las características del estudio retrospectivo, fue impracticable la obtención del Consentimiento Informado. El presente estudio se llevó a cabo bajo condiciones que aseguraron la confidencialidad de la información recabada y la preservación del anonimato.

Resultados

Se incluyeron 38 pacientes, 23 mujeres (61%) y 15 hombres (39%). La edad promedio de la población fue de $44,9 \pm 13,57$ años (rango: 20-76) con una media de índice de masa corporal (IMC) de $31 \text{ kg/m}^2 \pm 5,51$. Los motivos de consulta más frecuentes fueron: cefalea y crecimiento acral (**Figura 1**). En la **figura 2**, se puede observar la frecuencia de los síntomas y signos.

El rango de IGF I prequirúrgico de mayor presentación fue de 2,01- 2,5 veces por encima del valor normal (VPN), hallado en 7/34 pacientes (20%).

Las características radiológicas de los adenomas hipofisarios de nuestra población, se muestran en la **Tabla 1**.

De 37 pacientes, 20 (54%) se sometieron a cirugía transesfenoidal microscópica, 14 (38%) a cirugía transesfenoidal endoscópica y sólo en 3 (8%) la cirugía fue de tipo transcraneal.

La **Figura 3** detalla las complicaciones postquirúrgicas inmediatas.

La remisión bioquímica a los 6 meses fue de 34% (12/35) y a los 12 meses 55% (18/33) ($p=0,0001$).

De 36 pacientes que realizaron resonancia magnética nuclear (RMN) postquirúrgica, 11 (31%) evidenciaron resección tumoral completa. La RMN se realizó en un promedio de $6,6 \pm 4,5$ meses.

La mejoría clínica subjetiva expresada por los pacientes fue del 88% (29/33).

Al comparar el porcentaje de remisión bioquímica según el tipo de intervención transesfenoidal (microscópica y endoscópica) a los 6 y 12 meses postquirúrgicos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (**Figura 4**).

En los pacientes intervenidos por vía endoscópica, 7/12 (58%) alcanzaron resección tumoral completa, mientras que, con el abordaje microscópico, se logró en 7/20 pacientes (20%); sin embargo, esta diferencia no fue significativa ($p=0,0529$).

El mayor porcentaje de complicaciones postquirúrgicas inmediatas se presentó en el grupo de abordaje transcraneal (33%). De todas maneras, la diferencia no alcanzó significancia estadística respecto de los otros abordajes (transesfenoidal endoscópica 29% y transesfenoidal microscópica 25%) ($p=0,5577$).

Para determinar posibles factores asociados a la remisión bioquímica, se analizaron las siguientes variables: sexo, edad, tamaño tumoral, invasión del seno cavernoso e intensidad de RMN en T2; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas que pudieran explicar tal asociación (**Tabla 2**).

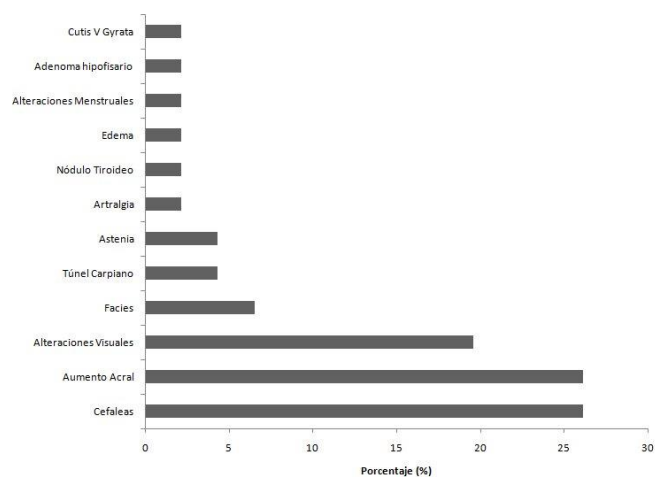


Figura 1 Frecuencia de motivo de consulta

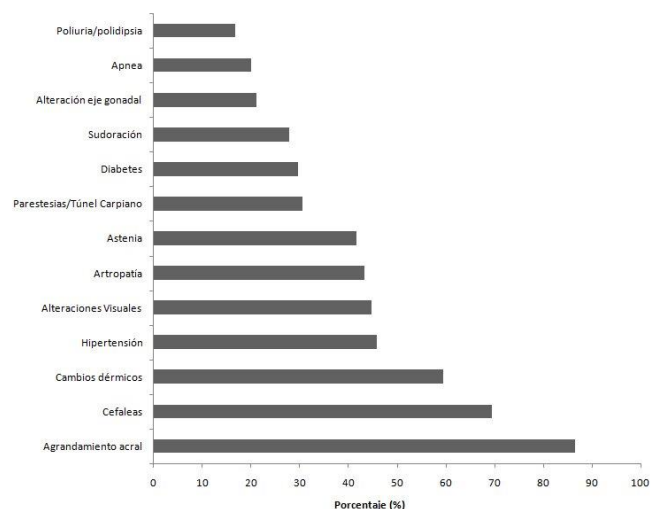


Figura 2 Frecuencia de signos y síntomas

Características Radiológicas	Número(%)
TAMAÑO TUMORAL	
Macroadenoma	32/38 (84,2)
Microadenoma	6/38 (15,8)
INTENSIDAD RMN T2	
Hipointenso	13/28 (46)
Hiperintenso	15/28 (54)
EXTENSIÓN EXTRASELAR	
Seno cavernoso	5/38 (13)
Supraselar	3/38 (8)
Ambas	9/38 (24)
Sin extensión	21/38 (55)

Tabla 1. Características de los adenomas hipofisarios

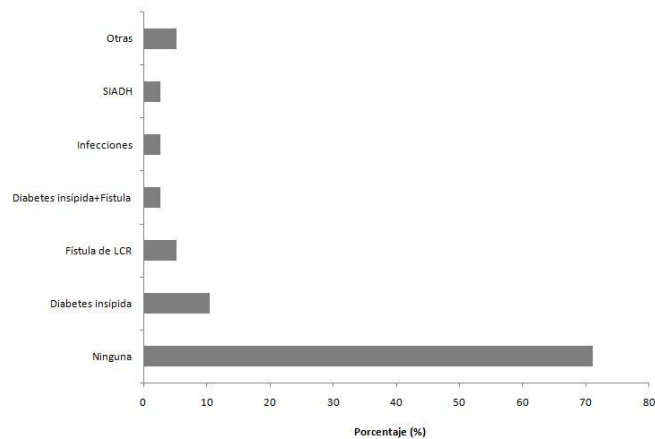


Figura 3 Frecuencia en porcentaje de complicaciones postquirúrgicas inmediatas

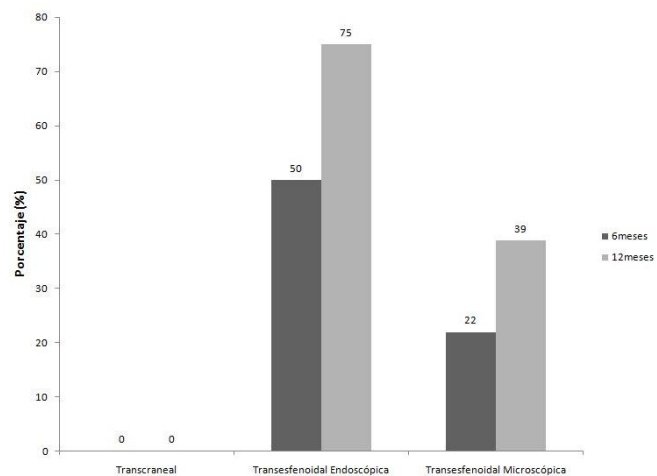


Figura 4 Porcentaje de remisión bioquímica según abordaje quirúrgico

	Remisión 12 meses posquirúrgico		p ¹
	Sí	No	
SEXO			
Femenino	12	9	0,72
Masculino	6	7	
EDAD²			
<46	6	8	0,49
>46	11	8	
TAMAÑO TUMORAL			
Microadenoma	5	1	0,17
Macroadenoma	12	15	
INVASIÓN SENO CAVERNOSO			
Sí ³	3	11	0,29
No	10	14	
INTENSIDAD RMN T2			
Hipointenso	7	8	0,24
Hiperintenso	8	3	

Tabla 2. Factores asociados a la remisión bioquímica.

Discusión

La acromegalia afecta a hombres y mujeres por igual y la edad promedio en el momento del diagnóstico oscila entre 40 y 50 años^{3,11,12}. En nuestra serie de pacientes se evidenció un leve predominio del sexo femenino respecto al masculino (61% vs 39%), sin embargo, la edad promedio coincidió con los datos publicados por Vilar y col. en su revisión¹³. Las características clínicas de esta enfermedad se deben a las consecuencias directas e indirectas de la secreción excesiva de GH e IGF I y a los efectos locales de la lesión hipofisaria en expansión, produciendo complicaciones sistémicas y calidad de vida deteriorada. Alrededor del 40% de los pacientes con acromegalia son diagnosticados inicialmente por un internista, y los casos restantes por oftalmólogos y neurólogos debido a trastornos visuales y/o neurológicos¹³. Nuestros hallazgos mostraron que los motivos de consulta más frecuentes (70%) fueron las cefaleas, el aumento acral y las alteraciones visuales, sin embargo, la frecuencia de presentación de los síntomas varía en las diferentes publicaciones. Para la población analizada por Caron y col.¹⁴, las manifestaciones más frecuentes fueron las morfológicas (agrandamientos de manos y pies), modificaciones faciales (protuberancia frontal y nasal), apneas del sueño y astenia. Por su parte, Vilar y col.¹³ describen en su cohorte de pacientes, mayor frecuencia de alteraciones en el eje gonadal. La discrepancia en la bibliografía consultada, puede ser explicada por la heterogeneidad de las diferentes poblaciones y la poca especificidad de los síntomas, lo que lleva a la búsqueda de otras patologías más frecuentes, retrasando el diagnóstico y con ello favoreciendo la aparición de otras manifestaciones más tardías, como son las de tipo morfológicas. A partir de esto, surge la importancia de promover la sospecha diagnóstica y la derivación oportuna de los pacientes al endocrinólogo. Nuestra población de pacientes evidenció un mayor porcentaje de macroadenomas respecto de microadenomas al momento del diagnóstico (84% y 16%). Esto es concordante con otras publicaciones que muestran predominio de macroadenomas^{15,16}. En la serie de 442 pacientes publicada por Mercado y col.¹⁵ hallaron un 70% de macroadenomas y en otra más pequeña de 69 pacientes, Antunes y col.¹⁶ los describieron en el 84% los casos. Aunque se trata de tumores mayores a 10mm, nuestro grupo de estudio en su mayoría (55%) no evidenció extensión extraselar, coincidiendo con los hallazgos descriptos por este último autor. Con respecto a las características radiológicas de los adenomas somatotropos, nuestros resultados mostraron que el 54% de los tumores fueron hiperintensos en la secuencia T2 de RMN. Estos porcentajes difieren a los publicados en otras series, en donde el mayor número corresponde a adenomas iso/hipointensos¹⁶. Sin embargo, se conoce que la intensidad de la señal T2 en los somatotropos, depende de varios factores, pero principalmente de la densidad de granulación del tumor por lo cual esta información podría ser útil para explicar la heterogeneidad encontrada por los neuroradiólogos¹⁷. En los estudios de Antunes y col.¹⁶ y Heck y col.¹⁷, la clasificación de la intensidad fue realizada minuciosamente por neuroradiólogos seleccionados para tal fin. En nuestra población de estudio, los hallazgos imagenológicos provinieron de múltiples centros y fueron recogidos de manera retrospectiva, infiriendo que las diferencias encontradas pueden ser explicadas por esta situación. La resección quirúrgica se llevó a cabo por vía transesfenoidal en más del 90% de los pacientes. Esta es la vía principal de abordaje recomendada por las guías de manejo de acromegalia⁷. En nuestra población, aquellos pacientes que se sometieron a cirugía transcraneal (3/37), presentaban al diagnóstico macroadenomas con extensa invasión del seno esfenoidal y a la región supraselar. Sin embargo, estas características tumorales, no constituyen una indicación formal para dicho abordaje quirúrgico. La mayoría de los autores concuerdan en que la vía transcraneal suele adoptarse como segunda opción si el abordaje transesfenoidal está contraindicado, no alcanzó los resultados deseados, o cuando el adenoma supraselar residual no desciende y/o permanece fibrótico después del tratamiento transesfenoidal¹⁸⁻²⁰.

En las últimas décadas se ha desarrollado el abordaje transesfenoidal endoscópico y se ha convertido en el más utilizado y ampliamente aceptado²¹. Los reportes bibliográficos, concluyen que la visión periférica lograda con el endoscopio es más amplia si se compara con la visión tubular del microscopio quirúrgico. Además, permite una adecuada exposición del seno cavernoso con una reducción de la morbilidad y mayor éxito del tratamiento de los tumores intervenidos con este método²². En nuestro trabajo hemos encontrado que la mayoría de pacientes (54%) fueron intervenidos con abordaje microscópico, lo que podría explicarse por la mayor experiencia en

dicha técnica por parte de los neurocirujanos. Con este tipo de abordaje, observamos que nuestra población presentó un 29% de complicaciones, coincidiendo con otros autores²¹ en donde se publican rangos de hasta el 26%. La complicación postquirúrgica más frecuente a nivel general, fue la diabetes insípida, al igual que lo descrito por otras series^{16,21}.

Nuestros resultados evidenciaron una remisión bioquímica del 34% a los 6 meses, con un incremento al 55% a los 12 meses postquirúrgicos. Esto demostró la mejoría paulatina de los pacientes con este tipo de tratamiento. Los datos publicados en las distintas series bibliográficas son controversiales. En general, el control bioquímico a largo plazo se logra en menos del 65% de los pacientes después de la resección quirúrgica del tumor a pesar del uso de nuevos enfoques quirúrgicos^{23,24}, y sólo aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con terapia médica logran el control de los niveles de IGF I²⁵. Sin embargo, cuando se complementan más de un tipo de tratamiento los resultados parecen ser más efectivos. Ghajar y col.²⁶ publicaron que el 93.2% de sus pacientes con acromegalia alcanzaron el control bioquímico a largo plazo (una mediana de 10 años de seguimiento postoperatorio) teniendo en cuenta la terapia multifocal (cirugía, tratamiento farmacológico y radioterapia) y el abordaje multidisciplinario en un único centro de atención. Estos datos muestran que la normalización de los niveles de IGF I se puede lograr con el uso de múltiples enfoques terapéuticos y remarca la importancia del seguimiento a largo plazo para alcanzar el control de la acromegalia. Resultados porcentuales similares fueron publicados por Asha y col.²⁷, donde la remisión bioquímica primaria después de la cirugía se logró en el 73% de los pacientes al año después de la cirugía. Sin embargo, sólo el 51% permaneció en remisión quirúrgica primaria (sin ningún tratamiento adyuvante) durante el seguimiento a largo plazo (media 100 ± 61 meses). Según estos hallazgos, la tasa de remisión quirúrgica a largo plazo parece ser significativamente menor que las tasas de remisión "temprana" y depende en gran medida del grado de resección del tumor. Se plantea nuevamente a partir de estos datos, la importancia del seguimiento extendido para detectar casos de recurrencia tumoral.

Al comparar el porcentaje de remisión bioquímica de nuestra población según el tipo de intervención transesfenoidal (microscópica y endoscópica), a los 6 y 12 meses postquirúrgicos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, de los pacientes intervenidos por vía endoscópica, más de la mitad alcanzó resección tumoral completa, mientras que en aquellos con abordaje microscópico el porcentaje fue de 20%, sin embargo, esta diferencia no fue significativa. Algunos autores²⁷ también encontraron que las tasas de remisión para los abordajes endoscópicos puros versus microscópicos no fueron significativamente diferentes.

En publicaciones previas con un número mayor de pacientes reclutados, se identificaron predictores de normalización sostenida de IGF I en aquellos tratados con cirugía y en ausencia de otras modalidades terapéuticas. Estos determinantes significativos de control bioquímico fueron: el tamaño basal del tumor más pequeño, el sexo masculino, la edad más avanzada y un índice de IGF I más bajo al momento del diagnóstico²⁶. Van Bunderen y col.²⁸ revisaron la posible asociación de características tumorales en RMN y enfermedad persistente en acromegalia, encontrando que el tamaño tumoral >20mm, la extensión paraselar y al seno esfenoidal son factores independientes asociados a menor tasa de remisión.

En el intento de hallar factores asociados a la remisión bioquímica en nuestra serie, se investigaron diferentes variables clínicas y propias del tumor, sin embargo, ninguno expresó significación estadística. Posiblemente, la evaluación de un mayor número de casos a los analizados en este trabajo permitiría proponer posibles factores predictivos de remisión de la enfermedad en Córdoba.

Conclusión

Las características clínicas de nuestros pacientes y los resultados de remisión bioquímica con el tratamiento quirúrgico se asemejan a los datos publicados en la bibliografía. La remisión bioquímica a los 12 meses postquirúrgico, demostró la mejoría paulatina tras el tratamiento. Sin embargo, consideramos que el seguimiento a largo plazo es fundamental en este tipo de patología. Si bien no se encontraron factores predictivos asociados a la remisión de la enfermedad sostenemos que un número mayor de casos podría permitir avanzar en la propuesta de factores predictivos de remisión de esta patología en la provincia de Córdoba. Por lo tanto, continuar con el reclutamiento de datos será de gran importancia, teniendo en cuenta que es un estudio pionero de este tipo en la región.

Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de los autores.

Conflictos de interés

Ninguno

Agradecimientos

A los endocrinólogos Bergoglio Marina, Cuneo Ana Laura, De Benito Andrés, Díaz Battán Graciela; Geres Alejandra y Pautasso Mauro por aportar casos clínicos para este trabajo.

Originalidad del trabajo

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos

Los participantes de este trabajo ceden el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Participación de los autores

Todos los autores han participado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

Bibliografía

- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*. 2004;101:613–619.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross sectional study in the province of Liege, Belgium. *J ClinEndocrinolMetab*. 2006;12:12–20.
- Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *ClinEndocrinol*. 2010;72(3):377–382. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
- Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16: 294–302.
- Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:89–95. doi:10.1530/EJE-08-0267.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J ClinEndocrinolMetab*. 2008; 61–67. doi (10.1210/jc.2007-1191)
- Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J ClinEndocrinolMetab*. 2014;99:3933–3951.
- Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA Jr. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for

acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J ClinEndocrinolMetab*. 2013;98:3190–3198.

- Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm. *AdvNeuro*1976;15:261–273.
- Knosp E., Steiner E., Kitz K., Matula C. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space. *Neurosurgery*. 1993;33(4):610–618. doi: 10.1227/00006123-199310000-00008.
- Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999;2(1):29–41
- Etzabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest*. 1993;16(3):181e7.
- Vilar L., Vilar C. F., Lyra R., Lyra R., Naves L. A. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017;20(1):22–32. doi: 10.1007/s11102-016-0772-8.
- Caron P, Brue T, Raverot G, Tabarin A, Cailleux A, Delemer B, et al. Signs and symptoms of acromegaly at diagnosis: the physician's and the patient's perspectives in the ACRO-POLIS study. *Endocrine*. 2018;63:120–129. doi: 10.1007/s12020-018-1764-4.
- Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J ClinEndocrinolMetab*. 2014; 99:4438–46. doi 10.1210/jc.2014-2670.
- Antunes, X., Ventura, N., Camilo, G.B. et al. Predictors of surgical outcome and early criteria of remission in acromegaly. *Endocrine* 2018; 60:415–422. doi.10.1007/s12020-018-1590-8.
- Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Petersen J, Bollerslev J. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin. Endocrinol*. 2012; 77:72–78. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04286.x.
- Mortini P, Barzaghi R, Losa M, Boari N, Giovanelli M. Surgical treatment of giant pituitary adenomas: strategies and results in a series of 95 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2007 Jun;60(6):993-1002; discussion 1003-4. doi: 10.1227/01.NEU.0000255459.14764.BA. PMID: 17538372
- Youssef AS, Agazzi S, van Loveren HR. Transcranial surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 2005 Jul;57(1 Suppl):168-75; discussion 168-75. doi: 10.1227/01.neu.0000163602.05663.86. PMID: 15987585
- Koutourosiou M, Gardner PA, Fernandez-Miranda JC, Paluzzi A, Wang EW, Snyderman CH. Endoscopic endonasal surgery for giant pituitary adenomas: advantages and limitations. *J Neurosurg*. 2013 Mar;118(3):621-31. doi: 10.3171/2012.11.JNS121190. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23289816.
- Berker M, Hazer DB, Yücel T, Gürlek A, Cila A, Aldur M, et al. Complications of endoscopic surgery of the pituitary adenomas: analysis of 570 patients and review of the literature. *Pituitary*. 2012;15(3):288-300. doi:10.1007/s11102-011-0368-2.
- Frank G, Pasquini E, Farneti G, Mazzatenta D, Sciarretta V, Grasso V, Faustini Fustini M. The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3-4):240-8. doi: 10.1159/000095534. PMID: 17047389
- Mortini P, Barzaghi LR, Albano L, Panni P, Losa M. Microsurgical therapy of pituitary adenomas. *Endocrine*. 2018; 59:72–81.
- Chen C-J, Ironside N, Pomeraniec IJ, Chivukula S, Buell TJ, Ding D, Taylor DG, Dallapiazza RF, Lee C-C, Bergsneider M. Microsurgical versus endoscopic transsphenoidal resection for acromegaly: a systematic review of outcomes and complications. *ActaNeurochirurgica* 2017. 159 2193–2207 doi:10.1007/s00701-017-3318-6.

25. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, et al. Preoperative Octreotide Treatment of Acromegaly Study Group Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J ClinEndocrinolMetab.* 2008;93:2984–2990. doi: 10.1210/jc.2008-0315.
26. Ghajar A, Jones PS, Guarda FJ, Faje A, Tritos NA, Miller KK, et al. Biochemical Control in Acromegaly With Multimodality Therapies: Outcomes From a Pituitary Center and Changes Over Time. *J ClinEndocrinolMetab.* 2020 Mar 1;105(3). pii: dgz187. doi: 10.1210/clinem/dgz187.
27. Asha MJ, Takami H, Velasquez C, Oswari S, Almeida J, Zadeh G, Gentili F. Long-term outcomes of transsphenoidal surgery for management of growth hormone–secreting adenomas: single-center results. *J Neurosurg.* 2019 Oct 11:1-11. doi: 10.3171/2019.6.JNS191187.
28. van Bunderen CC, van Varsseveld NC, BaayenJC, vanFurth WR, Sanchez Aliaga E, Hazewinkel MJ, et al. Predictors of endoscopic transsphenoidal surgery outcome in acromegaly: patient and tumor characteristics evaluated by magnetic resonance imaging. *Pituitary.* 2013;16:158-167. doi 10.1007/s11102-012-0395-7.