

TRATAMIENTO MÉDICO DE TUMORES HIPOFISARIOS

MEDICAL TREATMENT OF PITUITARY NEOPLASMS

DR. PEDRO BECKER C. (1)

1. Unidad de Endocrinología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.

Email: pbecker@clc.cl

RESUMEN

Se presentan los diferentes tipos de tumores hipofisarios y para cada uno las opciones de tratamiento médico disponibles actualmente. Se detallan sus indicaciones, los resultados que se estima posibles, sus efectos secundarios y contraindicaciones.

Se señala claramente las situaciones en que el tratamiento quirúrgico no requiere ser la primera opción.

Para los Prolactinomas se analizan las opciones vigentes: bromocriptina y cabergolina.

Para los tumores secretores de GH las drogas disponibles son la Somatostatina y Pegvisomant.

Para los tumores productores de ACTH se discute el rol del Ketoconazol y Pasireotide.

Se hace un breve análisis de los tumores antes llamados "no funcionantes" y que actualmente se sabe producen TSH, FSH y/o LH y aquellas drogas susceptibles de ser utilizadas.

Palabras clave: Tumores hipofisarios / tratamiento médico, drogas en tumores hipofisarios.

SUMMARY

The different types of pituitary neoplasms are pointed out and for each of them the drugs available at present are discussed. The results expected with them are analyzed as well as their secondary effects and contraindications.

Clearly mentioned are the situations in which the surgical removal of the tumor is not required as first choice.

For Prolactinomas the medications discussed are bromocriptine and cabergoline.

For GH producing tumors the medications Somatostatin and Pegvisomant are analyzed.

The role of Ketoconazole and Pasireotide in ACTH producing hypophyseal adenomas is discussed.

Lastly a brief review of the so called "non functioning" adenomas now known to produce TSH,FSH and/or LH and the medications available to treat them is presented.

Key words: Hypophyseal tumors / medical treatment, drugs for hypophyseal neoplasm.

INTRODUCCIÓN

Una vez diagnosticado un tumor hipofisario se sabe que las formas de tratarlo podrán ser quirúrgica, radiante o médica y combinaciones de ellas.

Quiero señalar dos hitos en el tratamiento de los tumores hipofisarios: el primero se refiere al tratamiento quirúrgico y me permito señalar el abordaje transesfenoidal propuesto por H. Cushing en 1932 (1) y la incorporación a este de las innovaciones tecnológicas aportadas por J. Hardy en 1967 (2).

El 2º hito es atribuido a la introducción de la bromocriptina en los años 70 (3) la que se convirtió en el 1º tratamiento médico disponible con efecto directo en el tumor y que sigue vigente hasta la fecha.

Otro aspecto de interés para el tratamiento radica en el desarrollo de técnicas para medir Hormonas: RIA en los 70 (4) y luego enzimo-inmunoanálisis y quimioluminiscencia que permiten un certero diagnóstico funcional del tumor.

En cuanto a imágenes, la Tomografía Axial Computada en los 80, luego la Resonancia Nuclear Magnética en los 90 permiten un diagnóstico anatómico preciso de ellos.

Basado en estos 2 elementos, la anatomía y funcionalidad de estos tumores se han desarrollado técnicas para su tratamiento y control.

El autor recomienda los requisitos que requiere cumplir el tratamiento médico de estos tumores para ser considerado adecuado:

- Reducir el tamaño tumoral.
- Normalizar la secreción hormonal.
- Persistencia de su efecto en el tiempo.
- Efectos secundarios tolerables.
- Disponibilidad/costo en el lugar donde será utilizado.

Aspectos anatómicos a considerar:

- La ubicación del tumor en el eje de la silla turca o bien.
- Su desplazamiento lateralizado o en sentido anterior o posterior respecto de ella.
- Su extensión supraselar comprometiendo el quiasma óptico y como resultado de ello el campo visual.
- Su proyección hacia el piso de la silla turca con ruptura de este y pérdida de líquido céfalo-raquídeo.
- Si la proyección es lateral el contacto con el seno cavernoso del lado afectado y más importante, con la arteria carótida, comprometiéndola.

Una vez decidido que el tratamiento quirúrgico no es la 1ª opción o en el caso que este fue utilizado y no se obtuvo una mejoría satisfactoria del cuadro se debe hacer un análisis minucioso de los puntos señalados para cada droga que constituya una opción terapéutica.

No se analizarán los tratamientos médicos de tumores localizados en la hipófisis pero cuyo origen no es la célula hipofisaria y que en estricto rigor se apartan de los objetivos de esta exposición.

Así, esta se circunscribirá a aquellos Adenomas productores de Hormonas: Prolactina, Hormona del Crecimiento, ACTH, TSH y LH/FSH, lo que es base de la clasificación más conocida de estos tumores.

CLASIFICACIÓN DE TUMORES HIPOFISARIOS

Basados en su tamaño:

Macroadenomas, los de más de 10 mm de diámetro mayor.

Microadenomas, aquellos de hasta 10mm de diámetro mayor.

Basados en su tinción en cortes histológicos:

Basófilos, eosinófilos, cromófbos. Estos tipos se relacionan cla-

ramente con la función que en último término es el parámetro más usado.

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE ADENOMAS DE HIPOFISARIOS

Tu productor de prolactina (PRL)	PROLACTINOMA
Tu productor de hormona del Crecimiento (GH)	ACROMEGALIA
Tu productor de adrenocorticotrofina (ACTH)	ENF. DE CUSHING
Tu productor de hormona tiroestimulante (TSH)	HIPERTIROIDISMO
Tu productor de gonadotrofinas (FSH/LH)	DIVERSOS CUADROS*
* Estos dependen de la edad de presentación, sexo y magnitud de la producción hormonal que generalmente es muy baja.	

En una serie nacional de 280 tumores operados vía transesfenoidal entre 1977 y 1987 se encontró la siguiente distribución (5).

PRODUCCIÓN:

PRL	GH	ACTH	NO FUNCIONANTES**
75 (26.7%)	29 (10.3%)	7 (2.5%)	169 (60.5%)

** Numerosos adenomas eran considerados "no funcionantes" por desconocer su capacidad secretora de TSH o gonadotrofinas.

TRATAMIENTO DE ADENOMAS PRODUCTORES DE PROLACTINA

Tal vez sean estos los únicos adenomas hipofisarios en que el 1º tratamiento que se plantea es el tratamiento médico ya que contamos con medicamentos que reducen el tamaño tumoral, inhiben la secreción de PRL y cuyo efecto se mantiene en el tiempo.

Generalmente se presentan como micro adenomas en la mujer, con los síntomas clásicos de Amenorrea-Galactorrea (6) que las lleva a consultar precozmente; a diferencia de los varones que son más reticentes a consultar ante un Hipogonadismo, permitiendo así el crecimiento tumoral con cefalea y compromiso del campo visual como síntomas frecuentes en ellos (7).

A pesar de ello ambas formas tumorales responden bien a la bromocriptina y cabergolina.

Bromocriptina

Derivada del Ergot, con efecto agonista dopaminérgico por actuar sobre receptores dopamina tipo 1 (8).

Elaborado en comprimidos de 2.5 o 5mg, por años fue la única droga disponible y debió ser usada a pesar de ser mal tolerada hasta por 1/3 de los pacientes. Por esta razón es recomendable iniciar su uso con dosis de 1.25mg una vez al día (después de la cena), y luego aumentar la dosis, fraccionándola cada 12hrs hasta llegar a la dosis que normaliza la PRL. Esto se consigue habitualmente entre los 2.5 y

7.5mg x día aunque se describen casos en que se llegó a 15mg para lograr su efecto.

El autor señala que además se ha comprobado su utilidad, ya sea por sí sola o en conjunto con otras drogas específicas para inhibir la secreción de Hormona del Crecimiento en Adenomas Hipofisarios que la producen. Efectos secundarios frecuentes son: náuseas, vómitos, mareos, hipotensión ortostática.

La normalización de PRL se logra en una semana (9) y ya muy luego (6 semanas) se aprecia una reducción del tamaño tumoral en el TAC, lo cual permite por ejemplo liberar el quiasma óptico de una compresión y así evitar una cirugía.

Se estima que su uso debe mantenerse a permanencia, pero revisadas las series en que se discontinuó el tratamiento y no se presentaron recidivas, se plantearon nuevos criterios para considerar la suspensión (10):

Microadenomas tratados al menos por 2 años, con dosis bajas el último año y PRL normal durante todo ese período y un examen de Resonancia Magnética sin evidencia de tumor.

Si bien existen Prolactinomas "resistentes" al tratamiento con Bromocriptina son muy escasos y es posible que respondan a otra droga.

Cabergolina

Con propiedades farmacológicas similares a la bromocriptina, en este caso es agonista dopaminérgico por acción en receptores tipo 2 y presenta una mejor tolerancia y una vida media más prolongada que permite su uso aún una vez por semana. Se administra por vía oral en comprimidos de 0.5mg (11).

Al igual que la bromocriptina, su suspensión no siempre lleva a recidiva del tumor y tal como se mencionó para ese fármaco, otros criterios definidos en este aspecto serían útiles.

Se mencionó un posible daño producido por este fármaco en válvulas del corazón pero los estudios a largo plazo lo han descartado para las dosis habitualmente usadas (12).

Los resultados son en todo similares a los de Bromocriptina y cabe señalar que con ambas drogas no habría un efecto nocivo en caso de un eventual embarazo de la mujer en tratamiento. De todas maneras, en mujeres que se embarazan estando en tratamiento por un microadenoma, la recomendación es suspender estos fármacos. En mujeres con macroadenoma se recomienda reducir la dosis del fármaco hasta cumplir el tercer mes de gestación (13).

TRATAMIENTO DE ADENOMAS PRODUCTORES DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)

En general los adenomas hipofisarios productores de GH alcanzan un tamaño importante y en su mayoría morfológicamente son macroadenomas. Curiosamente, a pesar de las deformaciones corporales que se producen, en los adultos hay una latencia en promedio de 8 años desde el inicio de la enfermedad hasta su diagnóstico (14).

Una vez diagnosticado el cuadro clínico de Acromegalia y ante la presencia indudable de un Adenoma de Hipófisis se analiza la conducta a seguir. En estos casos la 1ª opción debe ser quirúrgica, ya que el tratamiento médico no es tan simple como para el Prolactinoma.

Los medicamentos disponibles son inyectables, de un costo relativamente alto y sus resultados no son curativos. Habitualmente se indica la cirugía aunque se sabe que en diversas series la curación definitiva no supera el 80% (15).

La radioterapia que complementa a la cirugía aumenta levemente el porcentaje de curación, pero esto no ocurre en todos los casos. En estos pacientes "no curados" con cirugía y radioterapia, o que recidivan después de un tiempo se hace más atractiva la opción de tratamiento médico (16).

Octreotide

Se trata de una droga análoga del péptido hipotalámico Somatostatina, la cual al ocupar sus receptores, especialmente el subtipo SSTR2 inhibe la secreción de GH (17).

Existe en dos formas, una para uso subcutáneo, de vida media corta con la cual se recomienda iniciar los tratamientos con dos fines: comprobar si hay o no alergia por la droga y evaluar si se obtiene reducción de los niveles de GH con ella. Verificado lo anterior se usa la forma de droga de larga vida media que permite su utilización una vez por mes.

Con su uso se logra un control adecuado de la actividad acromegálica hasta en un 70% de los casos (18) evaluada por niveles de GH, IGF1 y todos aquellos parámetros bioquímicos que se vieron alterados y que eventualmente afectaban diversos órganos y tejidos en el paciente. Su efecto persiste mientras se mantiene su uso. Si con el uso de Octreotide los resultados no son óptimos se puede asociar a esta terapia el uso de agonistas dopaminérgicos que se han mostrado útiles hasta en un 10% de estos casos, más aún si además de la secreción de GH se aprecia un aumento de los niveles de prolactina (19).

Efectos secundarios: dolor abdominal, deposiciones "sueñas", litiasis biliar, hipoglicemia.

Pegvisomant

Se considera de una 2ª línea dentro de los tratamientos médicos de la Acromegalia.

Se trata de un análogo de la GH obtenido por modificación genética para ocupar con mayor afinidad sus receptores y así bloquear su efecto (20).

Se presenta para uso subcutáneo en envases de 10, 15 y 20mg y se recomienda una carga inicial de 80mg para seguir con 10 mg diarios. Para dosificación se miden niveles de IGF1 cada 4 semanas y se incrementa la dosis en 5mg cada vez hasta obtener la normalidad de GH e IGF1.

Sus efectos secundarios incluyen: hipertrofia del tejido graso en el sitio de la inyección, cefalea, hiperhidrosis, astenia, mialgias e hipoglicemia en diabéticos tratados con drogas hipoglicemiantes.

Resultados: La normalización de los valores de IGF1 es el objetivo de este tratamiento para disminuir síntomas y signos de la enfermedad.

En 90% de los casos se logra evitando el efecto nocivo de este factor en los tejidos. Esta droga no produce una reducción del tamaño tumoral (21). Cuando con la cirugía no se obtiene curación y con una de las drogas inhibidoras de la secreción de GH aún queda un porcentaje de pacientes con Acromegalia activa se puede evaluar la asociación de drogas para lograr un mejor efecto: análogo de somatostatina más pegvisomant (22). Considerando que post radioterapia se espera años para normalizar niveles de GH, el uso de una de estas drogas en ese período es de gran utilidad.

TRATAMIENTO DE ADENOMAS PRODUCTORES DE ACTH

En general son pequeños y no sobrepasan unos pocos milímetros de diámetro. Su sintomatología es la clásica del hipercortisolismo, el cual en ocasiones llega a ser de tal intensidad que pone en riesgo la vida del paciente.

Son poco frecuentes, lo que no permite que haya grandes series publicadas que avalen con experiencia los resultados del tratamiento. Solo en un 70% a 80% de los casos la cirugía es curativa (23). Sin embargo se recurre a ella como primera opción, ya que es el tratamiento que da los mejores resultados y por la ausencia de otras formas de tratamiento que la superen.

Se mencionarán dos drogas que pueden jugar un rol en el manejo de esta patología, una de ellas vigente aunque rara vez como 1ª opción terapéutica y la otra aún en evaluación.

Ketoconazol

Conocido como antibiótico antimicótico, se ha aprovechado su efecto bloqueador de la síntesis de cortisol en más de un sitio de la cadena biosintética (desmolasa y 11Beta hidroxilasa) (24).

Su efecto es rápido y su dosificación se evalúa midiendo cortisol plasmático para evitar caer en insuficiencia suprarrenal y cortisol libre urinario para evaluar el grado de hipercortisolismo. Se inicia en dosis de 200 mg con incrementos a 400 y hasta 1200 mg diarios según necesidad y controlando enzimas hepáticas por la posibilidad, aunque baja de daño hepático.

No reduce el tamaño tumoral y puede llevar a hipersecreción de ACTH. Se indica también para disminuir efectos del hipercortisolismo previo a la cirugía: mejora la Hipertensión y la Hiperglicemia, evitando complicaciones pre, intra y postoperatorias.

Pasireotide

Droga recientemente aprobada por FDA, es un análogo de somatostatina que bloquea la liberación de ACTH de los receptores de somatostatina en la hipófisis (25).

Se enfoca a pacientes en que la cirugía se descarta como tratamiento y en post operados sin un resultado satisfactorio (20-30%). Se usa en forma subcutánea, en dosis entre 600 y 900 ug, dos veces por día.

En el estudio inicial de un año de duración (n: 162) se logró al menos 50% de normalización de niveles de cortisol libre urinario y se mostró mejoría de la hipertensión arterial, peso corporal, colesterol LDL y calidad de vida. Por otra parte 75% de los pacientes presentó eventos relacionados a hiperglicemia que hizo mandatorio el uso de una nueva droga en su manejo (hipoglicemiantes o insulina). Cerca de un 48% de los pacientes que iniciaron el estudio sin Diabetes terminaron con valores de hemoglobina glicosilada $\geq 6.5\%$. Otros efectos secundarios frecuentes fueron diarrea, náuseas, dolor abdominal y litiasis biliar (26).

Con el objetivo de disminuir sus efectos secundarios se ha propuesto el uso en dosis más bajas de este fármaco en asociación con otros fármacos.

TRATAMIENTO DE ADENOMAS PRODUCTORES DE TSH

Eran parte de los llamados tumores "no funcionantes" de la hipófisis. Su incidencia es baja y se diagnostican por un cuadro de Hipertiroidismo característico en el cual la hormona TSH no se encuentra inhibida. Se presentan como macroadenoma por lo que tienen indicación quirúrgica. Ante la imposibilidad de una intervención quirúrgica o de un resultado insatisfactorio de ella, se ha buscado un tratamiento médico más allá del tratamiento del hipertiroidismo que presentan.

Hasta la fecha lo único que se ha documentado como efectivo es el Octreotide que frena la producción de TSH en un 70% a 80% de los casos aproximadamente a las dos semanas de su uso y el que se puede prolongar por el tiempo que sea necesario. También se logra una reducción del tamaño tumoral lo cual en ocasiones es transitorio

El tratamiento del Hipertiroidismo mejora mucho la calidad de vida de estos pacientes en tanto el Octreotide actúa sobre el tumor impidiendo la secreción de TSH (27).

TRATAMIENTO DE ADENOMAS PRODUCTORES DE GONADOTROPINAS

También se les consideraba "no funcionantes". Efectivamente su producción de FSH es muy baja y en cuanto a LH generalmente se limita a la subunidad alfa de esta molécula.

Esto explica el hecho que sean poco sintomáticos y en general se presenten como macroadenomas en los cuales la cefalea y el compromiso visual son frecuentemente los primeros y únicos síntomas, especialmente cuando afectan a mujeres menopáusicas y hombres (28). En mujeres en edad fértil pueden producir amenorrea. En niños se han reportado casos de pubertad precoz. Tratándose de Macroadenomas "poco funcionantes" nuevamente la cirugía es el tratamiento de elección y

nuevamente el tratamiento médico se reserva para aquellos casos no susceptibles de ser operados o en quienes la operación no llevó a una curación satisfactoria.

Bromocriptina, Análogos de Agonistas de GnRH, Análogos de Antagonistas de GnRH.

Con estos fármacos solo se logra una leve reducción de la secreción hormonal y ninguno ha demostrado efecto en reducir el tamaño tumoral. Por sus efectos, disponibilidad y costo se estima que la bromocriptina en dosis alta y el octreotide solo tienen indicación en aquellos pacientes operados en quienes ha quedado un remanente secretor y en quienes se espera un efecto a largo plazo de la radioterapia.

Respecto a tumores hipofisarios funcionantes o no que no siendo cáncer tienen un comportamiento agresivo la droga Temozolomide ha mostrado cierta utilidad (29).

Por otra parte ya desde 2005 se ha planteado la posibilidad de recurrir a terapia génica en tumores de hipófisis sin embargo esto no ha tenido gran repercusión en la literatura médica los últimos años (30).

SÍNTESIS

Existen drogas que permiten un tratamiento médico de los tumores hipofisarios. Lo que debe quedar claro es que a diferencia de los Prolactinomas en que son la principal opción terapéutica, en otros tumores la cirugía, sigue siendo la opción más importante.

Se reservan las drogas para aquellos casos en que solo se aprecia una mejoría parcial en los controles de imágenes y/o de hormonas, y en casos de recidiva tumoral. Por supuesto también constituyen un arma importante si la cirugía presenta riesgos más allá de lo razonable o como terapia previa a la cirugía si la condición hormonal del paciente lo hace conveniente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cushing H, The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. Bull. Johns Hopkins Hosp 1932;50:137-95.
2. Hardy J, La chirurgie de l'hypophyse par voie trans-sphenoidal. Etude comparative de deux modalités techniques. UN Med.C; 96:702-12,1967.
3. Besser GM, Parke L, Edwards CRW et al. Galactorrhea: successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by bromocriptine. Br Med J 1972;3:669-72.
4. Berson S A, Yalow R S General radioimmunoassay in methods in investigative and diagnostic endocrinology pp.84-12 in Peptide Hormones (eds. Berson S A and Yalow R S). Vol 2, New York, American Elsevier, 1977.
5. Becker P, Schachter D, Gallado E et al. Tumores de Hipófisis : presentación clínica y evaluación del tratamiento por cirugía transesfenoidal. Rev. Med. Chile 1994;122:769-776.
6. Klibansky A, 2010. Clinical Practice: Prolactinomas: N Eng J Med; 363:1219-1266.
7. Goodman RH, Molitch ME, Post KD et al. Prolactin secreting tumors in the male. En Post KD, Jackson MD, Reichlin S, eds. The Pituitary Adenoma. New York; Plenum Press, 1980:91-108.
8. Foord SM, Peters JR, Dieguez C et al. Dopamine receptors on intact anterior pituitary cells in culture: functional association with the inhibition of prolactin and thyrotropin. Endocrinology 1983;112:1567-77.
9. Thorne MO, Rayman RL, Regal AD et al. Rapid changes of prolactin value after withdrawal and reinstallation of bromocriptine. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53:480-3.
10. Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P et al. Effect of dopamine agonist withdrawal alter long-term therapy in prolactinomas. Lancet 1984;ii:187-92.
11. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):273-88.
12. Vallette S, Serri K, Rivera J et al. Long term cabergoline is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. Pituitary. 2009;12(3):153-7.
13. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P et al. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinemic women. Comment in Prolactinomas and Pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf). 2010.
14. Molitch ME, Clinical manifestations of Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1922;21:597-614.
15. Melmed S, et al: Guidelines for Acromegaly Management; An Update. J Clin Endocrinol Metab 94 (5):1509-17, 2009.
16. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER Jr. Surgical management of GH secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4072-7.
17. Ben-Shlomo A, Melmed S. Somatostatin agonists for treatment of acromegaly. Mol Cell Endocrinol. 2008 May 14;286(1-2):192-8
18. Bevan JS. Clinical Review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Mar;90(3):1856-63
19. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place for cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2011 May;96(5):1327-35
20. Stewart PM. Pegvisomant: an advance in clinical efficacy in acromegaly. Eur J Endocrinol. 2003 Apr;184 suppl 2:S26-32.
21. Higham C. Longterm experience of pegvisomant therapy as a treatment for acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 71(1):86-91, 2009.
22. Neggers S, et al: Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogues and pegvisomant: long term-safety

up to 4.5 years (median 2.2 yrs) of follow –up in 86 patients. *Eur J Endocrinol.*160(4):529-33,2009.

23. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM et al. Treatment of ACTH depending Cushing's syndrome: a consensus statement. *Clin Endocrinol Metab.*2008;93:2454-62.

24. Scheingart DE. Drugs in the treatment of Cushing's syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs.*2009 Dec;14 (4):661-71.

25. Colao A, Peterssen S, Newell-Price J et al. A 12 month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 2012 Mar 8;366 (10):914-24.

26. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B; Management of Cushing Disease. *Nat Rev Endocrinol.*2011 May;7(5):279-89.

27. Fukushima S, Takahashi M, Yoneda C et al. A case of TSH producing adenoma treated with octreotide in combination with thiamazole for the control of TSH and thyroid hormones after trans-sphenoidal neurosurgery. *Endocr J.* 2011;58(6):485-90.

28. Snyder PJ, Johnson J, Muzyka R. Abnormal secretion of glycoprotein alfa-subunit and follicle-stimulating hormone (FSH) beta sub-unit in men with pituitary adenomas and FSH hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:579-84.

29. Lamberts SW, Hofland LJ. Future treatment strategies of aggressive pituitary tumors. *Pituitary.*2009;12(3):261-4.

30. Seilicovich A, Pisera D, Sciascia SA et al. Gene therapy for pituitary tumors. *Curr Gene Ther.*2005 Dec;5(6):559-72.

El autor declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.