



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

Tasa de remisión en enfermedad de Cushing mediante abordaje
microquirúrgico Vs. endoscópico: Experiencia de un Instituto

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROCIRUGÍA**

PRESENTA

ERNESTO MARTÍNEZ DE LA MAZA

TUTOR DE TESIS

JUAN LUIS GÓMEZ AMADOR



Ciudad de México, Julio 2019



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.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIURGÍA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JUAN LUIS GÓMEZ AMADOR
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROCIURGÍA

DR. JUAN LUIS GÓMEZ AMADOR
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA

A mi esposa, Susy; quien desde el inicio de esta etapa de mi vida profesional me ha acompañado en cada momento apoyándome incondicionalmente.

A mi familia; mis papás Lilia y Ernesto y a mis hermanos Lilia, Jorge, Ricardo y Vanesa, quienes con su ejemplo en las diferentes áreas de la vida profesional me han demostrado que cualquier adversidad es pasajera y que no hay objetivo que no se alcance si se cree en el sinceramente.

A mi Jefe y Tutor el Dr. Juan Luis Gómez Amador, quien durante toda la residencia nos ha impulsado a siempre buscar ser los mejores neurocirujanos integrales, formándonos con pasión, innovación, conocimiento y carácter.

A todos mis maestros de este instituto quienes siempre están dispuestos a compartir su conocimiento con nosotros.

A mis compañeros residentes quienes hicieron de este instituto una segunda casa y familia.

ERNESTO MARTÍNEZ DE LA MAZA

ÍNDICE

Pág.

1) Resumen	1
2) Antecedentes	
a. Historia y evolución de las técnicas quirúrgicas a la región selar ..	2
b. Adenomas Hipofisarios	3
c. Enfermedad de Cushing	4
d. Tratamiento para la enfermedad de Cushing	7
3) Planteamiento del Problema	11
4) Hipótesis	11
5) Objetivos	11
6) Justificación	12
7) Trascendencia	12
8) Metodología	13
9) Resultados	16
10) Discusión	23
11) Conclusión	25
12) Referencias	26

RESUMEN

ANTECEDENTES: Los adenomas de hipófisis son tumores benignos y abarcan aproximadamente el 20% de los tumores intracraneales primarios. Los tumores productores de hormona Adenocorticotropa (ACTH) representan el 16% de los tumores hipofisarios que provocan manifestaciones clínicas específicas conocidas como Enfermedad de Cushing (EC) por hipercortisolismo secundario en el 80% de los casos, incrementando la morbi-mortalidad de quienes la padecen. El objetivo del tratamiento busca reducir los niveles de cortisol en sangre. El tratamiento de elección es la resección tumoral mediante cirugía transesfenoidal con técnica microscópica o endonasal endoscópica para la remisión de la enfermedad. Ambas técnicas son eficaces. La técnica endoscópica permite una mayor y mejor visualización del campo quirúrgico permitiendo una mejor resección de los tumores de la región selar. En este trabajo buscamos comparar la tasa de remisión asociada a la técnica quirúrgica utilizada en nuestro instituto.

OBJETIVOS: Demostrar que la tasa de remisión y control de la enfermedad de Cushing es Mayor mediante un abordaje endonasal endoscópico, a la obtenida mediante un abordaje microscópico transesfenoidal.

PACIENTES Y MÉTODOS: De manera retrospectiva se analizaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de EC del INNN. Se realizó una base de datos para analizar tipo de cirugía, número de cirugías, tamaño tumoral y niveles de cortisol en sangre y la tasa de remisión asociada a cada técnica quirúrgica.

RESULTADOS: Se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico de EC del INNN desde enero del año 1999 hasta diciembre del 2018. 41 mujeres y 9 hombres con una edad media de 35.2 años (rango 17 – 58 años) y una mediana de seguimiento de 69 meses (2- 298 meses). Treinta pacientes (60%) fueron sometidos inicialmente a cirugía transesfenoidal microscópica (TM) y veinte pacientes (40%) a cirugía endonasal endoscópica (EE). Treinta y uno (62%) fueron microadenomas y diecinueve (38%) macroadenomas; de los cuáles, cuatro (8%) fueron gigantes. Se realizaron 34 cirugías microscópicas y 24 endoscópicas, la tasa de remisión postoperatoria para ambos grupos que se obtuvo remisión en el 52.9% del grupo TM vs 83.3% del grupo EE ($p=0.017$).

CONCLUSIÓN: En este estudio demostramos que se obtiene una mayor tasa de remisión y control de la EC mediante el abordaje endonasal endoscópico así mismo estableciendo esta técnica como segura y eficaz para la re intervención quirúrgica en caso de enfermedad recidivante y persistente.

ANTECEDENTES

HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LAS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS A LA REGIÓN SELAR

El síndrome de Cushing (SC) descrito inicialmente en 1932 por Harvey Cushing como un síndrome poliglandular secundario a adenomas basofílicos del cuerpo hipofisario y sus manifestaciones clínicas "Basofilismo Pituitario". (1) Sin embargo en ese mismo año, fueron Bishop y Close en el Reino Unido, quienes en su artículo titulado: "A Case of Basophil Adenoma of the Anterior lobe of the Pituitary: Cushing's Syndrome" utilizaron por primera vez el término con el que se conoce hoy en día dicha entidad. (1,2) el SC está caracterizado por un estado de hipercortisolismo asociado a la triada clínica de obesidad, hipertensión y diabetes mellitus en conjunto con múltiples síntomas. (2) Actualmente sabemos que involucra una gama de manifestaciones subclínicas, cíclicas y presentaciones severas. (3)

Fue Julius Bauer en 1950 quien acuñó el término enfermedad de Cushing en su artículo "The so-called Cushing's Syndrome, its history, terminology and differential diagnosis" estableciendo que la asociación entre el síndrome de Cushing y el basofilismo pituitario debería llevar el epónimo de Enfermedad de Cushing. (1)

Desde entonces fue evidente la necesidad de establecer un tratamiento quirúrgico para la enfermedad de Cushing; Victor Horsley en 1889 fue considerado el pionero de la cirugía de hipófisis y región selar por la descripción de los abordajes subfrontal y fosa media. (2) Posteriormente Caton y Paul en 1893, basados en lo escrito por Horsley, intentaron la resección de un tumor hipofisario por abordaje temporal sin éxito alguno (4). Fedor Krause en 1905 utilizó un abordaje frontal transcraneal estableciendo las bases de la cirugía de la región selar mediante abordajes transcraneales. (4,5)

Con el tiempo, estos abordajes transcraneales fueron modificados y utilizados por cirujanos como Dandy, Heuer, Cushing, Frazier, Olivecrona entre otros hasta 1950 (4).

Sin embargo, el primer cirujano en proponer la resección transesfenoidal de tumores hipofisarios fue Giordano en 1897 mediante un abordaje transglabellar – nasal. (4) Estableciendo los principios de ésta técnica los cuales posteriormente fueron utilizados por Hermann Schloffer en 1908. (2,4)

Cushing adoptó el abordaje transesfenoidal en 1909 basado en lo descrito por Schloffer y realizó sus modificaciones combinando diferentes técnicas previamente descritas por Halstead y Kocher tales como la incisión sublabial y resección submucosa respectivamente. (2,4,5)

Jules Hardy en 1968 utilizando las técnicas establecidas por su mentor Guiot, e introdujo la utilización del microscopio para la resección de los microadenomas hipofisarios. (4,5)

Diez años después, en 1978, Bushe y Halves reportaron la utilización del endoscopio para cirugía de la región selar. Sin embargo, fue hasta 1990 en donde el uso del endoscopio se popularizó estableciéndolo como la técnica quirúrgica de elección para los neurocirujanos contemporáneos por las ventajas que ésta ha demostrado. (4,5,6)

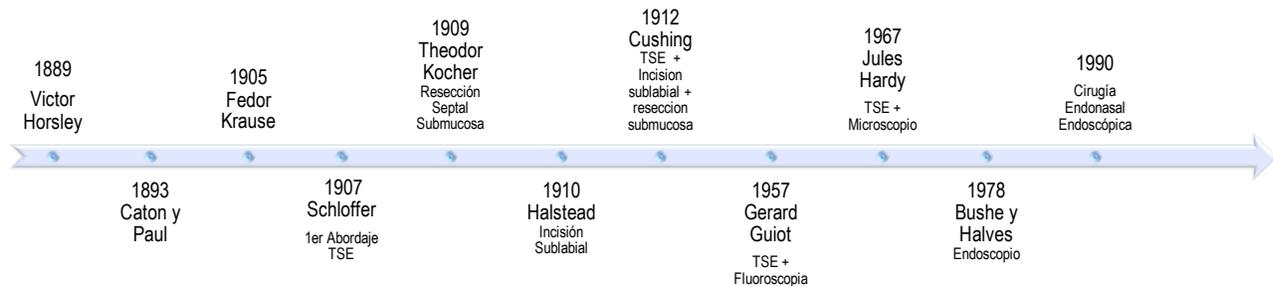


FIGURA 1. Línea de tiempo con las contribuciones puntuales de distintos neurocirujanos a la cirugía para adenomas hipofisarios y a la región selar.

Recientemente Romano-Feinholz y colaboradores publicaron un estudio piloto con ambas técnicas en conjunto utilizando fluoresceína para la resección total y segura de tumores de la región selar demostrando la versatilidad e innovación tecnológica en ambas técnicas. (7)

ADENOMAS HIPOFISARIOS

Los adenomas de hipófisis son considerados neoplasias benignas que abarcan aproximadamente entre el 8-26% de los tumores intracraneales primarios, siendo éstos los más frecuentes en la edad adulta (8, 9, 10). La incidencia de los adenomas hipofisarios es de 15 – 20 por millón por año. Mientras que su prevalencia varía entre 2.5 – 9 en 10,000 habitantes. (11) Se ha determinado que el origen de los adenomas es secundario a una mutación monoclonal alterando la proliferación, diferenciación y producción hormonal. (12)

Estos tumores pueden clasificarse en diferentes grupos dependiendo de su tamaño y localización anatómica; clasificación funcional dependiendo el efecto endocrinológico que éstos ejerzan sobre los niveles hormonales y su clasificación histológica. (13)

En base a su tamaño, los adenomas pueden clasificarse en micro adenomas si sus dimensiones son < 1cm; macro adenomas >1cm – 4cm y adenomas gigantes si exceden los 4cm. (14) La mayoría de los adenomas hipofisarios son no secretores; sin embargo, dentro de los tumores con efecto secretor, los más frecuentes son los prolactinomas hasta en un 50%. Otros tumores secretores de hormonas específicas incluyen a la adenocorticotropa (ACTH), hormona luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH) y la hormona estimulante de tiroides (TSH). (15)

Los tumores productores de hormona Adenocorticotropa (ACTH) a su vez, representan aproximadamente entre el 12 - 16% de los tumores hipofisarios operados que provocan manifestaciones clínicas específicas conocidas como Enfermedad de Cushing (EC). (10,14,15)

ENFERMEDAD DE CUSHING

La enfermedad de Cushing también conocida como síndrome de Cushing hipofisario dependiente; es una enfermedad poco frecuente ocasionado por la presencia de un adenoma hipofisario productor de ACTH en el 70-80% de los casos el cual provoca un estado de hipercortisolismo secundario a la hipersecreción adrenal de esta hormona. (16,19)

La incidencia estimada de la EC es de 0.2 a 5 casos por millón, mientras que su prevalencia es de 40 - 79 casos por millón. (3,17) Afectando predominantemente al sexo femenino a razón de 3:1 predominantemente en la edad adulta entre 30 – 50 años de edad. (17,20) Cuando se presenta en edad pediátrica sucede aproximadamente alrededor de los 13 años de edad. (18)

Dentro de las manifestaciones clínicas asociadas a EC se encuentran: obesidad central, hipertensión arterial, dislipidemia, resistencia a la insulina, alteraciones en el metabolismo óseo, hipercoagulabilidad y alteraciones neuropsiquiátricas. Incrementando la morbi-mortalidad de los pacientes que la padecen. (16,17,19)

Otros signos clínicos que se pueden encontrar en esta enfermedad son la presencia de estrías violáceas abdominales, axilares e inguinales; disfunción gonadal, infertilidad, hiper androgenismo con oligo-amenorrea e hirsutismo secundarios. (19)

Para entender la EC es necesario conocer fisiología normal que involucra la secreción de cortisol de manera circadiana teniendo un pico matutino y nadir nocturno; así como su liberación en entidades pro inflamatorias y de estrés (18). Es entonces, cuando la hormona liberadora de corticotropina (CRH) es liberada desde el núcleo paraventricular y transportada vía sistema portal hipofisario a la glándula hipófisis. (19) En donde se une a su receptor específico CRH-R1 estimulando así a la

proopiomelacortina (POMC) que posteriormente es procesada a ACTH y finalmente liberada a la circulación sistémica. Estimulando de ésta manera la generación de cortisol y glucocorticoides a nivel de la corteza adrenal. (18,19,20) El cortisol circulante genera retroalimentación negativa al hipotálamo e hipófisis regulando a nivel central la secreción de CRH y ACTH. (18,20)

En condiciones anormales como lo es la EC el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal está afectado provocando la elevación sostenida de los niveles séricos de cortisol. (19)

Para establecer el diagnóstico de la EC se debe realizar un abordaje multidisciplinario iniciando desde la sospecha clínica con el SC establecido; seguido de una gama de estudios tanto de gabinete como de laboratorio como lo son; niveles hormonales de cortisol tanto séricos como en orina, estudios de imagen por resonancia magnética y finalmente estudios invasivos como el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores (BIPSS) por sus siglas en inglés, para el diagnóstico etiológico de la enfermedad. (21).

Generalmente se utilizan las siguientes pruebas: 1) medición de excreción de cortisol en 24 horas. 2) la demostración de la pérdida de la retroalimentación inhibitoria en el eje Hipotálamo-Hipófisis adrenal. Y 3) demostración de la alteración en la variación de los niveles de cortisol diurno con la medición de la concentración salival de cortisol por la noche. Dos de estas tres pruebas con resultados positivos se consideran diagnósticas. (22)

Una vez establecido el diagnóstico de SC utilizando los métodos descritos por Nieman y colaboradores (23); es mandatorio realizar la búsqueda etiológica del hipercortisolismo endógeno.

Para superar el reto que implica el diagnóstico de EC también es necesario determinar si éste estado es secundario a un mecanismo ACTH dependiente, ya sea ocasionado por un adenoma hipofisario o un tumor ectópico; o bien, asociado a un mecanismo independiente como una tumoración adrenal. (18, 22, 23)

Al obtener la confirmación bioquímica del hipercortisolismo se deben de utilizar los estudios de imagen para confirmar la etiología hipofisaria. (3, 22)

La imagen por resonancia magnética de la región selar puede no evidenciar la presencia de un adenoma hipofisario hasta en el 50% de los casos. (3) en caso de ser positiva y documentar la existencia de un adenoma mayor a 6mm se confirma el diagnóstico de enfermedad de Cushing dando hasta un 96% de especificidad diagnóstica. (3,22,23, 25, 26).

En caso de no evidenciar la presencia de un tumor hipofisario, se procede a realizar un muestreo de senos petrosos bilateral con medición central y periférica de los niveles de ACTH en suero. (3,22, 24)

La desventaja descrita de este método diagnóstico es que es un método invasivo con riesgos de sangrado, trombosis, infarto y lesión a nervios craneales. (24)

La exactitud diagnóstica de BIPSS es de aproximadamente el 95%. (22) Para considerar la prueba como positiva, la tasa de concentración de ACTH de la muestra basal a nivel central comparada con la muestra periférica debe ser mayor a 2; y posterior a la estimulación de CRH debe ser mayor a 3. estableciendo así el diagnóstico de enfermedad de Cushing. (21,22,24)

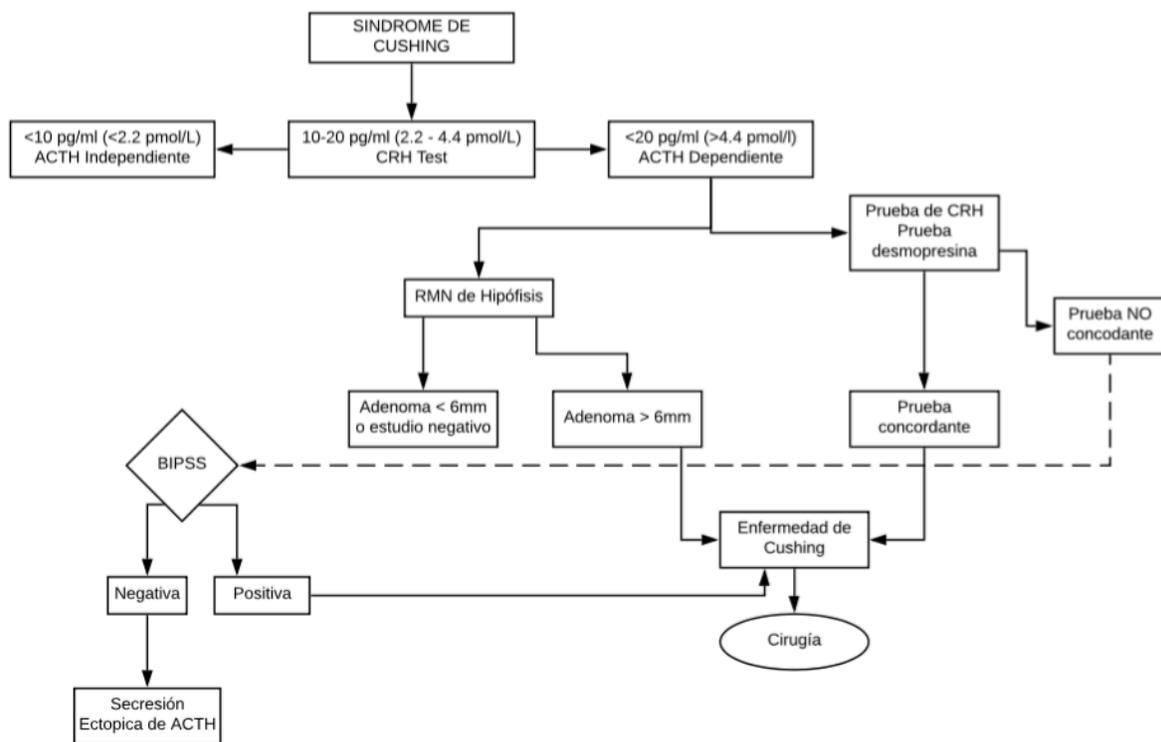


Figura 2. Diagrama de flujo adaptado para el abordaje diagnóstico para la enfermedad de Cushing.

Es importante tomar a consideración que la lateralización de la tumoración mediante el muestreo de senos petrosos es exacta en hasta en un 70-100% de los casos. (27) Esto se debe al probable drenaje venoso unilateral del seno, el cual repercute en la concentración de ACTH en las muestras obtenidas. (24).

En base a lo establecido por Oldfield y colaboradores la lateralidad de la tumoración puede determinarse si la tasa de relación de la muestra basal entre ambos senos es mayor a 1.4 en pacientes con enfermedad de Cushing y Adenoma hipofisario. (28)

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING

El tratamiento de los tumores hipofisarios debe ser completo, multidisciplinario e individualizado. (12)

El objetivo del tratamiento en la EC busca reducir los niveles de cortisol en sangre para eliminar síntomas y comorbilidades asociadas a esta entidad (9,25). A pesar de múltiples reportes, se ha documentado que la tasa estandarizada de mortalidad asociada a EC es de 0.98 – 9.3 comparada con la población normal siendo de etiología cardiovascular la más frecuente. (15,19) Sin embargo, con el tratamiento quirúrgico obteniendo la remisión de la enfermedad la mortalidad se asemeja a la de una población sana. (28) Mientras que los pacientes con enfermedad de Cushing persistente o recurrente, presentan un aumento en la tasa de mortalidad de hasta el doble (29).

A pesar de diferentes opciones terapéuticas, el tratamiento de elección es la resección tumoral con abordaje vía transesfenoidal, ya sea mediante técnica microquirúrgica o endonasal endoscópica. (16,17,25,29,33,35).

Ambas técnicas, con el tiempo han demostrado ser eficaces y se han llegado a utilizar en conjunto; sin embargo, con el advenimiento de la técnica endoscópica descrita en 1992 se ha convertido en una opción de tratamiento para esta patología. (16, 30)

El microscopio, permite una visualización tridimensional del campo quirúrgico permitiendo una mejor diferenciación de las estructuras en el campo, a diferencia del endoscopio con un campo bidimensional. (16,30) El endoscopio, con sus múltiples ventajas tecnológicas y ópticas permite una mayor y mejor visualización del campo quirúrgico por lo cual permite buscar una resección total de los tumores de la región selar y potencialmente disminuir las complicaciones. Así como preservación de la función naso sinusal, menor estancia hospitalaria, rápida recuperación y menor discomfort para el paciente. (26,30,31,32)

La tasa de curación descrita en EC posterior a la cirugía es de 60-90% dependiendo la serie y con alta tasa de recurrencia documentada hasta en un 15-25%. (33,34,38)

A pesar que la cirugía transesfenoidal es un procedimiento seguro. (5,6,10,16,17,27,32) Dentro de las complicaciones asociadas al procedimiento quirúrgico independientemente de la técnica utilizada se

pueden enumerar las siguientes: fistula de líquido cefalorraquídeo, sangrado, infección, lesión vascular, lesión a estructuras nerviosas y alteraciones hormonales ya sea de manera transitoria o permanente. (10,16,27).

Entre las complicaciones hormonales, el hipopituitarismo es la más frecuente presentándose hasta en el 25% de los casos. (9) Por otra parte la diabetes insípida se presenta cuando hay afección de la adenohipófisis, presentándose de manera transitoria en 5-7% de los casos (31). Diabetes insípida permanente hasta en un 3% y secreción inapropiada de hormona antidiurética hasta en un 9% (10,32).

La segunda línea de tratamiento para la EC en casos en los cuales no se alcanzó la curación y remisión de la enfermedad se encuentran la radioterapia, la re-intervención quirúrgica, adrenalectomía y el manejo médico farmacológico. (35)

La indicación para iniciar tratamiento con radioterapia en cualquiera de sus modalidades es la persistencia de hipercortisolismo sérico posterior a la cirugía transesfenoidal ya sea con Gamma Knife™, Cyberknife™ o fraccionada a través del acelerador lineal o mediante rayo de protones. (36) Esta modalidad terapéutica logra un control de la enfermedad hasta en 50-60% de los casos en un periodo de 3-5 años. (37)

Los riesgos asociados a este tipo de tratamiento incluyen hipopituitarismo anterior hasta en un 60% a 5 años posterior a la radiación. (38)

El tratamiento farmacológico para la enfermedad de Cushing basado en las recomendaciones de las guías clínicas publicadas para el tratamiento en pacientes con enfermedad persistente, recurrente o no candidatos a intervención quirúrgica; también en aquellos que están en espera de los efectos de la radioterapia. (39,53) Este tratamiento está dirigido a disminuir la síntesis de secreción de cortisol. Ya sea mediante la inhibición de la esteroidogénesis y en pacientes con diabetes mellitus o resistencia a la insulina, se recomiendan los antagonistas de glucocorticoides. (40)

Entre los fármacos utilizados se encuentran los siguientes:

MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING

GRUPO	MEDICAMENTO	MECANISMO DE ACCIÓN
Inhibidores de la esteroidogénesis	Mitotano	Agente adrenolítico que inhibe la cadena lateral del colesterol al igual que al citocromo P450 produciendo efectos tóxicos sobre las mitocondrias en las células corticales suprarrenales impactando en la disminución de la producción de cortisol alterando el metabolismo de los esteroides.

	Ketoconazol	Agente antifúngico que bloquea varios pasos en la biosíntesis de esteroides mediante la inhibición del citocromo P450 logrando una disminución en los niveles de cortisol en el 50% de los pacientes.
	Metyrapone	Potente inhibidor de 11-βhidroxilasa, y en menor grado de 18hidroxilasa logrando una normalización de los niveles de cortisol hasta en un 70% de los casos
	Etomidato	Sedante y potente inhibidor de intravenoso de 11-βhidroxilasa utilizado en unidades de terapia intensiva
	Osilodrostat	Inhibidor de la aldosterona sintetasa (CYP11B2) y 11-βhidroxilasa logrando una reducción del cortisol aproximadamente en un 79%.
	Levoketoconazol	2S, 4R enantiómero con inhibición de CYP11B1, CYP17 y CYP21 con menor grado de hepatotoxicidad.
Antagonistas de los Receptores de Glucocorticoides	Mifepristona	Antagonista de receptores de glucocorticoides y progestágeno con efecto sobre los niveles de glucosa en sangre y la disminución de la presión diastólica
Agentes con disminución en los niveles ACTH	Cabergolina	Agonista dopaminérgico con efecto anti secretor y anti tumoral utilizado en prolactinomas. Debido a la presencia de receptores dopaminérgicos en adenomas corticotropos, este medicamento en altas dosis puede contribuir con adecuado control para la EC.
	Pasireotide	Análogo de la somatostatina con afinidad al receptor SSTR5 puede ser utilizado como monoterapia o en combinación con cabergolina logrando una disminución de los niveles de cortisol hasta en un 40%.

La adrenalectomía bilateral es otra opción terapéutica quirúrgica segura y eficaz. Indicada cuando la cirugía transesfenoidal no fue exitosa o si se presenta enfermedad refractaria a tratamiento. (39,40) Una de las principales ventajas de este procedimiento radica en lograr un control inmediato del hipercortisolismo. Sin embargo, pacientes sometidos a este tratamiento requieren de tratamiento glucocorticoide y mineralocorticoide sustitutivo de por vida. (41) Los estudios publicados por Smith et al y por Ding et al, demostraron una sobrevida mayor al 90% en el primer año y mayor al 85% a los 5 años posterior a la adrenalectomía bilateral. (42,43)

En el presente trabajo buscamos comparar la tasa de remisión y el control de la enfermedad de Cushing en base a la técnica quirúrgica utilizada en nuestro instituto.

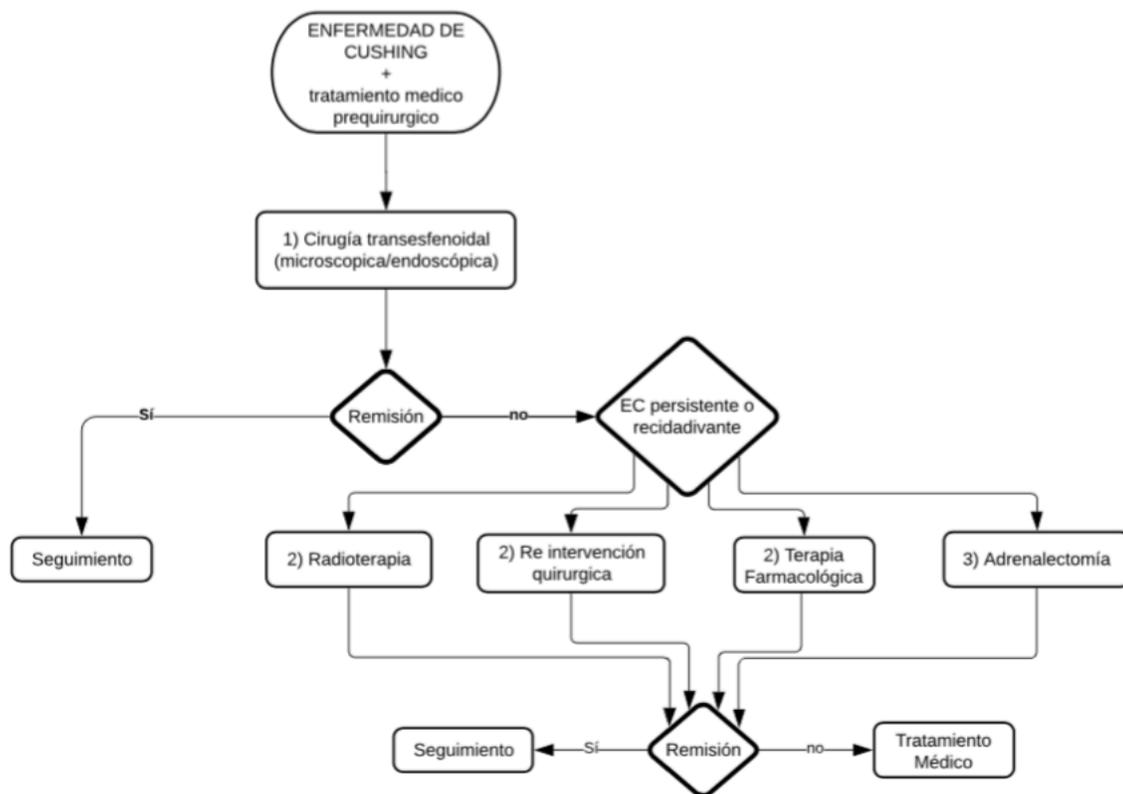


Figura 2. Diagrama de flujo terapéutico sugerido para la Enfermedad de Cushing.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Cushing es una entidad con una elevada morbi-mortalidad para los pacientes que la padecen. La remisión de la enfermedad no siempre se alcanza mediante un abordaje clásico microquirúrgico, el cual en algunas series se alcanza una resección total hasta el 40 - 50% de los casos. Convirtiendo la re-intervención quirúrgica para la resección del tumor residual en un incremento en la morbimortalidad y técnicamente un procedimiento más complejo.

Con la introducción de la cirugía endonasal endoscópica para la resección de adenomas hipofisarios incluye varias ventajas, entre las cuales se describen; mejor ángulo de visión, preservación de la función naso sinusal, menor estancia hospitalaria, rápida recuperación, menor discomfort en el paciente además de estar asociada a menores complicaciones. Permitiendo una resección más amplia y mejor control de la enfermedad.

HIPÓTESIS

La técnica endonasal endoscópica con sus aportaciones técnicas permite una mayor y mejor visualización de las estructuras neurovasculares con acceso directo a la región selar, las cuales permitirán una mejor identificación de la tumoración y una resección completa de la misma. Por consiguiente, un mejor control de la enfermedad de Cushing y una disminución en la morbimortalidad de la enfermedad.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Demostrar que la tasa de remisión y control de la enfermedad de Cushing es Mayor mediante un abordaje endonasal endoscópico, a la obtenida mediante un abordaje microscópico transesfenoidal.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Demostrar que la tasa de complicaciones con la técnica endoscópica es similar o menor a la obtenida con la técnica microquirúrgica.
2. Demostrar una menor tasa de re-intervención quirúrgica mediante el abordaje endonasal endoscópico.

JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez es considerado como un centro de referencia nacional para pacientes con patología neuroquirúrgica. La enfermedad de Cushing conlleva una elevada morbimortalidad a mediano y a largo plazo a pesar del tratamiento. En nuestra institución contamos con la tecnología, la casuística y el personal médico con la experticia necesaria para realizar un abordaje multidisciplinario a cada uno de los casos estudiados con lo cual basados en la literatura propia de nuestro instituto como la internacional, buscamos documentar que la tasa de remisión y el control de la enfermedad de Cushing es mayor mediante un abordaje endoscópico. Con los resultados obtenidos se pretende publicar nuestros hallazgos a nivel internacional estableciendo a la cirugía transesfenoidal con técnica endoscópica como el estándar de oro para el tratamiento de la enfermedad con menores complicaciones.

TRACENDENCIA

La neurocirugía endoscópica es un campo de la neurocirugía en constante desarrollo, brindando nuevas opciones de diagnóstico y tratamiento para distintas enfermedades cerebrales permitiendo mantenernos a la vanguardia tanto nacional como internacional para nuestros pacientes.

La enfermedad de Cushing es una patología con alto impacto en la morbimortalidad de quienes la padecen, por lo cual al corroborarse la hipótesis planteada en esta investigación se puede considerar y proponer como una nueva línea de tratamiento para esta enfermedad.

Además, este estudio comprende la serie es la más grande publicada en Latinoamérica con este enfoque en la enfermedad de Cushing; manteniendo al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía como la principal escuela en nuestro país para cirugía de base de cráneo, con énfasis en la neurocirugía endoscópica; siendo referencia mundial y latinoamericana de las innovaciones y pautas de tratamiento que se llevan a cabo en nuestra prestigiosa institución.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio cohorte retrospectivo el cual se basó en la revisión de los expedientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Cushing que hayan sido intervenidos quirúrgicamente para el tratamiento de dicha enfermedad en un periodo de tiempo comprendido entre enero del año 1999 hasta diciembre del 2018.

Posterior a la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Cushing se incluyeron 52 expedientes en el estudio, de los cuales tuvieron que descartarse 2 por no cumplir con los criterios de inclusión para el análisis estadístico.

La población a estudiar se dividió en 2 grandes grupos: 1) pacientes operados por abordaje con técnica microscópica (TM) y 2) pacientes operados con técnica endonasal endoscópica (EE).

Los criterios de inclusión tomados para nuestro análisis fueron:

- Pacientes con diagnóstico establecido de enfermedad de Cushing.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes afiliados al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento quirúrgico tanto con técnica microscópica, endoscópica, radiocirugía o alguna combinación entre las anteriormente mencionados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Pacientes que cuenten con perfil hormonal de control postquirúrgico.
- Pacientes con expediente clínico completo para este estudio.

Los criterios de exclusión utilizados para nuestro estudio fueron:

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que no cuenten con afiliación al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Pacientes cuyo tratamiento quirúrgico se haya realizado fuera del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Todo paciente con expediente incompleto para el adecuado análisis estadístico.
- Para determinar el estado actual de la enfermedad en los pacientes se tomaron los parámetros en las Guías de práctica Clínica propuestos por la Sociedad Endocrinológica.

Definiendo como remisión de la enfermedad cuando los niveles de cortisol sérico postquirúrgico con un cortisol sérico matutino de 5 µg/dL (138 nmol/L) o UFC 28 –56 nmol/d o también con valores de 10 –20 µg/d dentro de los primeros 7 días post quirúrgicos. Para nuestro análisis también se tomaron en cuenta las siguientes definiciones: Remisión de la enfermedad: Cortisol <2 µg/dL sin síntomas, Control de la Enfermedad: Cortisol 2-10 µg/dL sin síntomas y NO Control de la Enfermedad: Cortisol >10 µg/dL con síntomas.

Análisis estadístico

Los datos presentados en esta serie fueron analizados utilizando IBM SPSS Statistics V.20 (Armonk, New York, USA). Se realizó estadística descriptiva que fue expresada con medias, medianas, porcentajes y rangos. Se realizó Chi Cuadrada para análisis de variables categóricas y prueba T de muestras-independientes para variables continuas. Se consideró estadísticamente significativo cuando el valor de probabilidad fue menor de 0.05.

VARIABLES utilizadas:

<i>VARIABLE</i>	<i>DEFINICION</i>	<i>CONCEPTO</i>	<i>UNIDAD DE MEDICION</i>	<i>TIPO DE VARIABLE</i>
<i>Edad</i>	Demográfica	Años cumplidos	Años	Cuantitativa Discontinua
<i>Género</i>	Demográfica	Masculino o Femenino	M/F	Cualitativa Dicotómica
<i>Tamaño Tumoral</i>	Microadenoma (<10mm) Macroadenoma (>10 – 40mm) Gigante (>40mm)	Tumor hipofisario productor de ACTH	Escala de Hardy Vezzina	Cuantitativa Continua
<i>Tipo de cirugía</i>	Tipo de cirugía realizada a los pacientes	Microscópico, Endoscópico o Radiocirugía	TM/EE/SRS	Cualitativa Dicotómica
<i>Niveles serios de Cortisol</i>	Presencia de cortisol en sangre	Presencia de cortisol en sangre en estado postquirurgico	µg/dL	Cuantitativa Continua

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Ésta investigación se realizó de acuerdo con los principios establecidos en la declaración de Helsinki y en la resolución 008430 de Octubre 4 de 1993; y debido a que esta investigación se consideró como de mínimo riesgo y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el artículo 6 de la presente resolución, este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

- a) Se ajustó a los principios científicos y éticos que la justificaron.
- b) Se fundamentó en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
- c) Se realizó con el conocimiento que se pretende producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
- d) Se llevó a cabo cuando con la autorización: del representante legal de la institución investigadora y de la institución donde se realizó la investigación; Consentimiento informado de los participantes; y la aprobación del proyecto por parte del comité de Ética en investigación de la Institución.

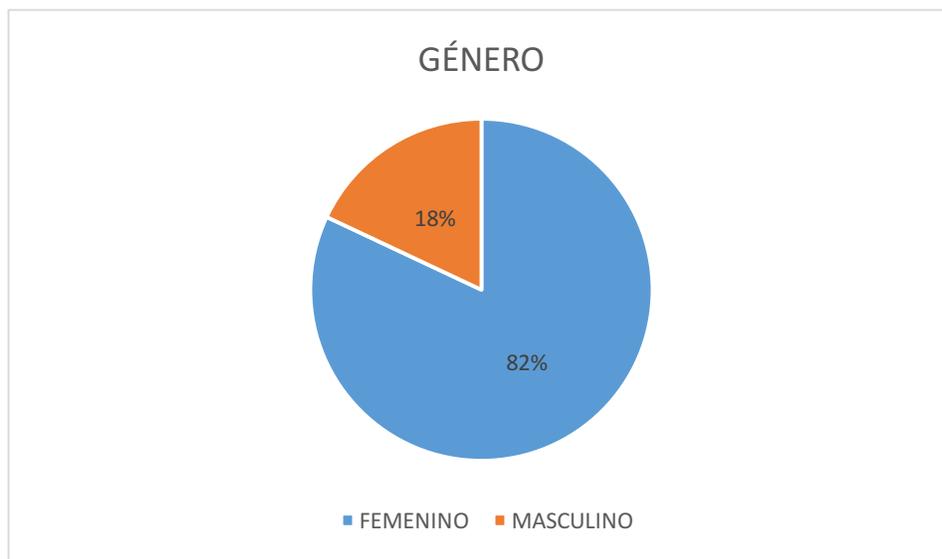
CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Este estudio fue financiado por recursos propios de los investigadores.

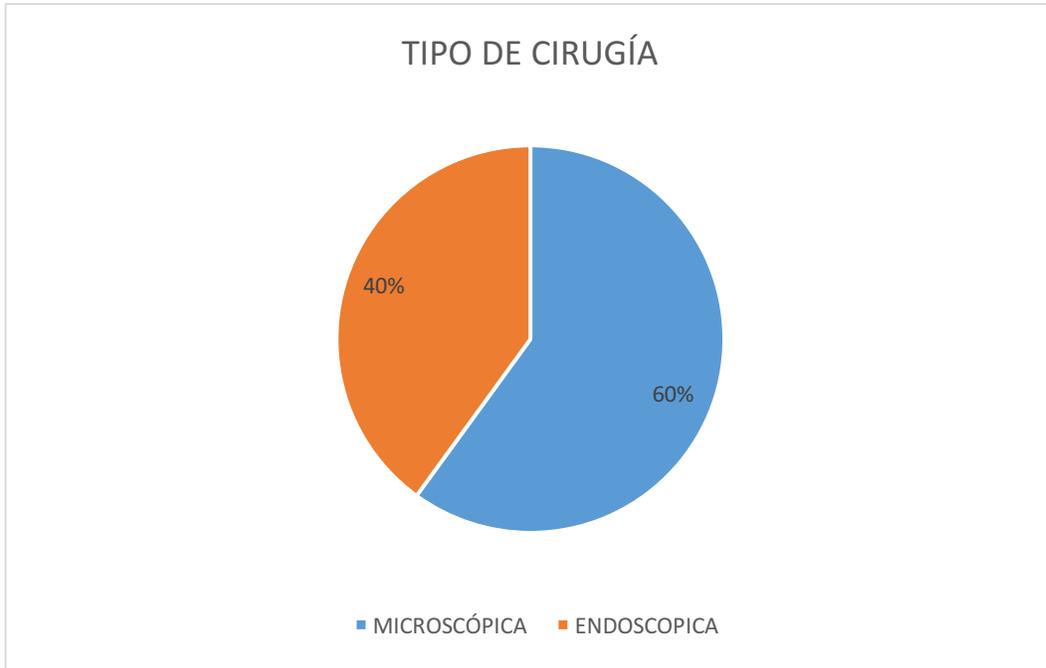
RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Cushing del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que contaran con los criterios de inclusión para nuestro estudio, en un periodo comprendido entre enero del año 1999 hasta diciembre del 2018.

De estos pacientes, 41 mujeres y 9 hombres con una edad media de 35.2 años (rango 17 – 58 años) y una mediana de seguimiento de 69 meses (2- 298 meses).



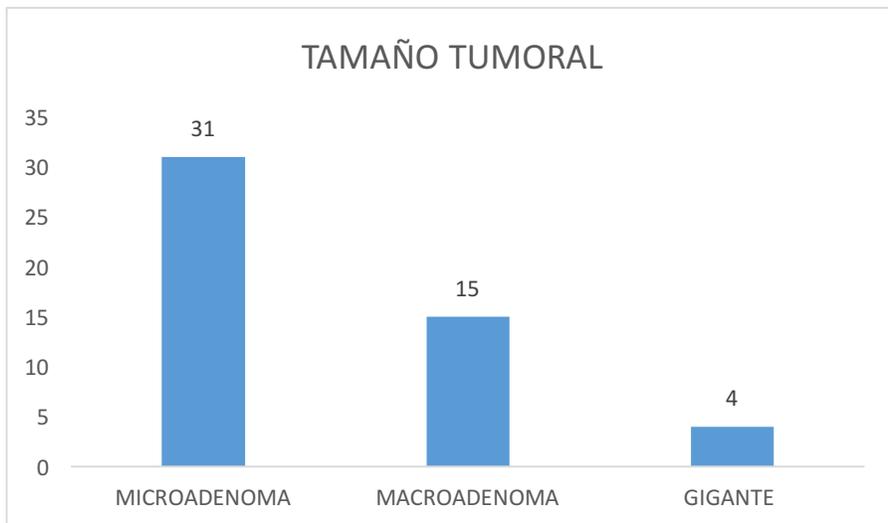
Treinta pacientes (60%) fueron sometidos inicialmente a cirugía transesfenoidal microscópica (TM) y veinte pacientes (40%) a cirugía endonasal endoscópica (EE). Siete pacientes fueron sometidos a una segunda cirugía del grupo TM, de los cuáles en cuatro se realizó cirugía EE y en tres TM. Dos de estos pacientes también fueron tratados con radiocirugía estereotáctica sin respuesta a tratamiento previo a la cirugía EE.



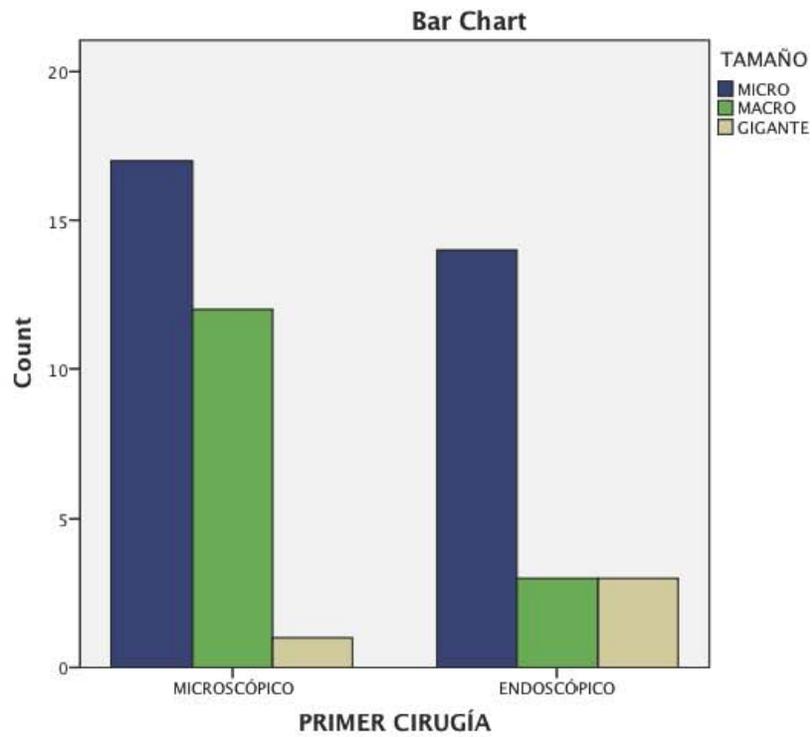
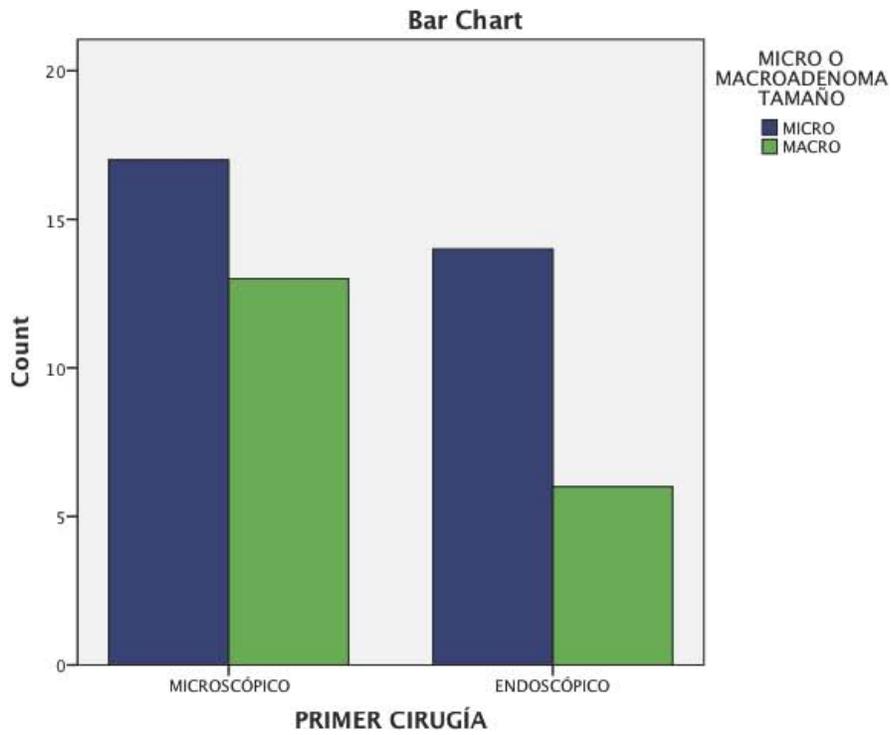
En cuanto al tamaño tumoral; treinta y uno (62%) fueron microadenomas (<10.0 mm) y diecinueve (38%) macroadenomas (>10mm); de los cuáles, cuatro (8%) fueron gigantes (>40mm).

TAMAÑO

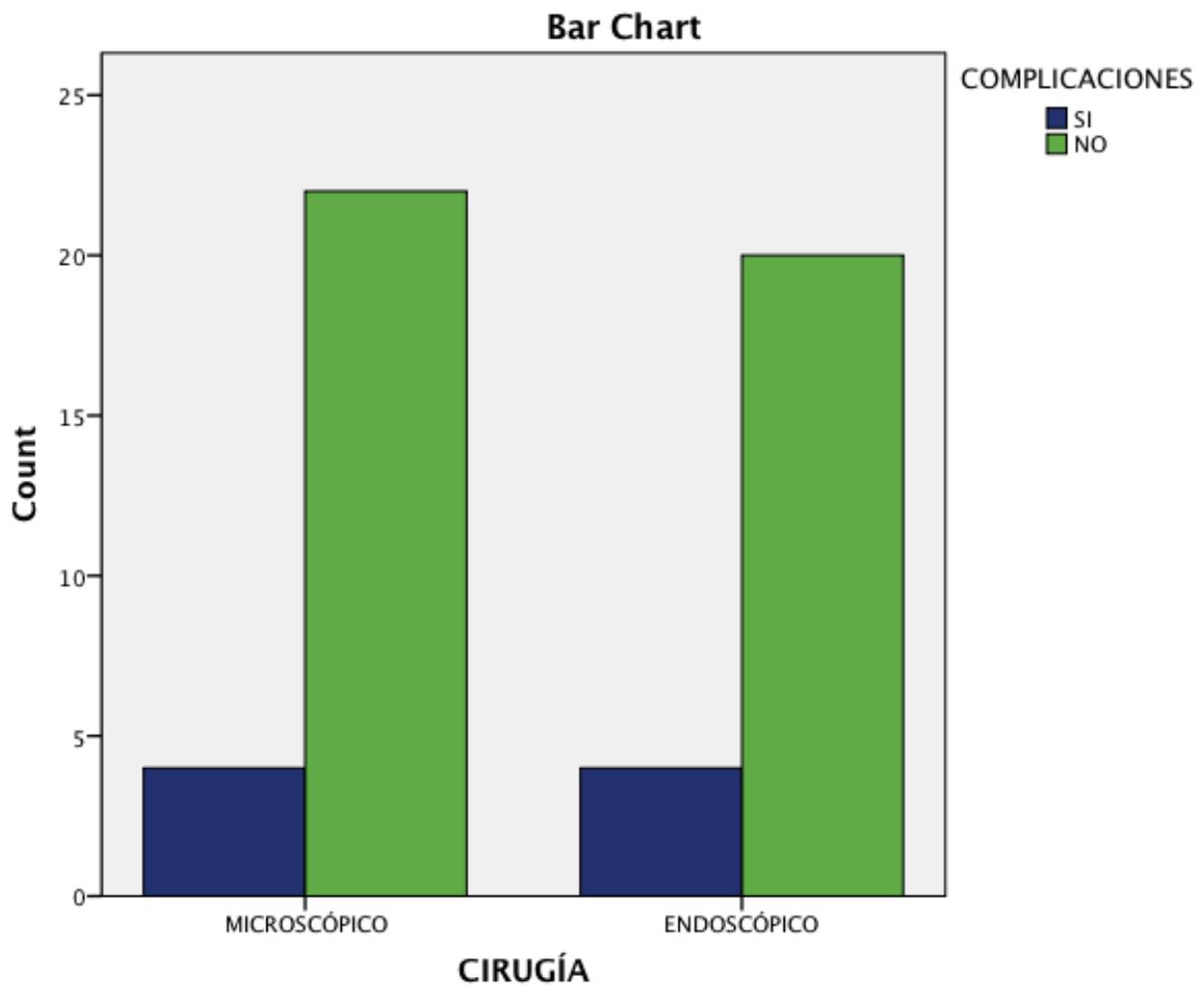
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	Bootstrap for Percent ^a			
					Bias	Std. Error	95% Confidence Interval	
							Lower	Upper
Valid MICRO	31	62.0	62.0	62.0	.0	7.3	47.1	75.5
MACRO	15	30.0	30.0	92.0	.1	7.0	17.6	44.0
GIGANTE	4	8.0	8.0	100.0	-.1	3.7	2.0	16.0
Total	50	100.0	100.0		.0	.0	100.0	100.0



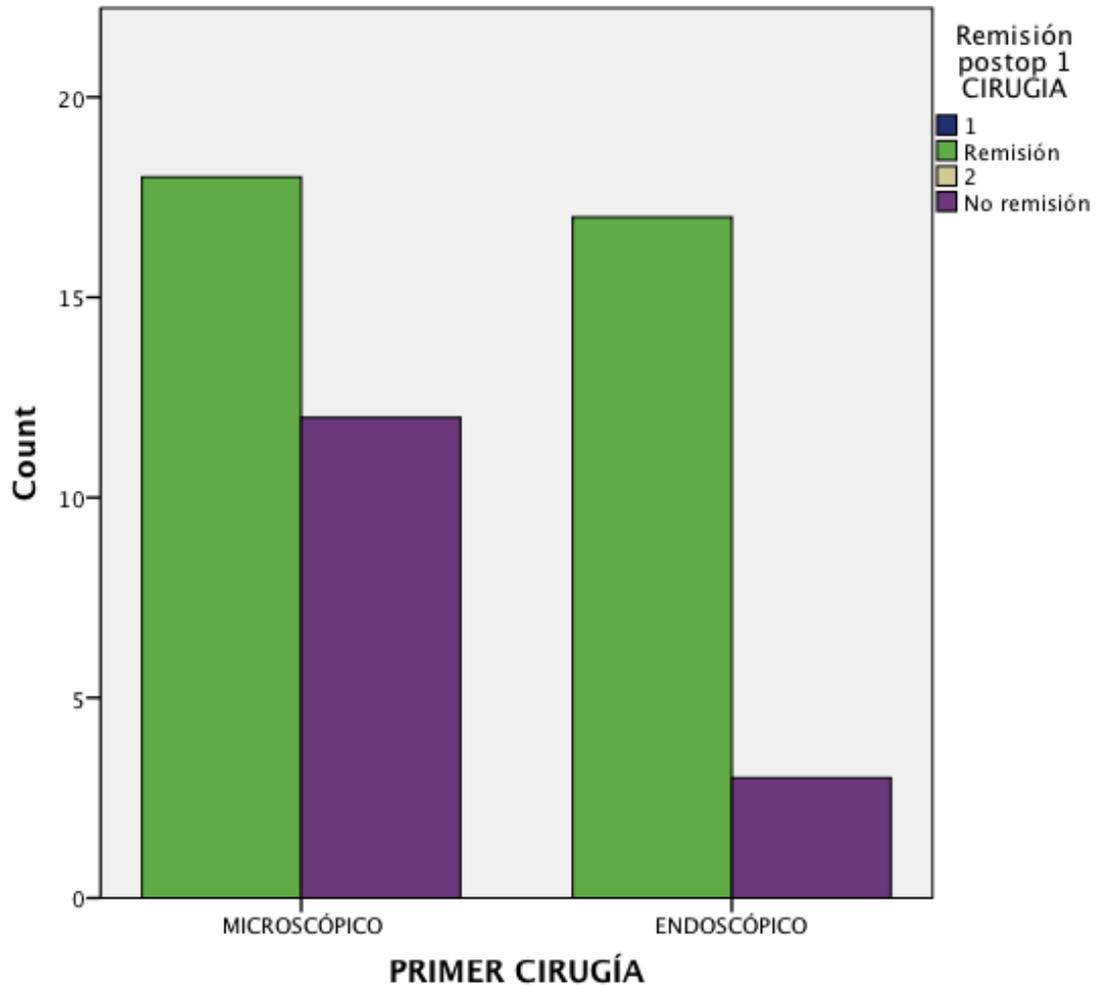
Un mayor número de macroadenomas (43.3% TM vs 30% EE) fueron tratados por vía TM, sin embargo, no fue estadísticamente significativo ($p=0.341$).



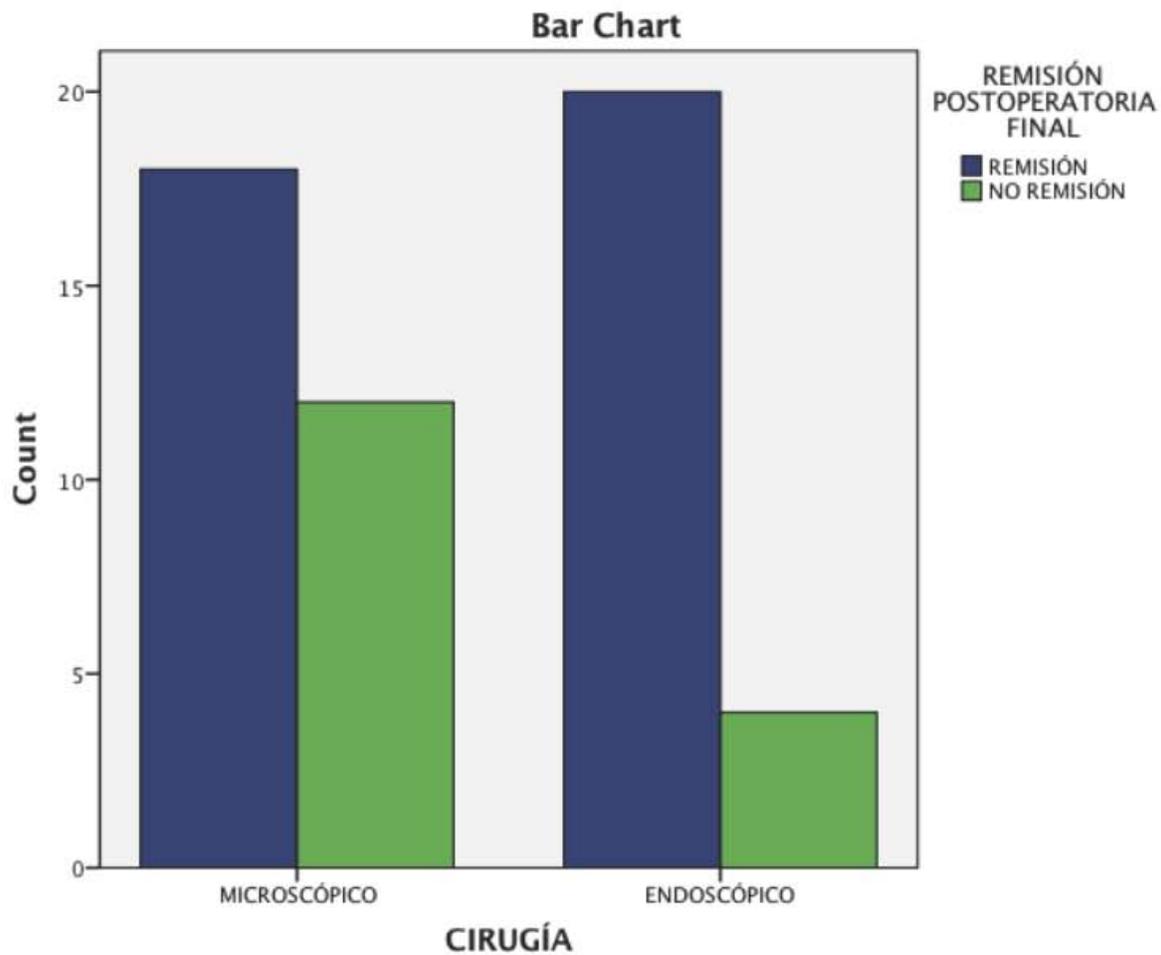
En el grupo EE se observaron complicaciones en cuatro pacientes (16.7%). El primero, presentó fístula de LCR; el cuál se resolvió con la colocación de un catéter subaracnoideo. Uno presentó insuficiencia suprarrenal en las primeras 48 horas del postoperatorio que requirió manejo en terapia intensiva y resolvió con glucocorticoides. Uno presentó sinequias nasales que requirieron manejo por el servicio de otoneurología. El último presentó una rinosinusitis fúngica tardía que requirió manejo farmacológico intrahospitalario. En el grupo TM cuatro pacientes (15.4%) tuvieron complicaciones.



Después de la primera cirugía, 18 pacientes (60% TM) vs 17 (85% EE) tuvieron remisión postoperatoria ($p=0.061$).



De los diecisiete que no remitieron a siete se les realizó una segunda cirugía, de los cuáles cuatro fueron sometidos a cirugía EE. Un paciente del grupo TM fue sometido a 3 cirugías TM, 2 transcraneales anterolaterales y una EE. De los pacientes re operados; tres pacientes (75%) del grupo EE remitieron y tres (100%) del grupo TM no remitieron ($p=0.047$). En total se realizaron 34 cirugías microscópicas y 24 endoscópicas, si comparamos la tasa de remisión postoperatoria para ambos grupos se obtuvo remisión en 52.9% del grupo TM vs 83.3% del grupo EE ($p=0.017$).



CIRUGÍA * REMISIÓN POSTOPERATORIA FINAL Crosstabulation

			REMISIÓN POSTOPERATORIA FINAL		Total
			REMISIÓN	NO REMISIÓN	
CIRUGÍA	MICROSCÓPICO	Count	18	16	34
		% within CIRUGÍA	52.9%	47.1%	100.0%
		% within REMISIÓN POSTOPERATORIA FINAL	47.4%	80.0%	58.6%
		% of Total	31.0%	27.6%	58.6%
	ENDOSCÓPICO	Count	20	4	24
		% within CIRUGÍA	83.3%	16.7%	100.0%
		% within REMISIÓN POSTOPERATORIA FINAL	52.6%	20.0%	41.4%
		% of Total	34.5%	6.9%	41.4%
	Total	Count	38	20	58
		% within CIRUGÍA	65.5%	34.5%	100.0%
		% within REMISIÓN POSTOPERATORIA FINAL	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	65.5%	34.5%	100.0%

Con respecto al tamaño del adenoma en toda la serie se obtuvo remisión en el 77.4% de los microadenomas y 73.7% de los macroadenomas ($p=.265$). Sin embargo, analizando solo el grupo EE 94.1% de los microadenomas tuvieron remisión temprana vs 57.1% de los macroadenomas; lo cual fue estadísticamente significativo ($p=0.031$). De acuerdo con el género, no existió diferencia significativa para remisión ($p=0.891$). En relación con la edad, los pacientes sin remisión tuvieron una mayor media de edad ($p=0.014$).

Durante el seguimiento dos pacientes presentaron recidiva después de cinco (EE) y cuatro años (TM); los cuáles fueron enviados radiocirugía. En total se sometieron a radiocirugía estereotáctica a doce pacientes. Dos pacientes recibieron radiocirugía previa a la decisión de cirugía EE y diez se les realizó radiocirugía estereotáctica como tratamiento final (rango 25 – 33 Gy). En total con radiocirugía se logró remisión en cinco pacientes (41.7%), control de la enfermedad en dos pacientes (16.7%) y no remisión en cinco pacientes (41.7%). Al final de seguimiento incluyendo cirugía y radiocirugía se obtuvo remisión 43 pacientes (74.1%). En los pacientes los que no se pudo controlar la enfermedad se inició manejo farmacológico adyuvante con Pasiriotide, Ketoconazol y en uno de ellos Temozolomida.

DISCUSIÓN

Este estudio representa una muestra de 50 pacientes mexicanos con diagnóstico de Enfermedad de Cushing del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” con una incidencia mayor en mujeres (82%) con una edad media al momento del diagnóstico de 35.2 años un mínimo de 17 años y un máximo de 58 años.

La cirugía transesfenoidal continúa siendo la piedra angular en el tratamiento de esta enfermedad. La tasa de remisión en manos expertas en nuestro estudio independientemente de la técnica utilizada alcanzó entre un 60-80% de los casos. La tasa de complicaciones fue del 16.7% y 15.4% en los grupos endonasal endoscópico y microscópico respectivamente.

Está ampliamente descrito a nivel internacional la tasa de remisión de la enfermedad de Cushing; sin embargo, son pocos los estudios que realizan la comparación de los abordajes transesfenoidales con técnica microscópica y con técnica endoscópica. Un estudio de meta análisis recientemente publicado por Broersen y colaboradores en 2018 en el que documenta que no hay una diferencia clara entre ambos abordajes.

En nuestro estudio logramos un mejor control de la enfermedad secundaria a microadenomas con técnica endoscópica a diferencia de lo establecido en otras publicaciones que favorecen a mayor remisión con la técnica endoscópica en los macroadenomas. (16, 44)

En base a lo publicado por Dehdashti y Sarkar y colaboradores en sus series; nuestra tasa de remisión posquirúrgica fue mayor, alcanzando el 85% con el abordaje endoscópico mientras que en su serie reportan una tasa del 81% y 76.6% respectivamente. También siendo superior a la remisión alcanzada con la técnica microscópica. (16, 46, 47, 48, 54, 58, 60, 61) Sin embargo nuestros resultados globales con respecto a la remisión temprana fueron similares a lo publicado por Hassan-Smith y colaboradores. (52, 58)

Las complicaciones presentadas en nuestra serie son del 16.7%, en las cuales se encuentran la fistula de líquido cefalorraquídeo, insuficiencia adrenal, sinequias septales y rinosinusitis fúngica; son mayores con respecto a lo establecido en la literatura (16, 49, 64). Ésta cifra la atribuimos al tamaño de nuestra muestra; sin embargo, en un análisis individual la tasa de complicaciones es similar a lo estipulado en otros estudios. (48, 49, 51, 57, 60, 61, 63)

Con respecto al tamaño tumoral nuestros hallazgos coinciden con lo publicado por Hofstetter y cols, quienes establecen que los tumores mayores a 5 cm de diámetro máximo son más susceptibles a

morbilidad perioperatoria disminuyendo así la probabilidad de una resección completa y remisión de la enfermedad. (49)

En este estudio, la tasa de remisión temprana en macroadenomas fue menor con respecto al control obtenido en los microadenomas. Siendo los macroadenomas y tumores gigantes candidatos a re intervención quirúrgica. (16, 49, 51, 56) Esto difiere con lo publicado por Hwang y colaboradores quienes en su serie no encontraron diferencia alguna con respecto al tamaño tumoral y recidiva en la primera cirugía. (63)

En los pacientes con enfermedad persistente o recurrente, que requirieron de una segunda intervención quirúrgica, se alcanzaron mejores tasas de remisión con la técnica endoscópica de hasta el 75% siendo esta cifra mayor a lo publicado por Shirvani y colaboradores. Así mismo la remisión es mayor que la obtenida mediante la técnica microscópica, confirmando de esta forma la seguridad y la efectividad de la endoscopia en re intervención quirúrgica. (16, 56, 57, 61, 68, 71)

Con respecto a la tasa de remisión final, nuestros resultados fueron similares a lo previamente publicado alcanzando una remisión del 83.3% con abordaje endonasal endoscópico. (58, 60, 61)

Para nuestro conocimiento, ésta es la serie más grande reportada en Latinoamérica; sin embargo, la principal limitante en este estudio es el tamaño de la muestra, haciendo énfasis en la población de macroadenomas la cuál es relativamente pequeña. Por lo que se deberá continuar con este tipo de estudios para corroborar nuestros hallazgos.

CONCLUSION

Esta establecido que la primera línea de tratamiento para la enfermedad de Cushing es la cirugía con la finalidad de disminuir la morbimortaliad asociada a esta enfermedad.

En nuestro estudio, demostramos que los resultados alcanzados en la remisión de la enfermedad son comparables entre ambas técnicas, sin embargo, para el abordaje endonasal endoscópico se logra un mejor control de la enfermedad logrando una remisión de hasta 83.3% independientemente del tamaño tumoral y un 94.1% en pacientes con microadenomas.

Estos hallazgos corroboran que el abordaje endonasal endoscópico en nuestro instituto tiene superioridad sobre el microscópico además de ser una opción terapéutica segura y eficaz para la enfermedad recurrente y persistente.

REFERENCIAS:

1. Medvei VC., The History of Cushing's disease: a controversial tale. *Journal of the Royal Society of Medicine*. Vol. 84. 363-366. 1991
2. Mehta GU., Russel RI, Oldfield EH., History of Pituitary Surgery for Cushing Disease. *J Neurosurg* 116:261-268. 2012.
3. Lacroix A., Feelders RA., Stratakis CA. Et al. Cushing's Syndrome. *The Lancet*. 2015
4. Liu Jk., Das K., Weiss MH., The History and evolution of transphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 95:1083-1096. 2001
5. Cappabianca P., de Dvitiis E., Back to the Egyptians: Neurosurgery via the Nose. A five thousand year history and the recent contributions of the endoscope. *Neurosurg. Rev*30:1 1-7. 2007
6. Jane JA Jr., Han J., Prevedello DM., et al. Perspectives on endoscopic transphenoidal surgery. *Neurosurg Focus*. 2005. 15; 19(6):e2.
7. Romano-Feinholz S., Alcocer-Barradas V., Benitez-Gasca A., et al. Hybrid fluorescein-guided surgery for pituitary adenoma resection: a pilot Study. *J Neurosurg*. 2019
8. Larkin S, Ansoorge O. Pathology And Pathogenesis Of Pituitary Adenomas And Other Sellar Lesions. *Endotext South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc.* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425704/>) [Accessed January 21, 2019]
9. Prete A, Corsello SM, Salvatori R. Current best practice in the management of patients after pituitary surgery. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2017;8(3):33–48.
10. Smith T. R., Hulou M. Complications after transsphenoidal surgery for patients with Cushing's disease and silent corticotroph adenomas. *Neurosurgical Focus*. 2015. 38 (2): 5-11.
11. Cooper O., Melmed S., Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: The silent tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 26(4):447-460.
12. Arafah BM. & Nasrallah MP., Pituitary Tumors: Pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocrine Related Cancer* (2001) 8 287-305.
13. Ironside JW. Pituitary Gland Pathology. *J Clin Pathol* 2003 56:561-568.
14. Tortosa F., Webb SM., Adenomas hipofisarios atípicos: experiencia de 10 años en un centro de referencia de Portugal. *Neurología*. 2016;31(2):97-105

15. Pivonello R, Isidori A. Complications of Cushing's Syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016.
16. Broersen L, Biermasz N. Endoscopic Vs Microscopic transphenoidal surgery for Cushing's disease: Systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 2018.
17. Jane JA Jr, Laws ER Jr: The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3,093 patients. *J Am Coll Surg* 193:651–659, 2001
18. Lonser RR., Nieman L and Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis and management. *J Neurosurg* 126:404-417, 2017.
19. Pivonello R, De Leo M. The Treatment of Cushing Disease. *Endocrine Reviews*. 2015
20. Chang AC, Cochet M, Cohen SN: Structural organization of human genomic DNA encoding the pro-opiomelanocortin peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:4890–4894, 1980
21. Castinetti F., MOrange I., Conte-Devolx B., et al. Cushing's Disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:41
22. Bansal V., el Asmar N., Selman WR et al. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's Syndrome. *Neurosurg Focus* 38 (2):E4, 2015
23. Nieman L, Biller B., Findling JW., The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:1526–1540.
24. Zampetti B., Grossrubatscher E., Ciaramella PD., et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling. *Endocr Connect*. 2016 Jul; 5(4): R12-R25.
25. Yogi-Morren D, Habra MA, Faiman C et al. Pituitary mri findings in patients with pituitary and ectopic acth- dependent cushing syndrome: does a 6-mm pituitary tumor size cut-off value exclude ectopic ACTH syndrome? *Endocr Pract*. 2015 21 1098-103. doi: 10.4158/EP15662.OR. Epub 2015 Jun 29.
26. Loriaux L M.D., Ph.D. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. 1451 - 1459. 2017.
27. Jane JA, Jr., Thapar K, Kaptain GJ, Maartens N, Laws ER, Jr. Pituitary surgery: transsphenoidal approach. *Neurosurgery*. 2002;51(2):435-442.
28. Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, et al. Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *N Engl J Med* 1985 312 100-103.

29. Yaneva M, Kalinov K, Zacharieva S. Et al. Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):621–627.
30. Ammirati M, Wei L, Ciric I (2013) Short-term outcome of endoscopic versus microscopic pituitary adenoma surgery: a systematic review and metaanalysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(8):843–849.
31. Vaughn TB, Blevins LS, Vaphiades MS, Wand GS. Multimodal Assessment of Pituitary and Parasellar Lesions. In: Quiños-Hinojosa A (editor). *Schmidek & Sweet. Operative Neurosurgical Techniques. Indications, Methods and Results.* 6th edition. U.S.A: Elsevier Saunders, 2012:192-202.
32. Esquenazi Y., Essayed W. I., Singh H., Mauer E., Ahmed M, Christos P. J, Theodore H. Schwartz T. H,. Endoscopic endonasal versus microscopic transsphenoidal surgery for recurrent and/ or residual pituitary adenomas. *World Neurosurg.* 2017 May;101:186-195
33. Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt CH, Jorgensen JO. Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalysis. *European Journal of Internal Medicine* 2012 23 278–282. (doi:10.1016/j.ejim.2011.10.013)
34. Hofmann BM, Hlavac M, Kreutzer J, Grabenbauer G, Fahlbusch R. Surgical treatment of recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery.* 2006;58(6):1108-1118
35. Nieman LK, Biller MK., Findling JW et al. «The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.» *J Clin Endocrinol Metab* 1526 - 1540. 2008.
36. Vance ML. Cushing's disease: Radiation therapy. *Pituitary* (2009) 12:11-14.
37. Biller BMK., Grossman AB., Stewart PM et al. Treatment of Adenocorticotrophic-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93(7):2454-2462.
38. Tritos AN., Biller BMK., Findling JW et al. Update on radiation therapy in patients with Cushing's disease. *Pituitary* 2014. DOI 10.1007/s11102-014-0615-4
39. Nieman L, Biller B,. «Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.» *J Clin Endocrinol Metab* 1-25. 2015
40. Feelders RA., Newell-Price J., Pivonello R, Niemann L et al. Advances in the medical treatment of Cushing's Syndrome. *The Lancet Diabetes-Endocrinology.* 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30155-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30155-4)

41. Wong A., Anderson J., Liu JK. The role of bilateral adrenalectomy in the treatment of Cushing's disease. *Neurosurg Focus* 38 (2):E(9), 2015.
42. Smith PW, Turza KC, Carter CO, Vance ML, Laws ER, Hanks JB: Bilateral adrenalectomy for refractory Cushing disease: a safe and definitive therapy. *J Am Coll Surg* 208:1059–1064, 2009
43. Ding XF, Li HZ, Yan WG, Gao Y, Li XQ: Role of adrenalectomy in recurrent Cushing's disease. *Chin Med J (Engl)* 123:1658–1662, 2010
44. Cheng RX, Tian HL, Gao WW et al. A comparison between endoscopic trans-sphenoidal surgery and traditional trans-sphenoidal microsurgery for functioning pituitary adenomas. *J Int Med Res* 2011 39(5):1985–1993. <https://doi.org/10.1177/147323001103900545>
45. Dehdashti AR, Gentili F (2007) Current state of the art in the diagnosis and surgical treatment of Cushing disease: early experience with a purely endoscopic endonasal technique. *Neurosurg Focus* 23(3):E9. <https://doi.org/10.3171/foc.2007.23.3.11>
46. Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K, et al. Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. *Neurosurgery* (2008) 62(5):1006–1015. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000325862.83961.12>
47. Barbetta L, Dall'Asta C, Tomei G, Locatelli M, Giovanelli M, Ambrosi B: Assessment of cure and recurrence after pituitary surgery for Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 143:477–482, 2001.
48. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, Rahl R, Lu A, Wilson CB: Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: Initial outcome and long term results. *J Clin Endocrinol Metab* 89:6348–6357, 2004.
49. Hofstetter CP, Nanaszko MJ, Mubita LL, Tsiouris J, Anand VK, Schwartz TH. Volumetric classification of pituitary macroadenomas predicts outcome and morbidity following endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Pituitary*. 2012;15(3):450-463.
50. Groberio Borba C, Loch Batista R. 2015. «Progression of an Invasive ACTH Pituitary Macroadenoma with Cushing's Disease to Pituitary Carcinoma.» *Case Reports in Oncological Medicine* 1-4.
51. Cheng Y, Xue F, Wang T, Analyses and treatments of postoperative nasal complications after endonasal transdphenoidal resection of pituitary neoplasms. *Medicine*. 96:15. 2017.

52. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, Arlt W, Ayuk J, Toogood AA, Cooper MS, Johnson AP & Stewart PM. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 1194–1201. (doi:10.1210/jc.2011-2957)
53. Cuevas-Ramos D., Ting Lim DS., Fleseriu M. Update on medical treatment for Cushing's Disease. *Clin Diabetes Endocrinol* 2016; 2:16.
54. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, Rahl R, Lu A & Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 6348–6357. (doi:10.1210/jc.2003-032180)
55. Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L & Laws ER Jr. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 358–362. (doi:10.1210/jc.2007-2013)
56. Wagenmakers MA, Boogaarts HD, Roerink SH, Timmers HJ, Stikkelbroeck NM, Smit JW, van Lindert EJ, Netea-Maier RT, Grotenhuis JA, Hermus AR (2013) Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: a good and safe primary treatment option for Cushing's disease, even in case of macroadenomas or invasive adenomas. *Eur J Endocrinol* 169(3):329–337
57. Starke RM, Reames DL, Chen CJ, Laws ER, Jane JA Jr (2013) Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: techniques, outcomes, and predictors of remission. *Neurosurgery* 72(2):240–247. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31827b966a>
58. Shin SS, Gardner PA, Ng J, Faraji AH, Agarwal N, Chivukula S, Fernandez-Miranda JC, Snyderman CH, Challinor SM (2015) Endoscopic endonasal approach for adrenocorticotropic hormone-secreting pituitary adenomas: outcomes and analysis of remission rates and tumor biochemical activity with respect to tumor invasiveness. *World Neurosurg* 102:651–658
59. Senior BA, Ebert CS, Bednarski KK, Bassim MK, Younes M, Sigounas D, Ewend MG (2008) Minimally invasive pituitary surgery. *Laryngoscope* 118(10):1842–1855. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31817e2c43>
60. Sarkar S, Rajaratnam S, Chacko G, Mani S, Hesargatta AS, Chacko AG: Pure endoscopic transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas: outcomes with Cushing's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 158(1), 77–86 (2016)

61. Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya SS, Challinor S, Snyderman CH, Gardner PA (2014) Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: A series of 555 patients. *Pituitary* 17(4):307–319
62. Mamelak AN, Carmichael J, Bonert VH, Cooper O, Melmed S (2013) Single-surgeon fully endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: outcomes in three-hundred consecutive cases. *Pituitary* 16(3):393–401. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0437-1>
63. Hwang YC, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW (2009) Comparisons between macroadenomas and microadenomas in Cushing's disease: characteristics of hormone secretion and clinical outcomes. *J Korean Med Sci* 24(1):46–51. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.1.46>
64. Frank G, Pasquini E, Farneti G, Mazzatenta D, Sciarretta V, Grasso V, Fustini F (2006) The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. *Neuroendocrinology* 83(3–4):240–248. <https://doi.org/10.1159/000095534>
65. Berker M, Isikay I, Berker D, Bayraktar M, Gurlek A (2013) Early promising results for the endoscopic surgical treatment of Cushing's disease. *Neurosurg Rev.* <https://doi.org/10.1007/s10143-013-0506-6>
66. Yap LB, Turner HE, Adams CB, Wass JA (2002) Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56(1):25–31
67. Sudhakar N, Ray A, Vaidya JA (2004) Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *Br J Neurosurg* 18(5):507–512
68. Shirvani M, Motiei-Langroudi R, Sadeghian H (2016) Outcome of microscopic transsphenoidal surgery in Cushing disease: a case series of 96 patients. *World Neurosurg* 87:170–175
69. Cappabianca P, Solari D. The endoscopic endonasal approach for the treatment of recurrent or residual pituitary adenomas: widening what to see expands what to do? *World neurosurgery.* 2012;77(3-4):455-456.
70. Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK, et al. Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Journal of neurosurgery.* 1989;71(4):520-527.

71. Wagenmakers MA, Netea-Maier RT, van Lindert EJ, Timmers HJ, Grotenhuis JA, Hermus AR. Repeated transsphenoidal pituitary surgery (TS) via the endoscopic technique: a good therapeutic option for recurrent or persistent Cushing's disease (CD). *Clinical endocrinology*. 2009;70(2):274-280.
72. Dickerman RD, Oldfield EH. Basis of persistent and recurrent Cushing disease: an analysis of findings at repeated pituitary surgery. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(6):1343-1349.
73. Pasquini E, Zoli M, Frank G. Endoscopic endonasal surgery: new perspectives in recurrent and residual pituitary adenomas. *World neurosurgery*. 2012;77(3-4):457- 458.