

Enfermedad de Cushing: análisis de morbimortalidad asociada en pacientes del Centro Médico Docente la Trinidad.

Valentina Balaustren¹, Jesús Jaspe¹, Gestne Aure² , Paul Camperos² .

Resumen

La enfermedad de Cushing es la principal causa de hipercortisolismo endógeno neoplásico. Del registro de tumores de la Consulta de Endocrinología del Centro Médico Docente la Trinidad analizamos la morbimortalidad. **Materiales y métodos:** estudio observacional-descriptivo, retrospectivo, transversal. Doce pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Cushing en el período 2017-2020. **Resultados:** todos los pacientes fueron de sexo femenino con una edad media de 35,75±10,17, las características clínicas discriminativas más frecuentes fueron hematomas de aparición fácil, estrías violáceas, depresión y plétoral facial, de las no discriminativas las más frecuentes fueron hirsutismo, calvicie femenina, ganancia de peso/obesidad y giba dorsocervical. Para el diagnóstico 40 % de pacientes presentó cortisol sérico mayor a >36 µg/dL calificándose de Cushing Severo, 40 % tuvo un cortisol libre urinario 24 horas 4 veces el valor superior normal (VSN), 30% entre 1,5 y 2,7 veces el VSN; el 83,3 % suprimieron con dexametasona, los valores de ACTH en 5 pacientes fueron entre 6 -76 pg/ml y 4 >76 pg/ml, 82 % microadenomas evidenciando en 75 % en la cirugía anatomía patológica macroscópicamente. El 66,6 % fueron a Cirugía Transesfenoidal cuyas complicaciones fueron fístula de LCR 25%, diabetes insípida de forma permanente 25 % y eventos hemorrágicos 25 %. Hubo recurrencia de Cushing en 41,6 %, persistencia 33,3 %, mejoría parcial clínicamente significativa 25 %, remisión completa 25 % y muerte en 1/12 pacientes por diabetes insípida. **Conclusiones:** el diagnóstico y tratamiento es complejo y requiere de combinación de tratamiento médico, quirúrgico y radioterapia, es frecuente el diagnóstico de Cushing severo, tratarlo oportunamente podría reducir las complicaciones.

Palabras clave: Enfermedad de Cushing, hipercortisolismo, Cushing severo.

Cushing's disease: associated morbidity and mortality in patients of Centro Médico Docente La Trinidad.

Abstract

Cushing disease is the main cause of neoplastic endogenous hypercortisolism. Of the tumor registry of the Centro Médico Docente La Trinidad consultation, we analyzed the morbimortality. **Methods and materials:** it's an observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study. Twelve patients diagnosed with Cushing's disease between 2017-2020. **Results:** the majority of patients were female with an average age of 35,75±10,17, The most frequent discriminative clinical characteristics were easy bruising, violaceous striae, depression and facial plethora, of the non-discriminative ones the most frequent were hirsutism, female baldness, weight gain/obesity and dorsocervical hump. About the diagnosis there was an increase of >36 µg/dl of serum cortisol in 40% qualifying as Severe Cushing; 40% had 24 hour urinary free cortisol 4 times the upper normal value (UNV), 30% between 1.5 and 2.7 times the UNV; 83,33% suppressed with the dexamethasone test, 5 patients had ACTH values between 6-76 pg/ml and four >76pg/mL, 82% were microadenomas and 75% were seen in surgery and at macroscopic analysis in pathology report. Transsphenoidal surgery was performed in 66,66%, complications were CSF fistula, 25% permanent diabetes insipidus and 25% had intraoperative hemorrhage. Cushing's Disease recurrence was observed in 41,6%, persistence in 33,33%, clinically significant partial improvement in 25%, complete remission in 25% and death in 1/12 patients due to diabetes insipidus. **Conclusions:** initial severe presentation of Cushing's disease is usual, early treatment could reduce the level of severity that the patients with Cushing's disease develop to prevent complications.

Keywords: Cushing's disease, hypercortisolism, Severe Cushing.

¹RAHM Centro Médico Docente La Trinidad. ²Servicio de Endocrinología, Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas-Venezuela.

Autor Correspondiente: Paul Camperos. Email: paul.camperos@cmdlt.edu.ve

Recibido: 12/09/20 - Aceptado: 23/12/21

Introducción

El Síndrome del Cushing (SC) comprende la aparición de características clínicas por la exposición crónica al exceso de glucocorticoides destacando la obesidad centrípeta, cara de luna llena, giba dorsocervical, atrofia cutánea, estrías rojo-violáceas de >1 cm, equimosis de aparición fácil, miopatía proximal, hipertensión arterial y algún grado de intolerancia a los carbohidratos o diabetes. La incidencia de SC endógeno es de 2-4 casos por millón de habitantes con lo que un país con la población de Venezuela podrá tener de 60-120 casos por año. La enfermedad de Cushing (EC) es el Síndrome de Cushing causado por la hipersecreción hipofisaria de la hormona adrenocorticotrópa (ACTH) por un adenoma hipofisario corticotrópo y es la forma más frecuente de SC endógeno, >70% de los casos, tienden a ser microadenomas y con menor frecuencia macroadenomas^{1,2}. Su incidencia es aún más rara 0,8-2 casos por millón de habitantes.³

El adenoma hipofisario produce hiperplasia de las glándulas suprarrenales con el aumento en la producción de cortisol, el hipercortisolismo crónico genera los síntomas de presentación de la enfermedad, la secreción ectópica de ACTH es aún más rara, la producción adrenal de cortisol de forma independiente usualmente por un adenoma benigno en 10% de casos y menos frecuentemente por un carcinoma adrenal en <8 %.⁴

La aparición de complicaciones, que impactan en forma negativa la morbilidad e incluso produciendo la mortalidad del paciente, incluye alteraciones metabólicas como estados asociados a resistencia a la insulina, cardiopatía, eventos vasculares, debilidad muscular, fracturas óseas, deterioro cognitivo y alteraciones psiquiátricas.

Ferrau F., describe que la intolerancia a la glucosa y la diabetes manifiesta se han descrito en un 47 % y hasta en un 64 % de los pacientes con EC respectivamente, además Arnaldi *et al.*, señalan en el consenso que la hipertensión arterial se ha reportado en un 70-80 % de los casos y está en relación al tiempo de duración del hipercortisolismo.^{5,6}

La mortalidad asociada a EC en pacientes con presentación de Cushing severo es hasta 50 % en

5 años, principalmente de origen cardiovascular por infarto al miocardio y luego por enfermedad cerebrovascular o complicaciones por infecciones. La tasa de mortalidad estándar descrita para pacientes que aún con tratamiento persisten con un grado moderado de hipercortisolismo crónico es de 3,8-5 veces más en comparación con la población general.

El diagnóstico del síndrome de busca probar el hipercortisolismo endógeno bioquímico. Las pruebas de primera línea de mayor sensibilidad son el cortisol libre en orina de 24 horas, al menos 2 muestras, que suelen estar >4 veces el valor superior normal y la prueba de supresión con 1 mg dexametasona sobre la noche o de bajas dosis por 2 días, buscando: aumento de excreción de cortisol, pérdida de ritmo circadiano de secreción normal de cortisol y pérdida de la supresión normal de cortisol a dexametasona; otras pruebas de primera línea son el cortisol salival nocturno y cortisol sérico de medianoche.

La localización del hipercortisolismo endógeno se determina con valores de ACTH sérico. En los ACTH dependiente, los valores están típicamente >10 pg/mL, siendo los casos de Enfermedad de Cushing el % más frecuente de las neoplasias confirmándose con RMN del área selar.

La cirugía transesfenoidal (CTE) es el tratamiento de primera línea para pacientes con adenoma hipofisario productor de ACTH, los centros que manejan más volumen de pacientes con EC reportan remisión con la primera cirugía para microadenomas de 60-80 %. Los pacientes que no son considerados candidatos para cirugía hipofisaria, la radiación pituitaria, la adrenalectomía bilateral y la terapia médica se convierten en otras alternativas de tratamiento, y la persistencia de enfermedad o recurrencia post remisión quirúrgica se trata con radioterapia con buena respuesta.⁷

Los pacientes una vez diagnosticados, con CTE planificada, luego de la radioterapia en espera de curación o con necesidad de tratamiento médico por contraindicación de la cirugía deben normalizar los valores de cortisol y que esto se acompañe de mejora clínica y de sus comorbilidades.

La enfermedad persistente que se desencadena

al remitir la EC llega a presentar una alta tasa de mortalidad, frecuentemente ocurre por dificultad de encontrar el adenoma hipofisario con hasta 50 % de los estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) negativos, falla en lograr remisión luego de la cirugía transesfenoidal, significativa recurrencia, respuesta media de efecto de la radioterapia de 2 a 3 años y tratamiento médico actual limitado, de eficacia moderada, con importantes efectos adversos o tóxicos a dosis altas que puedan lograr mayor control, lográndose por ello frecuentemente tratamiento subóptimo incrementando morbilidad y mortalidad cardio y cerebrovascular, eventos tromboembólicos por infecciones y el suicidio.⁸⁻¹⁰

El deterioro del área cognitiva y las alteraciones del área psiquiátrica tienen una gran importancia, no solo por el deterioro de la calidad de vida si no porque constituye un factor de riesgo de mortalidad por su relación con el suicidio. Estos pacientes presentan ansiedad, depresión, trastornos del sueño, percepción negativa de la enfermedad, aunque el tratamiento del hipercortisolismo subyacente podría mejorar los síntomas psiquiátricos, la remisión completa de estos síntomas no siempre se puede lograr.¹¹

Johnston *et al.*, de Cleveland Clinic reportan 101 pacientes con EC de 2004 a 2013 de edad media 47 años, seguimiento de 4,33 (1-9.8) años, 73,4 % de los pacientes tuvieron microadenomas y 27 % macroadenomas. 46,5 % presentaron diabetes mellitus tipo 2, 81,2 % hipertensión, con una media de índice de masa corporal de 32,6. 83 % tuvieron remisión, incluyendo 89 % de los pacientes con microadenomas, 82 % de los pacientes tuvo RMN negativa, el porcentaje de remisión para pacientes con macroadenomas fue de 63 %. 6 de los pacientes con remisión inicial hicieron recurrencia y 9 tuvieron persistencia de enfermedad aún con los que tuvieron remisión inicial, 10 pacientes tuvieron una segunda CTE y 11 pacientes fueron a radioterapia. 8 pacientes tuvieron fístula de líquido cefaloraquídeo (FLCR). 3 pacientes tuvieron secreción inapropiada de hormona antidiurética y 8 diabetes insípida (DI), 2 de estos fue permanente, 2 pacientes se complicaron con trombosis venosa profunda y uno de esos también hizo un tromboembolismo pulmonar que falleció.¹²

Alexandraki *et al.*, reportan una serie de 131 casos con un seguimiento mínimo de 6 años, 72,8 % de los que tuvieron microadenomas y 42,9 % con macroadenomas tuvieron remisión con CTE, con 12 % de recurrencia de 1969 a 2001, la remisión general fue de 68 %, con 24 % de recurrencia. La edad media de diagnóstico fue 39,2 años, 15 pacientes fallecieron, 6 antes de la cirugía sin especificar la causa, 1 por infarto al miocardio, 1 por evento cerebrovascular, las causas de la muerte de los otros fueron paro cardiorespiratorio, hipoadrenalismo y de resto desconocido.¹³

Mangupli reporta 107 casos de EC de 1993 a 2013 en el Hospital Universitario de Caracas (HUC), con una edad media de 39,9 años, 86 % eran del sexo femenino, 43 % eran microadenomas y 26 % macroadenomas y 11 RMN fueron no concluyentes por aumento difuso de la glándula, depresión del silla turca o aumento unilateral de la glándula hipofisaria y 12 RMN negativas para adenoma hipofisario. Un paciente se diagnosticó por TAC cerebral cuando no estaba disponible la RMN. La remisión por CTE fue de 38 %, 60 % de los macroadenomas y 56 % de los microadenomas tuvieron remisión en la CTE si fueron visualizados en la cirugía. La complicación postoperatoria más frecuente fue la DI con 9 %, seguida de la FLCR. 1 paciente falleció por tromboembolismo pulmonar, 3 por bronconeumonía. De los pacientes que tuvieron persistencia de enfermedad postcirugía el 33% se curó con radioterapia en una media de 1 1/2 año, el resto a los que se les indicó tratamiento con radioterapia perdió el seguimiento.¹⁴

En una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Broersen tuvieron como hallazgos que la cirugía transesfenoidal de primera línea produce mejores resultados que la terapia médica, con una remisión del 80 %. Sin embargo, obtuvieron que la remisión después de una cirugía repetida fue solo del 42,6–55,7 %.¹⁵

Pereira *et al.* mostraron recurrencia en 14 % de los pacientes quienes tenían valores de cortisol en el postoperatorio menores de 50 nmol/L (1.8 µg/dl) a las 2 y 12 semanas. Cheng *et al.* observaron que posterior al tratamiento quirúrgico las anormalidades metabólicas del cerebro de los pacientes con EC son reversibles cuando los valores hormonales retornan a parámetros normales.^{16,17}

Lambert *et al.*, examinaron los datos de mortalidad de 346 pacientes con EC durante un lapso de 31 años de seguimiento, demostrando que la exposición prolongada al exceso de glucocorticoides, definidos aquí por la duración de los síntomas antes del diagnóstico hasta la remisión, se asoció con un mayor riesgo de muerte. Otros factores de riesgo para la mortalidad por EC encontrados por Lambert *et al.*, incluyen edad avanzada en el momento del diagnóstico y concentración de ACTH plasmática preoperatoria. La depresión en la presentación y el sexo masculino también aumentaron el riesgo de muerte.¹⁸

Ragnarsson *et al.*, evidenciaron que de 502 pacientes no seleccionados, la tasa de mortalidad estandarizada general fue de 2,5 (IC 95 %, 2,1 a 2,9), con 133 muertes observadas versus 54 muertes esperadas. La mortalidad también fue elevada entre los pacientes con remisión bioquímica (índice de mortalidad estandarizado, 1,9 [IC 95 %, 1,5 a 2,3]), con 89 muertes observadas versus 47 muertes esperadas.

La EC es una de las 1200 enfermedades raras en el mundo, el conocimiento de su adecuado diagnóstico y manejo por ello es difícil, inicialmente por que el equipo multidisciplinario especializado en esto debe entrenarse en centros de alto volumen de atención en patología hipofisaria y estos son reducidos pero también porque el acceso y recursos no es bien conocido y frecuentemente se encuentra fragmentado. Además lo severo de su presentación clínica, la dificultad para diferenciarlo del pseudocushing, la escasez de estudios en la región y en general lo limitado de publicación de estudios relacionados a la neuroendocrinología en nuestro país son algunas razones por las cuales es importante de parte de los centros que manejan estos pacientes presentar su data, documentar la forma de manejo de estos pacientes complejos.

Materiales y métodos

El siguiente es un estudio observacional-descriptivo, retrospectivo, de corte transversal con una población que está representada por pacientes que acuden al servicio de Endocrinología a quienes se diagnostica Enfermedad de Cushing, en el período comprendido

2017-2020. Se revisó las historias del servicio de Endocrinología para datos de presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y estatus de actividad de la enfermedad: cushing activo, post-tratamiento, en remisión, persistente, recurrente.

El grado de enfermedad se evaluó de acuerdo con la CLU 24 horas (media de dos o tres determinaciones realizadas en diferentes días a lo largo de una semana) y los pacientes se clasificaron como pacientes con cushing muy leve [ULN <1,5], leve [ULN \geq 1.5 y \leq 2, 7], moderado [ULN > 2 y \leq 4], severo [ULN >4] o según sus valores de cortisol sérico am en cushing severo para valores de cortisol sérico am al azar >36 μ g/dL en cualquier momento o un CLU 4x valor superior normal (VSN) y/o hipokalemia severa, hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca, hemorragia digestiva, psicosis aguda inducida por glucocorticoides, miopatía progresiva debilitante, tromboembolismo, infección severa, hiperglicemia no controlada y cetoacidosis si hay complicaciones de amenaza a la vida de SC como infección, tromboembolismo pulmonar complicaciones cardiovasculares y psicosis aguda o se inició tratamiento para alguna de estas complicaciones.

Se sistematizaron los datos en una tabla maestra realizada en Microsoft®Excel 2013 luego procesados mediante el mismo programa calculando los porcentajes de las variables cualitativas y la función media para las variables cuantitativas, luego se realizaron las tablas y gráficos correspondientes. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución.

Resultados

En el presente estudio se contó con una muestra total de 12 pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de Cushing, siendo todas de sexo femenino con una edad media de 35,75 años \pm 10,17. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron; hirsutismo, hematomas de aparición fácil y ganancia de peso (Figura 1).

El 40 % que corresponde a 4 pacientes tienen valores de cortisol sérico mayor a >36 μ g/dL; con respecto al CLU el 20 % lo presentó menor a 1,5 veces el VSN, el 30 % entre 1,5 y 2,7 veces mayor, el 10 % menor a 4 veces el

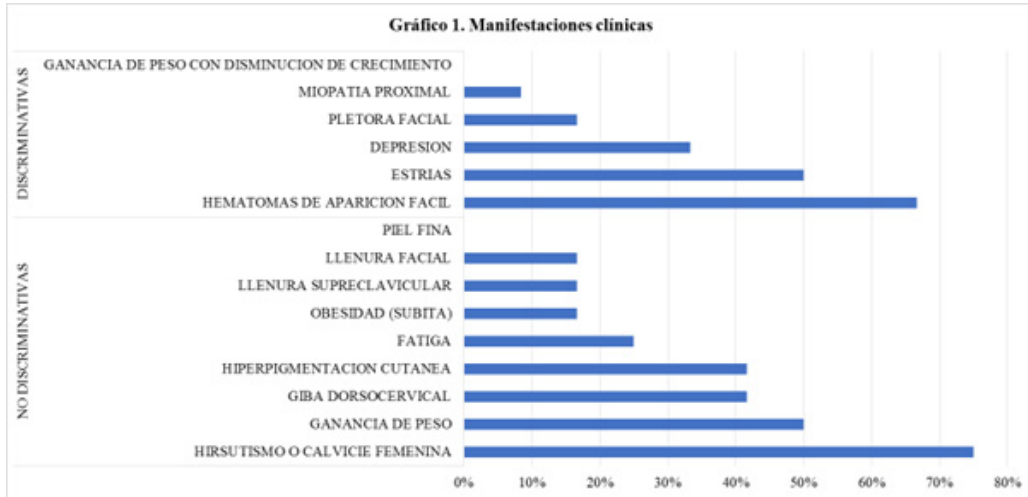


Figura 1: Manifestaciones clínicas

VSN y por último el 40 % mayor a 4 veces el VSN. 5 de 6 pacientes que representan el 83,3 % suprimieron con la prueba de 1 mg con dexametasona, con respecto a los valores de ACTH, 5 pacientes la mantuvieron entre 6-76 pg/ml y 4 >76pg/ml.

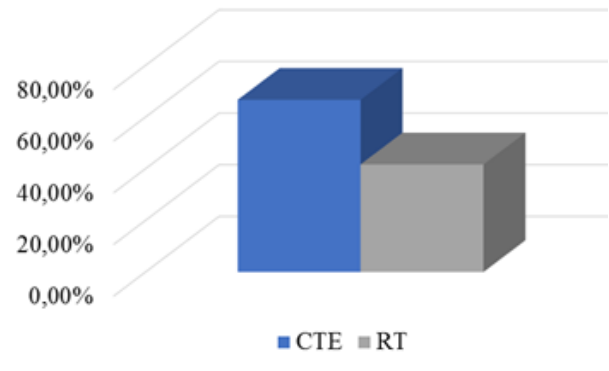
En las características macroscópicas del tumor 82 % tuvieron un microadenoma, y 18,18 % macroadenomas; un paciente con invasión y otra sin invasión del seno esfenoidal, respectivamente.

La CTE se llevó a cabo en el 66,6 % lo cual representaron 8/12, y las complicaciones derivadas de esta intervención se presentaron en 25 % cursaron con fístula de líquido cefaloraquídeo, 25 % con diabetes insípida de forma permanente, otro 25 % con hemorragia intraoperatoria, 37,5 % cursó su postoperatorio sin complicaciones (Figura 2).

Hubo recurrencia en el 41,6 % representando a 5 pacientes, persistencia en el 33,33 %, con una mejoría parcial clínicamente significativa en el 25 %, remisión completa en el 25 % y muerte en una de doce pacientes; el 25 % de las pacientes con remisión completa corresponden a 2 que la consiguieron posterior a tratamiento por radioterapia y la tercera posterior a la CTE que a los 10 años desarrolló recurrencia.

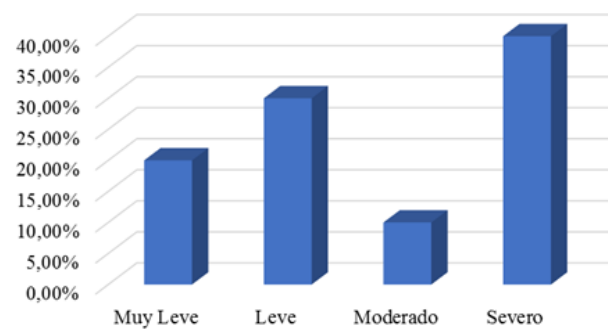
Las enfermedades cardiovasculares liderada por la hipertensión arterial sistémica se presenta en el 66,66 % de las pacientes, y el 16,66 % ha manifestado algún evento trombótico en el transcurso de su

Figura 2: Tratamiento



enfermedad. Ninguna ha desarrollado enfermedad cerebrovascular, infecciones y suicidio. En base al grado de severidad por los valores de CLU se obtuvo que el 40% de las pacientes tienen una EC severa ya que el valor del CLU se encontraba >4 veces al valor superior normal y con un cortisol sérico >36 ug/dL más comorbilidades con características de severidad: psicosis, seguido por un 30% con enfermedad moderada (Figura 3).

Figura 3: Clasificación de severidad por CLU



Discusión

En el seguimiento de 3 años nuestra muestra confirma el predominio de sexo femenino y media de edad de presentación como Alexandraki 39,2 años y Mangupli con 39,9 años, de 20 años de seguimiento. Las características clínicas en estas pacientes coinciden con la clínica de alto valor diagnóstico dentro de las que destacaron hirsutismo o calvicie femenina, hematomas de aparición fácil, estrías y ganancia de peso.

Los microadenomas son la forma más frecuente de presentación del tumor hipofisario desarrollándose en el 75 % de las pacientes del servicio de endocrinología, esto concuerda con los hallazgos de microadenomas en 73,4 % de los pacientes de Johnston *et al*, y 72,8 % en el estudio de Alexandraki.

En cuanto a la CTE los resultados son similares a los reportados por Alexandraki y Mangupli de los 8 (66,6 %) pacientes que fueron sometidas a CTE 3 tuvieron mejoría parcial significativa, 3 remisiones completas, 1 persistencia y 1 recurrencia, los demás pacientes no operados se perdieron del control. Además, se presentó recurrencia en el 41,6 % de casos y una persistencia de enfermedad en 33,33 %, 1 de las persistencias ya habían tenido mejoría parcial tras la CTE al igual que 2 de las recurrencias, y 3 pacientes desarrollaron inicialmente remisión completa, luego recurrencia de la enfermedad que requirió radioterapia, 2 ya tienen remisión postradioterapia.

Nuestros resultados difieren a los de Broersen donde se evidenció que la CTE de primera línea produce una remisión del 80 %, siendo en las pacientes del CMDLT 37,5 % de remisión completa y 37,5 % de mejoría clínica significativa, con un apreciable porcentaje de recurrencia y persistencia.

De las pacientes que fueron sometidas a CTE, 75 % presentó complicaciones de diferentes tipos, dentro de las que se evidenciaron fístula de LCR, diabetes insípida y eventos hemorrágicos, siendo similares a los resultados de Johnston *et al.*, quienes obtuvieron como complicaciones fístula de LCR, secreción inapropiada de hormona antidiurética, diabetes insípida y tromboembolismo pulmonar.

En cuanto a mortalidad, Johnston describe un paciente

fallecido por tromboembolismo pulmonar, en este estudio donde se encontró una sola paciente fallecida pero por diabetes insípida. También se presentó una paciente con manifestaciones de psicosis lo cual aumenta la severidad de la EC, y se observa relación con el nivel de CLU el cual se encontraba en 966 mcg/24h, es decir, 8 veces por encima del valor superior normal, lo cual lo clasifica tanto por CLU como por la manifestación clínica de psicosis en una EC severa.

Conclusión

La serie evaluada coincide en el diagnóstico de EC con la clínica discriminativa y las pruebas de primera línea. Los microadenomas hipofisarios fueron los más frecuentes y el tratamiento combinado médico, CTE y RT fue necesario para lograr el control de la enfermedad.

Es notable la descripción del grado de severidad que presentan estos pacientes, donde los niveles de cortisol no logran ser controlados, trayendo consigo repercusiones importantes, el manejo de la Enfermedad de Cushing es complejo y requiere de abordajes múltiples, el tratamiento médico es subóptimo y se requiere de gran experticia para lograr mayores resultados de remisión con la cirugía transefenoidal.

El seguimiento a largo plazo e identificación de recurrencia es importante y así tratar a tiempo las múltiples complicaciones que aumentan la morbimortalidad. La limitada disponibilidad de fármacos para lograr control de la hipercortisolemia y una mayor eficacia en los resultados de la CTE harían un curso de enfermedad con más remisión.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés en el presente trabajo de investigación.

Consideraciones éticas

Se contó con la aprobación del comité de ética del Centro Médico Docente la Trinidad para la realización de la presente investigación.

Referencias

1. Orth, D. Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* [Internet]. 1995 [citado 14 de Jun 2020]; (332)12:791-792. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7862184/>
2. Nieman L., Biller B., Findling J., Newell-Price J., Savage M. et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2008;93(5):1526-1540.
3. Etxabe J, Vasquez J. *ClinEndocrinol (Oxf).* Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. 1984; 40:479-484.
4. Lindholm J, Juul S, Jorgensen J, Astrup J, Bjerre P., et al. Incidence and Late Prognosis of Cushing's Syndrome: A Population-Based Study. *J ClinEndocrinolMetab.* 2001;86(1):117-123.
5. Ferrá, F. Korbonits, M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015. [Citado 05 de Jul 2020]; (173)4:133-157. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26060052/>
6. Arnaldi, G. Angeli, A. Atkinson, B. Bertagna, X. Cavagnini, F. Chrousos, P. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A consensus statement. *J ClinEndocrinolMetab.* 2003. [Citado 14 de Jun 2020]; (88)12:5593-5602. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/88/12/5593/2661449>
7. Ntali, G. Grossman, A. Karavitaki, N. Clinical and biochemical manifestations of Cushing's. *Springer.* [Internet]. 2015 [Citado 14 de Jun 2020]; 18:181-182. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-014-0631-4>
8. Feelders R., Hofland L. Medical treatment of Cushing's disease. *J ClinEndocrinolMetab.* 2013;92(2):425-38.
9. Ragnarsson, O. Olsson, D. Papakokkinou, E. Chantzichristos, D. Dahlqvist, P. Segerstedt, E. Overall and Disease-Specific Mortality in Patients With Cushing Disease: A Swedish Nationwide Study. *J ClinEndocrinolMetab.* 2019. [Citado 14 de Jun 2020]; (104)6:2375-2384. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/6/2375/5304740>
10. Ragnarsson O. Cushing's syndrome—Disease monitoring: Recurrence, surveillance with biomarkers or imaging studies. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* Elsevier. 2020. [Citado 05 de Jul 2020]; (34)2:101382. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139169/>
11. Lin, T. Hanna, J. IsHak, W. Psychiatric Symptoms in Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *InnovClinNeurosci.* 2020. [Citado 05 de Jul 2020]; (14)1-3:30-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239565/>
12. Johnston P., Kennedy L., Hamrahan A., Sandouk Z., Bena J., Hatipoglu B., et al. Surgical outcomes in patients with Cushing's disease: the Cleveland clinic experience. *Pituitary.* 2017; 20:430-440.
13. Alexandraki K., Kaltsas G., Isidori A., Storr H., Afshar F., Sabin I., et al. Long-term remission and recurrence rates in Cushing's disease: predictive factors in a single-centre study. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168:639-648.
14. Mangupli R., Camperos P., Krivoy J. Long term results in the treatment of cushing s disease : 20 years experience in a tertiary referral center. Poster 77. Sofia, Bulgaria. Accesado 11 Oct 2020: https://healthdocbox.com/Thyroid_Disease/72620348-16th-congress-of-the-european-neuroendocrine-association-september-2014-sofia-bulgaria-european-neuroendocrine-association.html.
15. Broersen, L. Jha, M. Biermasz, N. Pereira, A. Dekkers, O. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springer.* 2018. [Citado 14 de Jun 2020]; (21):631-641. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-018-0897-z>
16. Pereira, A. Van Aken, M. Van Dulken, H. Schutte, P. Biermasz, N. Smit, J. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J ClinEndocrinolMetab.* 2003. [Citado 05 de Jul 2020]; (88)12:5858-5864. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14671181/>
17. Cheng, H. Gao, L. Hou, B. Feng, F. Xiaopeng, G. Zihao, W. Reversibility of cerebral blood flow in patients with Cushing's disease after surgery treatment. 2020. [Citado 05 de Jul 2020];104(2020)154050. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049519302653?via%3Dihub>
18. Lambert, J. Goldberg, L. Fayngold, S. Kostadinov, J. Post, K. Geer, E. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J ClinEndocrinolMetab.* 2013. [Citado 05 de Jul 2020]; (98)3:1022-1030. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23393167/>