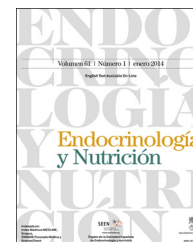




Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



ORIGINAL

Análisis de los resultados del tratamiento de la enfermedad de Cushing en los hospitales de Castilla-La Mancha



Isabel Huguet^{a,*}, Miguel Aguirre^b, Almudena Vicente^c, Mubarak Alramadan^d,
Iván Quiroga^e, Julia Silva^f y Cristina Lamas^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^b Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^d Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Virgen de La Luz, Cuenca, España

^e Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, España

^f Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España

Recibido el 13 de noviembre de 2014; aceptado el 16 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 2 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de
Cushing;
Cirugía
transesfenoidal;
Radioterapia;
Ketoconazol

Resumen

Objetivo: El tratamiento de la enfermedad de Cushing plantea interesantes dilemas en la práctica clínica. Nuestro objetivo es analizar los resultados y complicaciones de los distintos tratamientos de esta enfermedad.

Material y métodos: Se recopilaban datos mediante revisión de las historias clínicas de 22 pacientes (86,4% mujeres), mayores de 18 años, diagnosticados de enfermedad de Cushing entre los años 2000 y 2012, con seguimiento en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Hospital Virgen de la Salud (Toledo), Hospital General de Ciudad Real, Hospital Virgen de la Luz (Cuenca), Hospital Nuestra Señora del Prado (Talavera de la Reina) y en el Complejo Hospitalario La Mancha Centro (Alcázar de San Juan).

Resultados: En todos los casos el tratamiento de elección fue el quirúrgico. Se consiguió la curación bioquímica en el 72,7%. Nueve pacientes desarrollaron diabetes insípida en el perioperatorio, de las que 2 resultaron permanentes. Tres pacientes desarrollaron diabetes insípida permanente, que no había sido identificada en el perioperatorio. Aparecieron nuevos déficits hormonales adenohipofisarios posquirúrgicos en 7 pacientes. Diecisiete pacientes recibieron tratamiento médico prequirúrgico con ketoconazol (5 también postoperatorio), consiguiéndose la normalización del cortisol libre urinario en el 70%. Tres pacientes se irradiaron por persistencia de hipersecreción y, tras una mediana de seguimiento de 85,8 meses, se ha conseguido la curación en todos; ninguno de ellos ha desarrollado tumores, alteraciones vasculares ni otra complicación.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: i.hm.huguet@gmail.com (I. Huguet).

KEYWORDS

Cushing's disease;
Transsphenoidal
surgery;
Radiotherapy;
Ketoconazole

Conclusiones: Nuestro estudio presenta los resultados del manejo de la enfermedad de Cushing en centros que no son de referencia nacional para esta enfermedad, lo que posiblemente refleje la práctica clínica habitual en esta enfermedad.

© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Assessment of the outcomes of the treatment of Cushing's disease in the hospitals of Castilla-La Mancha

Abstract

Objective: Treatment of Cushing's disease poses interesting dilemmas in clinical practice. The aim of our study was to analyze the outcomes of the different treatments, the control and recurrence rates, and the complications derived from them.

Material and methods: Data were collected from the clinical records of 22 patients over 18 years of age (86.4% women). They had been diagnosed with Cushing's disease between 2000 and 2012, and were monitored at Complejo Hospitalario Universitario-Albacete, Hospital Virgen de la Salud-Toledo Hospital General Universitario de Ciudad Real, Hospital Virgen de la Luz-Cuenca, Hospital Nuestra Señora del Prado-Talavera de la Reina, and Complejo Hospitalario la Mancha Centro-Alcázar de San Juan.

Results: Surgery was the treatment of choice in all patients. Biochemical cure was achieved in 72.2% of patients. Nine patients developed in the early postoperative period diabetes insipidus, which became in 2 patients only. Surprisingly, 3 patients with normal postoperative neurohypophyseal function later developed permanent diabetes insipidus. New hormone deficiencies occurred in 7 patients. Seventeen patients received ketoconazole before surgery (5 of them after surgery also), and 70% of them achieved normal urinary free cortisol levels. Three patients also received radiotherapy, and all of them were cured after a median follow-up of 85.5 months; they developed no tumors or other complications.

Conclusions: Our study reports the outcomes of management of Cushing's disease in non-reference centers for this disease, possibly giving a realistic picture of standard clinical practice for the condition in Spain.

© 2014 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Cushing sigue siendo uno de los retos más interesantes en nuestra práctica clínica. La complejidad de su diagnóstico junto con lo insidioso de su evolución hacen de esta entidad una de las más fascinantes en Endocrinología.

Una vez establecido el diagnóstico de enfermedad de Cushing, la cirugía transesfenoidal supone la primera línea terapéutica, dejando la radioterapia (RDT), el tratamiento médico o la adrenalectomía para situaciones de recidivas o persistencias¹⁻³. Idealmente, el tratamiento debería conseguir el control de la hipersecreción de cortisol, eliminar el tumor respetando el resto de función hipofisaria, recuperar el eje hipofiso-adrenal (si fuera posible) y revertir los efectos del hipercortisolismo crónico¹. Sin embargo, la realidad en la práctica clínica difiere mucho de esta terapia ideal ya que los déficits hormonales iatrogénicos no son infrecuentes; además, el hipercortisolismo al que han estado sometidos los pacientes eleva su riesgo quirúrgico y pueden aparecer complicaciones.

En este artículo presentamos los resultados de un estudio descriptivo realizado en 6 hospitales de Castilla-La Mancha sobre el manejo de pacientes con enfermedad de Cushing. El trabajo se encuadraba dentro de un estudio más amplio de pacientes con tumores hipofisarios de todas las clases con

una base de datos única: «Estudio de resultados del tratamiento de los tumores hipofisarios en Castilla-La Mancha». El objetivo principal es analizar los resultados obtenidos mediante los distintos tratamientos en cuanto a curación, control de la enfermedad y recidivas posteriores, así como describir las complicaciones derivadas. El objetivo secundario es conocer la proporción en que son utilizadas las distintas opciones terapéuticas disponibles. Aunque no era objetivo del estudio, también se buscaron posibles factores predictores de curación relacionados con las características tumorales y el perioperatorio.

Material y métodos:

De forma retrospectiva se revisaron historias clínicas de pacientes diagnosticados de enfermedad de Cushing que cumplieran los criterios de inclusión y que aceptaran la participación en el estudio tras la firma de consentimiento informado. Se recopilaban datos sobre las distintas terapias que recibieron estos pacientes:

- Tratamiento quirúrgico: técnica quirúrgica, centro en el que se realizó la intervención, resultados anatomopatológicos, curaciones, complicaciones en el postoperatorio inmediato y tardío, incidencia de recidivas y su manejo.

- Tratamientos adyuvantes: indicaciones, resultados y complicaciones de tratamiento médico y RDT.

Criterios de inclusión

Se incluyó a todos los pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de enfermedad de Cushing entre los años 2000 y 2012 con seguimiento en los centros participantes (Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Hospital Virgen de la Luz de Cuenca, Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina y Complejo Hospitalario La Mancha Centro de Alcázar de San Juan). Para el diagnóstico de enfermedad de Cushing se siguieron las guías de práctica clínica más aceptadas en cada momento.

El hecho de que la cirugía o la RDT fueran realizadas en un centro distinto al de los participantes en el estudio no fue criterio de exclusión.

Remisión y recurrencia tras cirugía

Se definió la curación como la aparición de insuficiencia suprarrenal o la normalización del cortisol libre urinario (CLU) con cortisol < 1,8 mcg/dL tras 1 mg de dexametasona. Para considerar que se producía una recidiva, necesariamente había que cumplir criterios de curación previa.

Análisis estadístico

Se construyó una base de datos común y se realizó un análisis descriptivo. Los resultados se presentan como la media con desviaciones estándar para variables con distribución normal y mediana con rango intercuartílico (RI) para variables cuya distribución no es normal.

Para el contraste de hipótesis respecto a qué variables podían predecir curación o recidiva posquirúrgica, se crearon tablas de contingencia y se aplicó la chi-cuadrado de Pearson.

Para considerar un resultado como estadísticamente significativo, el valor de p debía ser $\leq 0,05$. El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS.

Resultados

Se reunió a un total de 22 pacientes, de los cuales un 86,4% eran mujeres y un 13,6% hombres (tabla 1). La edad media al diagnóstico fue de 38 años, con una desviación típica de 15. La mediana de seguimiento fue de 81 meses (RI: 42-129 meses).

En nuestra serie, la prevalencia de HTA en el momento del diagnóstico fue del 77% y la de obesidad del 63% (tabla 2).

En los estudios preoperatorios, la mediana de CLU, con relación al límite superior de la normalidad de cada laboratorio, fue 3,73 (RI: 1,69-5). La RMN fue la prueba de imagen diagnóstica en todos los casos, sin visualizar tumor en 6 pacientes; en 2 de ellos se practicó cateterismo de senos petrosos inferiores. En las resonancias patológicas se objetivaron 2 tumores de 11 mm de diámetro máximo, el resto eran menores de 10 mm, en ningún caso con invasión de

Tabla 1 Datos demográficos:

Total pacientes	22
Distribución por sexos	
Mujeres n (%)	19 (86,4%)
Hombres n (%)	3 (13,6)
Relación M/H	6:1
Edad al diagnóstico Media $\pm$ DE	38 $\pm$ 15
Distribución según áreas sanitarias n (%)	
Albacete	5 (22,7)
Ciudad Real	7 (31,8)
Cuenca	2 (9,1)
Talavera de la Reina	1 (4,5)
Toledo	7 (31,8)
Alcázar de San Juan	0 (0)
Servicios de origen de los pacientes n (%)	
Atención Primaria	6 (27,3)
Endocrinología	9 (41)
Ginecología	1 (4,5)
Neurocirugía	2 (9)
No conocido/otros	4 (18)

Tabla 2 Aspectos clínicos

	Datos al diagnóstico	Datos fin de seguimiento	Casos nuevos
HTA n	17	11	0
Obesidad n	14	10	1
DM/GBA n	10	5	1
IMC mediana (P25-P75)	29,5 (26-33) ^a	30 (23-31,8) ^b	

DM: diabetes mellitas; GBA: glucemia basal alterada; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

^a Faltan los datos de IMC de 2 pacientes, los 2 clasificados como obesos.

^b Faltan los datos de IMC de 4 pacientes, 2 de los cuales no eran obesos.

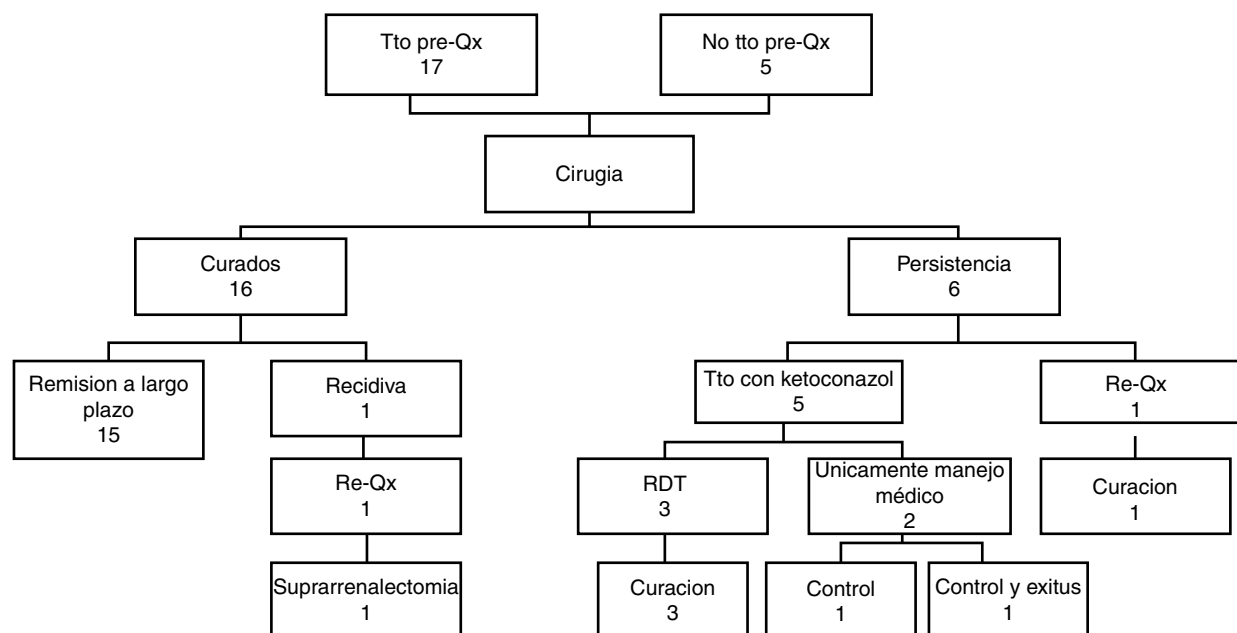
senos cavernosos. Se realizaron 6 campimetrías regladas, de las cuales 5 fueron normales y una informada con hemianopsia temporal, aunque ningún paciente refería síntomas visuales.

Los resultados de los tratamientos empleados en el conjunto de los pacientes se esquematizan en la figura 1.

Resultados de la cirugía (fig. 1)

En todos los casos el tratamiento de elección fue el quirúrgico con abordaje por vía transfenoidal, 5 con técnica endoscópica y 17 no endoscópica. La resección tumoral fue: completa según el protocolo quirúrgico en 17 pacientes, parcial en uno, informado como hemihipofisectomía en 2 casos y sin datos en 2 ocasiones.

La curación bioquímica se consiguió en 16 de los 22 pacientes (72,7%), persistiendo la enfermedad en 6 casos (27%). De los pacientes curados, nos consta que 10 (62%) desarrollaron insuficiencia suprarrenal posquirúrgica; los



Tto pre-Qx: Tratamiento pre-quirúrgico. Re-Qx: Re-intervención. RDT: Radioterapia

Figura 1 Resultados del tratamiento de la enfermedad de Cushing en el conjunto de los pacientes.

restantes fueron clasificados como curados sin evidencia de déficit de ACTH.

De los pacientes con imagen visible en la RMN, se consiguió la curación en más del 80%, frente al 50% de aquellos con una prueba de imagen sin hallazgos. Aunque la diferencia no alcanza la significación estadística ($p=0,16$), probablemente debido al reducido tamaño muestral. De los 6 pacientes sin evidencia de adenoma en la RMN prequirúrgica, solo en 2 se hizo cateterismo de senos petrosos: en un caso se hizo en otra comunidad autónoma y no disponemos del resultado, pero se consiguió curación tras la cirugía; en el segundo caso, a pesar de evidenciarse gradiente central-periferia, el paciente no se curó y fue finalmente tratado mediante RDT. En los casos en los que se disponía de protocolo quirúrgico, la curación se consiguió en el 70% de los clasificados como resección completa del tumor frente al 66% de aquellos en los que el cirujano no podía asegurar la resección total.

De los 16 casos con evidencia de adenoma en la pieza quirúrgica, 11 (68,8%) consiguieron curación bioquímica, mientras que se logró en 3 de los 4 casos (75%) con muestra informada como hipófisis normal. En 2 casos no había datos sobre el resultado histológico y ambos se curaron. La anatomía patológica identificó adenoma en 4 de los pacientes sin evidencia de lesión en la RMN, de los que 2 se curaron.

Por tanto, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al resultado de la cirugía al comparar los hallazgos en función de la RMN preoperatoria, las distintas actitudes quirúrgicas o la evidencia de adenoma en la muestra remitida a anatomía patológica. Al comparar los resultados entre los distintos centros quirúrgicos, tampoco encontramos diferencias significativas (tabla 3).

Complicaciones de la cirugía

Un total de 9 pacientes desarrollaron diabetes insípida (DI) en el perioperatorio, de las que solo 2 se hicieron permanentes. Curiosamente hasta 3 pacientes desarrollaron DI permanente sin que fuera identificada en el perioperatorio. Sin incluir la insuficiencia de ACTH, aparecieron nuevos déficits hormonales tras la cirugía en 7 pacientes: 4 panhipopituitarismos y 3 pacientes con déficit aislado de gonadotropinas. El estudio de función hipofisaria posquirúrgico incluyó el eje somatotrofo en la mayoría de los pacientes; solo en 6 se decidió no estudiarlo, de los cuales un único paciente presentaba algún eje alterado (gonadotropinas). Las complicaciones más graves fueron una meningitis y una neumonía que ocurrieron en el mismo paciente: el único que presentó fístula de LCR. No hubo complicaciones trombóticas, sangrados ni otras infecciones.

Tratamientos adyuvantes (fig. 1)

Tratamiento médico: un total de 17 pacientes recibieron tratamiento prequirúrgico con ketoconazol, consiguiéndose la normalización del CLU en el 70%. En 3 casos se suspendió el tratamiento por elevación de transaminasas. En cuanto al manejo médico posquirúrgico, 5 pacientes recibieron tratamiento con ketoconazol por persistencia de la enfermedad.

Radioterapia: se irradió a 3 pacientes por persistencia de hipersecreción. Un paciente se trató con Gammaknife, con dosis de 16,80 Gy; los 2 pacientes restantes fueron tratados con RDT estereotáxica fraccionada; la dosis recibida por uno de ellos fue 50,40 Gy, y no hay datos respecto al otro caso. Tras un seguimiento de 82, 85,8 y 115 meses tras la RDT, se ha conseguido la curación en todos. Un único paciente

Tabla 3 Relación curados/no curados en función de distintas variables

		Tamaño tumoral			
	Sin datos	Hipófisis normal n (%)	≤ 10 mm n (%)	>10 mm n (%)	Total n (%)
No curados		3 (50)	3 (23)	0 (0)	6 (28)
Curados	1	3 (50)	10 (77)	2 (100)	16 (72)
Total	1	6	13	2	22
p=0,31. Si tenemos en cuenta únicamente imagen visible/no visible, p=0,16.					
		Tipo de cirugía			
	Sin datos	Hemi-hipofisectomía n (%)	Parcial n (%)	Completa n (%)	Total n (%)
No curados		1 (50)	0 (0)	5 (29,4)	6 (28)
Curados	2	1 (50)	1 (100)	12 (70,6)	16 (72)
Total	2	2	1	17	22
p=0,66					
		Lugar de la cirugía n (%)			
	Madrid	Toledo	C. Real	Albacete	Total
No curados	2 (20)	4 (50)	0 (0)	0(0)	6 (27)
Curados	8 (80)	4 (50)	3 (100)	1 (100)	16 (72)
Total	10	8	3	1	22
p = 0,278					
		Anatomía patológica			
	Sin datos	Adenoma n (%)	Hipófisis normal n (%)	Total v	
No curados	5 (31,3)	1 (25)	6 (28)		
Curados	2	11 (68,8)	3 (75)	16 (72)	
Total	2	16	4	22	
p = 1,00 (Test exacto de Fisher)					

desarrolló nuevos déficits hormonales tras la irradiación, y en ningún caso han aparecido tumores, alteraciones vasculares ni otras complicaciones post-RDT.

Situación final

Finalmente, en todos los casos se consiguió el control del hipercortisolismo. Un paciente con enfermedad psiquiátrica de larga evolución, previa al diagnóstico de síndrome de Cushing, falleció por autólisis sin haber desarrollado insuficiencia suprarrenal, pero manteniendo en todo momento cifras de CLU dentro de la normalidad con tratamiento médico.

El único paciente con recidiva de la enfermedad de Cushing fue reintervenido por vía transesfenoidal; sin embargo, ante la persistencia de hipercortisolismo y de la elevación de transaminasas por la toma de ketoconazol previa a la cirugía, finalmente fue intervenido de suprarrenalectomía bilateral sin recibir RDT; al cabo de 3 años de seguimiento no hay evidencia de crecimiento del tumor hipofisario.

En la última evaluación disponible de la función hipofisaria, 6 pacientes presentaban panhipopituitarismo (27%), y otros 3, déficit parcial sin incluir el de ACTH (13%: un paciente con déficit de gonadotropinas y 2 casos con déficit de TSH). Del resto, 11 casos han normalizado completamente la función hipofisaria y 2 pacientes mantienen únicamente déficit de ACTH. De los 10 pacientes que desarrollaron insuficiencia suprarrenal posquirúrgica, 7 la mantienen al final del seguimiento. Dicho de otra forma, de los 8 pacientes con déficit de ACTH al final del seguimiento, 7 lo presentan desde la cirugía y uno lo ha desarrollado tras RDT. Al final del seguimiento, la DI permanente se acompañaba de panhipopituitarismo en 2 pacientes; curiosamente, en los otros 3 casos no se asociaba ningún otro déficit (incluido estudio de GH).

En aquellos pacientes con datos disponibles de la última evaluación radiológica, se objetivó hipófisis normal en más del 70%, silla turca vacía en 4 casos (20%) y un único paciente con resto tumoral visible, que permanece estable.

Discusión

Nuestro estudio analiza los resultados de los distintos tratamientos en pacientes con enfermedad de Cushing en Castilla-La Mancha en cuanto a curación, control de la enfermedad y recidivas posteriores, así como las complicaciones derivadas de las distintas terapias.

El tratamiento de primera línea en todos los pacientes fue la cirugía transesfenoidal. Aunque la heterogeneidad en cuanto a criterios de curación así como la inclusión de macroadenomas en las distintas series hacen que las tasas de curación sean difícilmente comparables entre estudios, en nuestro caso la tasa de curación fue del 72,7%; es equiparable, aunque en el límite bajo, con la descrita en otras series de centros con más experiencia (70-90%⁴⁻⁸). Aunque retrospectivamente solo tenemos constancia del desarrollo de insuficiencia suprarrenal posquirúrgica en 10 casos, probablemente este dato esté infraestimado por pérdida de datos, ya que estos proceden de varios hospitales y, en varios casos, de comunidades autónomas distintas.

La ausencia de macroadenomas agresivos ha influido favorablemente en nuestros resultados de curación. El tamaño tumoral ha sido considerado como un factor predictor por algunos estudios, con peores resultados en los tumores de más de 10 mm; en nuestra serie no resultó decisivo, lo que podría deberse a que los tumores de mayor tamaño presentaban 11 mm de diámetro máximo sin invasión de senos cavernosos, por lo que su comportamiento se aproxima al de los microadenomas. Tras diferenciar los pacientes con RMN negativa (tasa de curación del 50%) de los pacientes con tumor visible en RMN (tasa de curación del 80%), no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,169$). Este resultado podría explicarse por la n de nuestra muestra. Los estudios en cuanto a este factor predictor muestran resultados contradictorios: mientras unos indican que la visualización en la RMN prequirúrgica puede ser un factor predictivo positivo para la curación bioquímica⁹, la mayoría no encuentran diferencia⁶. Algunas series incluyen como factor predictivo la presencia de adenoma en la pieza quirúrgica^{6,10,11}; sin embargo, nuestros resultados no son concluyentes en cuanto a esta variable.

Dado que las cirugías se realizaron en diversos centros, con una n baja en cada uno de ellos, no hemos podido analizar cómo influye la experiencia del cirujano en los resultados.

En cuanto a eventos adversos en el postoperatorio, 12 pacientes desarrollaron complicaciones (54%), de los cuales solo uno presentó fístula de LCR y complicaciones graves. Como era esperable, la complicación más frecuente fue la presencia de DI. En un estudio realizado por Hensen et al.¹², donde se analizaron las alteraciones en la osmorregulación (poliuria e hiponatremia) en pacientes intervenidos por vía transesfenoidal de tumores hipofisarios, los pacientes con enfermedad de Cushing resultaron tener una incidencia superior de ambas alteraciones con respecto al resto de tumores hipofisarios. Nemergut et al.¹³ encontraron un mayor riesgo de DI transitoria (22%), pero no permanente. En nuestro caso apareció DI transitoria en 9 pacientes (40%), una frecuencia similar a la descrita en otras series recientes (6-35%^{6,14,15}). En cuanto a la DI permanente en nuestro estudio, hasta el 22% del total la desarrollaron, lo que nos parece

una incidencia llamativamente elevada al compararla con otras series (5%^{14,15}).

Con relación al tratamiento médico, un total de 17 pacientes recibieron tratamiento con ketoconazol, 11 únicamente preoperatorio y en 5 casos también posquirúrgico. En los pacientes tratados con ketoconazol como parte del manejo prequirúrgico, se consiguió la normalización del CLU en el 70%. Entre los pacientes tratados tras la intervención quirúrgica se consiguió el control de la enfermedad en 3 casos (60%), lo cual resulta concordante con los datos comunicados por Castinetti et al.¹⁶; en este amplio estudio retrospectivo realizado en pacientes con enfermedad de Cushing tratados con ketoconazol, se objetivó una normalización del CLU del 64% en pacientes operados pero no curados. En nuestra serie el principal efecto secundario fue la elevación de transaminasas, que obligó a suspender el tratamiento médico en 3 pacientes (17%), mientras que la frecuencia descrita por Castinetti et al. fue del 13%¹⁷.

Solo 3 pacientes recibieron tratamiento con RDT. Con una mediana de seguimiento de 85,8 meses han aparecido nuevos déficits hipofisarios en un único paciente. La aparición esperada de nuevo déficits es del 50% tras RDT, sin evidencia clara de que la técnica gammaknife minimice este efecto adverso¹. La RDT es un tratamiento efectivo en pacientes con enfermedad de Cushing persistente o recidivante, con tasas de remisión de hasta el 90% a los 5 años en algunos estudios, por lo que muchos autores la consideran el tratamiento de elección tras un fracaso de la cirugía¹⁸, si bien esta visión no es compartida por todos los autores. En nuestra serie, aunque los resultados han sido muy buenos, es difícil sacar conclusiones por el escaso número de pacientes irradiados.

Durante nuestros 7 años de mediana de seguimiento global, solo se ha producido una recurrencia de la enfermedad, 6 años tras la curación quirúrgica. Aunque las recurrencias pueden aparecer hasta pasados 15 años tras la curación¹¹, la mayoría ocurren en los primeros 5 años. Los diferentes criterios para definir la curación de la enfermedad de Cushing no solo hacen que las tasas de curación sean difícilmente comparables entre estudios, sino que afecta también a las tasas de recurrencia.

Como se ha comentado, este estudio forma parte de otro más amplio de pacientes con tumores hipofisarios en Castilla-La Mancha con una base de datos única, por lo que algunos datos bioquímicos de interés en la enfermedad de Cushing no se incluyeron como variables en la base de datos común. Además encontramos otras limitaciones. Por una parte, el número de pacientes es pequeño. El hecho de que hayan sido intervenidos en diferentes centros introduce un factor de variabilidad que se habría evitado con un único cirujano. La naturaleza retrospectiva y multicéntrica de este estudio, y el hecho de que en varios pacientes el centro donde se realizó la cirugía y el centro de seguimiento fuesen distintos, condiciona que la información disponible fuese incompleta para determinadas variables de interés, como por ejemplo las dosis de ketoconazol que consiguieron control de la enfermedad, o las dosis a la que aparecieron complicaciones. Por otro lado, su principal interés reside en que representa la situación actual y real del tratamiento de la enfermedad de Cushing en una serie de hospitales de tercer nivel, no de referencia para esta enfermedad, por lo

que probablemente los resultados sean extrapolables a la mayoría de los hospitales de nuestro país.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bertagna X, Guinat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1307-18, doi:10.1210/jc.2012-3200.
- Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2454-62, doi: 10.1210/jc.2007-2734.
- Juszczak A, Grossman A. The management of Cushing's disease - from investigation to treatment. *Endokrynol Pol*. 2013;64:166-74.
- Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:358-62.
- Valassi E, Biller B, Swearingen B, Pecori Giraldi F, Losa M, Mortino P, et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *Neurosurg*. 2012;70:70-80, doi:10.1227/NEU.0b013e31822dda2c.
- Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, Arlt W, Ayuk J, Toogood AA, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1194-201, doi: 10.1210/jc.2011-2957.
- Chen JC, Amar AP, Choi S, Singer P, Couldwell WT, Weiss MH. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: Postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test. *J Neurosurg*. 2003;98:967-73.
- Hofmann BM, Hlavac M, Martinez R, Buchfelder M, Müller OA, Fahlbusch R. Long-term results after microsurgery for Cushing disease: Experience with 426 primary operations over 35 years. *J Neurosurg*. 2008;108:9-18, doi: 10.3171/JNS/2008/108/01/0009.
- Ciric I, Zhao JC, Du H, Findling JW, Molitch ME, Weiss RE, et al. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: Experience with 136 patients. *Neurosurgery*. 2012;70:70-80, discussion 80-1. doi:10.1227/NEU.0b013e31822dda2c.
- Pouratian N, Prevedello DM, Jagannathan J, Lopes MB, Vance ML, Laws ER Jr. Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3383-8.
- Alexandraki KI, Kaltsas G, Isidori AM, Storr HL, Afshar F, Sabin H, et al. A Long term remission and recurrence rates in Cushing's disease: Predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:639-48.
- Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelde M. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatremia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:431-9.
- Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA Jr, Laws ER Jr. Laws predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: A review of 881 patients. *J Neurosurg*. 2005;103:448-54.
- Prevedello DM, Pouratian N, Sherman J, Jane JA Jr, Vance ML, Lopes MB, et al. Management of Cushing's disease: Outcome in patients with microadenoma detected on pituitary magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 2008;109:751-9, doi: 10.3171/JNS/2008/109/10/0751.
- Starke RM, Reames DL, Chen CJ, Laws ER, Jane JA Jr. Endoscopic transsphenoidal surgery for Cushing disease: Techniques, outcomes and predictors of remission. *Neurosurgery*. 2013;72:240-7, discussion 247. doi: 10.1227/NEU.0b013e31827b966a.
- Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx BBAT Ketocozazole revisited: A preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:91-9, doi: 10.1530/EJE-07-0514.
- Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Dru D, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: Is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1623-30, doi: 10.1210/jc.2013-3628.
- Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millán I, Díez S, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 1997;336:172-7.