

Perspectivas actuales en el tratamiento del síndrome de Cushing

Current perspectives in the treatment of Cushing's syndrome

 Edison Silva Rodríguez, MD^{1*}  Daniela Salinas González, MD¹  Cesar Quinteros Romero, MD¹  Cristina Martínez Herrera, MD¹
 Esthefani Martínez Hurtado, MD¹  Alexis Nogales Toapanta, MD¹  Karol Chanatasig Meza, MD¹  Sergio Peñaloza Sánchez, MD¹

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Ecuador. Proyecto de investigación: "Epidemiología, control y prevención del síndrome metabólico en América Latina y el Caribe".

*Autor de correspondencia: Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Ecuador. Correo electrónico: giovialejagc26@hotmail.com

Recibido: 06/10/2021

Aceptado: 09/15/2021

Publicado: 11/10/2021

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6577037>

RESUMEN

A pesar de las diversas estrategias terapéuticas desarrolladas en las últimas décadas, el síndrome de Cushing sigue siendo uno de los mayores desafíos clínicos en la medicina de hoy en día. Bajo esta premisa, realizar un diagnóstico etiológico certero de la enfermedad es menester para poder establecer un correcto abordaje terapéutico del paciente con síndrome de Cushing. Los procedimientos quirúrgicos, o en su defecto, la radioterapia, constituyen los tratamientos de primera línea en este contexto. No obstante, en años recientes, varias opciones novedosas adicionales han sido desarrolladas, destacando entre ellas la farmacoterapia con análogos de la somatostatina, antagonistas de receptores de glucocorticoides y ciertos inhibidores de enzimas implicadas en vías esteroidogénicas. El objetivo del presente artículo es explicar el correcto abordaje terapéutico de pacientes con síndrome de Cushing y describir la evidencia científica que avale el uso de estas estrategias.

Palabras clave: Síndrome de Cushing, glucocorticoides, cortisol, cirugía, farmacología.

ABSTRACT

Despite the diverse therapeutic strategies developed in recent decades, Cushing's syndrome remains one of the greatest clinical challenges at present. Indeed, achieving an accurate etiologic diagnosis of the condition is necessary to establish a correct therapeutic approach to the patient with Cushing's syndrome. Surgical procedures or, in defect, radiotherapy, represent the first-line treatments in this context. Nevertheless, in recent years, various options have been developed beyond these, including pharmacotherapy with somatostatin analogs, glucocorticoid receptor antagonists, and inhibitors of key enzymes in steroidogenic pathways. The aim of this article is to outline the appropriate therapeutic management of patients with Cushing's syndrome, and describe the scientific evidence supporting the use of these strategies.

Keywords: Cushing's syndrome, glucocorticoids, cortisol, surgery, pharmacology.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing es un trastorno endocrino representado por alteraciones del funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), que se traduce, principalmente, en una hipersecreción de cortisol¹. A su vez, el amplio abanico de manifestaciones clínicas inespecíficas de este síndrome puede deberse a su mecanismo fisiopatológico a nivel sistémico y sus distintos orígenes etiológicos^{2,3}. En este sentido, dicha entidad clínica puede clasificarse en: dependiente e independiente de la hormona liberadora de adrenocorticotropina (ACTH)⁴.

El síndrome de Cushing ACTH-dependiente se caracteriza por un incremento en la liberación de ACTH, hormona liberadora de corticotropina (CRH), y/o cortisol debido a adenomas pituitarios causantes de enfermedad de Cushing⁵, tumores extrahipofisarios productores de ACTH⁶ o tumores productores CRH⁷. En contraposición, el síndrome de Cushing ACTH-independiente se basa en alteraciones morfofuncionales de la corteza adrenal únicamente, lo cual se puede atribuir a hiperplasia, carcinoma o adenoma adrenal. Estos conllevan a la hipersecreción de cortisol y a la supresión en la liberación de ACTH y CRH mediante un mecanismo de feedback negativo¹. En este mismo grupo se encuentra el síndrome de Cushing iatrogénico (SCI), el cual se debe a la administración desmesurada de glucocorticoides exógenos⁸.

En conjunto, esta patología posee una incidencia de 48,6 individuos por millón de habitantes en Estados Unidos⁹, siendo el SCI la presentación más común⁸, seguido de la enfermedad de Cushing por adenoma hipofisario, la cual representa el 80% de las causas endógenas del síndrome¹⁰. Bajo esta premisa, realizar un diagnóstico etiológico certero de la enfermedad es menester para poder establecer un correcto abordaje terapéutico del paciente con síndrome de Cushing^{11,12}. En los últimos años, diversas han sido las opciones desarrolladas para combatir esta entidad más allá de procedimientos quirúrgicos o radioterapia, destacando entre ellas la farmacoterapia con análogos de la somatostatina, antagonistas de receptores de glucocorticoides y ciertos inhibidores de enzimas implicadas en vías esteroideogénicas¹³. El objetivo del presente artículo es explicar el correcto abordaje terapéutico de pacientes con síndrome de Cushing y describir la evidencia científica que avale el uso de estas estrategias.

Abordaje terapéutico del síndrome de cushing

El tratamiento de primera línea contra el síndrome de Cushing endógeno (SCE) se fundamenta en procedimientos quirúrgicos. Una vez el origen del síndrome sea determinado, se debe proceder a la resección del adenoma hipofisario a través de cirugía hipofisaria transesfenoidal (CHT) microscópica o endoscópica¹⁴; o alternativamente, de tumores ectópicos secretores de ACTH¹⁵, o tumores adrenales, donde el procedimiento sería la adrenalectomía unilateral o bilateral¹⁶. Existen numerosas técnicas quirúrgicas disponibles para ciertas presentaciones de tumores hipofisarios. Puede utilizarse un abordaje transcraneal, transnasal o ambos, en el caso de macroadenomas multilobulados; mientras que, en tumores con invasión al seno cavernoso se sugiere aplicar

un abordaje etmoideo-pterigo-esfenoidal. En algunos casos, se debe realizar una extirpación extracapsular en adenomas con pseudocápsula¹⁷. Si el paciente presenta recurrencia del tumor hipofisario, se puede realizar una segunda CHT para eliminarlo¹⁸.

Es de suma importancia que, posterior a la cirugía, se le administre tratamiento con glucocorticoides al paciente con el fin de evitar el desarrollo de insuficiencia adrenal secundaria^{19,20}. Los pacientes con síndrome de Cushing están expuestos a niveles elevados de cortisol por un tiempo prolongado, lo cual promueve un feedback negativo con el hipotálamo e hipófisis⁶. Bajo estas condiciones, las células corticótropas se encuentran suprimidas y recuperar su funcionalidad puede tomar meses²¹. Luego de la cirugía, la producción de ACTH desciende significativamente y, por ende, no hay estimulación suficiente para la secreción de corticosteroides²¹. En el caso de tumores adrenales unilaterales, la hiperactividad de una de las glándulas adrenales lleva a la atrofia de la contralateral, dificultando la producción de cortisol postcirugía^{22,23}. En vista de ello, el reemplazo de glucocorticoides en el período postoperatorio es necesario hasta que el eje HHA restablezca su completo funcionamiento fisiológico²⁴.

Por otra parte, se puede recurrir a radioterapia en los casos de tumores recurrentes no extirpables, invasivos o residuales en los que se observe crecimiento y un perfil hormonal alterado^{19,18,25}. Primero, se debe localizar el tumor para determinar la zona en la que se aplicará radioterapia; si mediante técnicas de resonancia magnética no se logra observar el tumor, la radioterapia será aplicada en el área donde estaba ubicado el anterior¹⁷. Una vez localizada la zona, se recomienda utilizar radioterapia estereotáctica mediante sistemas Gamma Knife, Cyberknife y rayo de protones, pues han demostrado mejores resultados que la radioterapia fraccionada convencional²⁶. Posterior a la radioterapia, la medicación para contrarrestar el déficit de glucocorticoides también es necesaria²⁷.

Por otra parte, la adrenalectomía bilateral es indicada cuando la cirugía, radioterapia y medicación han sido insuficientes para manejar el cuadro clínico²⁸. Aunque dicho procedimiento acabe con el hipercortisolismo y disminuya la morbilidad asociada al SCE²⁹, el paciente necesitará terapia de reemplazo hormonal con glucocorticoides y mineralocorticoides exógenos³⁰. Además, la adrenalectomía bilateral en pacientes con síndrome de Cushing se relaciona con la instauración del síndrome de Nelson, caracterizado por el aumento del crecimiento tumoral hipofisario y la liberación de ACTH³¹. Consecuentemente, estos pacientes presentan manifestaciones clínicas asociadas al perfil hormonal alterado, entre las que destaca la hiperpigmentación de la piel³². La radioterapia es recomendada en algunos casos para evitar el desarrollo de este síndrome³³.

El abordaje farmacológico del síndrome de Cushing figura como una de las herramientas terapéuticas de soporte a utilizar en el tratamiento multidisciplinario de estos pacientes³⁴. El empleo de farmacoterapia debe considerarse en: a)

el período preoperatorio, para mejorar el panorama clínico antes de la cirugía; b) tratamiento coadyuvante en pacientes con fallo quirúrgico, resección incompleta del tumor y/o radioterapia; y c) como primera opción en individuos para quienes no sean factibles o deseados los procedimientos quirúrgicos, o no haya una indicación clara de cirugía³⁵⁻³⁷. Los fármacos que se pueden utilizar en el síndrome de Cushing se clasifican según su mecanismo en: inhibidores de la esteroidogénesis, inhibidores de la secreción de ACTH y antagonistas de los receptores de glucocorticoides³⁵.

Entre los fármacos inhibidores de la esteroidogénesis (dirigidos a la glándula adrenal) destacan el ketoconazol, metirapona, mitotano y etomidato. Este grupo de drogas disminuye la producción de cortisol al inhibir la actividad de la 11 β -hidroxilasa, una enzima clave en vías esteroidogénicas. La metirapona tiende a utilizarse como coadyuvante de la radioterapia³⁸ y puede ser administrada en combinación con otras drogas de este grupo³⁹.

Por su lado, el ketoconazol también puede inhibir a otras enzimas implicadas en la esteroidogénesis como la 17,20-desmolasa y 17 α -hidroxilasa, así como puede escindir la cadena lateral del colesterol^{40,41}. A su vez, el mitotano es una droga de acción lenta y prolongada que, al poseer propiedades adrenolíticas, es utilizada en carcinoma adrenocortical⁴². El etomidato es el tratamiento parenteral de elección en pacientes que no puedan ingerir fármacos por vía oral⁴³. Es importante considerar que, en condiciones donde la síntesis de cortisol se reduce, las células corticotropas pueden iniciar nuevamente la liberación de ACTH y contrarrestar el efecto de estos fármacos³⁶.

En relación a los medicamentos inhibidores de la liberación de ACTH, los ligandos análogos de los receptores de somatostatina (LRS) y los agonistas de receptores dopaminérgicos pertenecen a este grupo de drogas diseñadas para atacar directamente al tumor hipofisario⁴⁴. Se ha evidenciado que los adenomas hipofisarios presentan una alta expresión de receptores de somatostatina (RSS) del tipo 2 y 5⁴⁵, así como receptores dopaminérgicos del subtipo 2 (RD2)⁴⁶. En este contexto, pasireotide, un LRS de segunda generación aprobado por la FDA para el síndrome de Cushing, presenta alta afinidad por RSS5⁴⁷. Una vez unidos a estos receptores, puede inhibir la fosforilación de ERK1/2 y activar la tirosin fosfatasa, lo que suprime la liberación de ACTH y promueve ciertos mecanismos antiproliferativos^{48,49}. Por su parte, cabergolide es un agonista de RD2 capaz de inhibir la liberación de ACTH y el crecimiento de adenomas hipofisarios mediante mecanismos que aún no están del todo dilucidados⁵⁰.

Por último, las drogas antagonistas de receptores de glucocorticoides representan el tratamiento de las manifestaciones clínicas del síndrome cuando el paciente no responde a otras terapias⁵¹. La mifepristona ha sido aprobada por la FDA para el abordaje del síndrome de Cushing, y tiende a ser utilizada para la hiperglicemia secundaria al hipercortisolismo^{52,53}. La mifepristona actúa como inhibidor competitivo de los receptores de glucocorticoides y presenta mayor afinidad que el cortisol por estos⁵⁴. Dicho bloqueo se relacio-

na a un incremento en los niveles de cortisol y ACTH plasmáticos, promoviendo un deceso en la liberación de CRH mediante un mecanismo de feedback negativo⁵⁵. No obstante, estas elevadas concentraciones de cortisol dificultan el diagnóstico de insuficiencia adrenal^{55,51}, así como pueden precipitar o empeorar manifestaciones clínicas asociadas a exceso de mineralocorticoides, como la hipertensión o hipokalemia, entre otras⁵⁶.

Evidencia clínica del tratamiento del síndrome de Cushing

La eficacia del tratamiento de primera línea para el síndrome de Cushing depende, en gran medida, de la habilidad del especialista encargado del procedimiento quirúrgico y el estado clínico del paciente. En este orden de ideas, un metaanálisis evidenció que, posterior a la CHT, existe una tasa de remisión del síndrome del 60-80%, observándose mejores resultados en microadenomas, tumores visibles en pruebas imagenológicas preoperatorias y sin invasión del seno cavernoso⁵⁷. No obstante, la tasa de recurrencia de los tumores posterior a la cirugía varía de un 5-21% a largo plazo^{58,59}. Asimismo, un estudio de metaanálisis realizado por Broersen y col.⁶⁰ reportó que, en comparación con la CHT microscópica, la cirugía endoscópica exhibe mejores resultados en la remisión de los macroadenomas (76,3% vs. 59,9%) y su recurrencia (1,5% vs. 17%). Adicionalmente, se ha evidenciado una tasa de remisión del 46.2% en los pacientes sometidos a una segunda CHT por recurrencia del tumor o hipercortisolismo persistente⁶¹.

En relación a la efectividad de la radioterapia, la remisión se alcanza entre un 54,4-75,7% de los pacientes, con una recurrencia del 1,8-20% luego de los 20 meses^{62,63}. En este sentido, Grant y col.⁶⁴ realizaron un estudio clínico que incluyó a 31 pacientes con adenomas hipofisarios, los cuales fueron tratados mediante altas dosis de radioterapia estereotáctica (35 Gy). Al analizar los resultados, se observó la normalización de la hipersecreción endocrina en un 70% de los casos (22 pacientes), con una recaída del 32% (7 pacientes) a los 21 meses. Cabe destacar que, en la mayoría de los pacientes, la remisión del síndrome se observa entre los 6-60 meses posterior a la radioterapia⁶⁵.

A su vez, luego de una adrenalectomía bilateral, la remisión del síndrome de Cushing es del 100%⁶⁶. Sin embargo, una revisión sistemática llevada a cabo por Ritzel y col. (29) evidenció que el 2% de los pacientes sometidos a dicho procedimiento presentaron recaídas. Adicionalmente, reportaron que la morbilidad y la mortalidad de la adrenalectomía bilateral fue del 18% y del 3%, respectivamente; mientras que el número de crisis suprarrenales por cada 100 pacientes-año fue de 9,3 y el síndrome de Nelson se produjo en el 21% de los pacientes. Además, si bien se logra la remisión del SCE luego de esta cirugía, los pacientes tienden a sufrir mayor deterioro en su calidad de vida⁶⁷.

Del mismo modo, el aumento de la evidencia científica relacionada al tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing ha permitido su posicionamiento entre las herramientas terapéuticas de elección contra esta entidad⁶⁸. En el caso de las drogas inhibidoras de la esteroidogénesis, ensayos

clínicos han demostrado que el ketoconazol ha producido la remisión del hipercortisolismo en 49,3-85% de los pacientes, siendo la insuficiencia adrenal y la toxicidad hepática sus principales efectos adversos⁶⁹⁻⁷¹. Por otro lado, un análisis retrospectivo de 76 pacientes tratados con mitotano evidenció una remisión de 72% del SCE a largo plazo⁴². Similarmente, la metirapona disminuyó los niveles plasmáticos y en orina de cortisol de 169 pacientes, así como exhibió efectos adversos reversibles como náuseas y leve malestar gastrointestinal en el 25% de los individuos⁷².

En cuanto a los medicamentos dirigidos a la hipófisis, se ha observado que pacientes bajo tratamiento con pasireotide exhiben una mejoría en signos y síntomas del síndrome como la hipertensión arterial, obesidad central, entre otros⁷³. Resultados similares fueron observados en el estudio realizado por Schopohl y col, en el cual se observó que pacientes con SCE tratados con pasireotide, presentaban niveles normales de cortisol en orina a las 24 horas en un período de 12 y 24 meses⁷⁴. Además, se han reportado efectos prometedores de este fármaco en pacientes con síndrome de Nelson⁷⁵. De manera similar, el carbegolide ha demostrado la normalización total o parcial de los niveles de cortisol en el 40-70% de los pacientes con adenomas recurrentes, así como ha reducido el tamaño del tumor y mejorado el perfil clínico de estos individuos⁷⁶.

En concordancia, fármacos antagonistas de receptores glucocorticoides como la mifepristona han manifestado gran eficacia para contrarrestar las presentaciones clínicas del síndrome de Cushing en un 88% de los casos⁷⁷. Fleseriu y col.⁷⁸ llevaron a cabo un estudio prospectivo multicéntrico para evaluar el efecto de la mifepristona en 50 pacientes con SCE. Los autores evidenciaron que, luego de 24 semanas con dosis de mifepristona entre 300-1200 mg/día, el 87% de los pacientes presentaron mejorías significativas de signos y manifestaciones de la enfermedad como hipertensión arterial, insulinoresistencia, peso corporal, entre otras. En definitiva, el síndrome de Cushing amerita un abordaje multimodal y específico que debe ser adecuado a las necesidades de cada paciente.

CONCLUSIONES

A pesar de las diversas estrategias terapéuticas desarrolladas en las últimas décadas para combatir al síndrome, el síndrome de Cushing sigue siendo uno de los mayores desafíos clínicos en la medicina de hoy en día. Los procedimientos quirúrgicos figuran como la primera opción para el tratamiento del síndrome. Si esta no funciona, se prosigue con una segunda CHT y/o radioterapia, principalmente, mediante técnicas estereotácticas. Por último, el abordaje farmacológico es de vital importancia en estos pacientes y es utilizado como coadyuvante en las distintas fases del tratamiento. Se recomienda a los especialistas en el área seguir las instrucciones establecidas por distintos entes internacionales para el tratamiento del síndrome de Cushing.

REFERENCIAS

1. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol*. 1 de febrero de 2015;593(3):493-506.
2. Kirk LFJ, Hash RB, Katner HP, Jones T. Cushing's disease: clinical manifestations and diagnostic evaluation. *Am Fam Physician*. 2000;62(5):1119-27.
3. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European Journal of Endocrinology*. octubre de 2015;173(4):M33-8.
4. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet*. agosto de 2015;386(9996):913-27.
5. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *JNS*. febrero de 2017;126(2):404-17.
6. Orth DN. Cushing's Syndrome. *N Engl J Med*. 23 de marzo de 1995;332(12):791-803.
7. Carey RM, Varma SK, Drake CR, Thorner MO, Kovacs K, Rivier J, et al. Ectopic Secretion of Corticotropin-Releasing Factor as a Cause of Cushing's Syndrome: A Clinical, Morphologic, and Biochemical Study. *N Engl J Med*. 5 de julio de 1984;311(1):13-20.
8. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's Syndrome and Glucocorticoid Withdrawal. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. junio de 2005;34(2):371-84.
9. Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Ludlam WH. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States. *Pituitary*. junio de 2015;18(3):283-9.
10. Sharma S, Nieman L, Feelders R. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *CLEP*. abril de 2015;7:281-93.
11. Pappachan JM, Hariman C, Edavalath M, Waldron J, Hanna FW. Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses. *J Clin Pathol*. abril de 2017;70(4):350-9.
12. Gross BA, Mindea SA, Pick AJ, Chandler JP, Batjer HH. Diagnostic approach to Cushing disease. *FOC*. septiembre de 2007;23(3):E1.
13. Barbot M, Ceccato F, Scaroni C. The Pathophysiology and Treatment of Hypertension in Patients With Cushing's Syndrome. *Front Endocrinol*. 21 de mayo de 2019;10:321.
14. Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, et al. Treatment of Adrenocorticotropic-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de julio de 2008;93(7):2454-62.
15. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's Syndrome Due to Ectopic Corticotropin Secretion: Twenty Years' Experience at the National Institutes of Health. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. agosto de 2005;90(8):4955-62.
16. Brunt LM, Moley JF, Doherty GM, Lairmore TC, DeBenedetti MK, Quasebarth MA. Outcomes analysis in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for hormonally active adrenal tumors. *Surgery*. octubre de 2001;130(4):629-35.
17. Nishioka, Yamada. Cushing's Disease. *JCM*. 12 de noviembre de

- 2019;8(11):1951.
18. McLaughlin N, Kassam AB, Prevedello DM, Kelly DF. Management of Cushing's Disease After Failed Surgery - A Review. *Can J Neurol Sci.* enero de 2011;38(1):12-21.
 19. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet.* mayo de 2006;367(9522):1605-17.
 20. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznik RH, et al. The Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, Management, and Long-Term Follow-Up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* febrero de 2006;91(2):371-7.
 21. Raff H, Shaker JL, Seifert PE, Werner PH, Hazelrigg SR, Findling JW. Intraoperative measurement of adrenocorticotropin (ACTH) during removal of ACTH-secreting bronchial carcinoid tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* marzo de 1995;80(3):1036-9.
 22. Lahera Vargas M, da Costa CV. Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing. *Endocrinología y Nutrición.* enero de 2009;56(1):32-9.
 23. Kyle LH, Meyer RJ, Canary JJ. Mechanism of Adrenal Atrophy in Cushing's Syndrome Due to Adrenal Tumor. *N Engl J Med.* 11 de julio de 1957;257(2):57-61.
 24. Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid Replacement in Pituitary Surgery: Guidelines for Perioperative Assessment and Management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* junio de 2002;87(6):2745-50.
 25. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* marzo de 2008;37(1):135-49.
 26. Tritos NA, Biller BMK. Update on radiation therapy in patients with Cushing's disease. *Pituitary.* abril de 2015;18(2):263-8.
 27. Langsenlehner T, Stiegler C, Quehenberger F, Feigl GC, Jakse G, Mokry M, et al. Long-Term Follow-up of Patients with Pituitary Macroadenomas after Postoperative Radiation Therapy: Analysis of Tumor Control and Functional Outcome. *Strahlenther Onkol.* mayo de 2007;183(5):241-7.
 28. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocrine Reviews.* 1 de agosto de 2015;36(4):385-486.
 29. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, et al. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* octubre de 2013;98(10):3939-48.
 30. MacKay D, Nordenström A, Falhammar H. Bilateral Adrenalectomy in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 de mayo de 2018;103(5):1767-78.
 31. Assié G, Bahurel H, Coste J, Silvera S, Kujas M, Dugué M-A, et al. Corticotroph Tumor Progression after Adrenalectomy in Cushing's Disease: A Reappraisal of Nelson's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 de enero de 2007;92(1):172-9.
 32. Banasiak MJ, Malek AR. Nelson syndrome: comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and management. *FOC.* septiembre de 2007;23(3):E13.
 33. Mehta GU, Sheehan JP, Vance ML. Effect of stereotactic radiosurgery before bilateral adrenalectomy for Cushing's disease on the incidence of Nelson's syndrome. *JNS.* diciembre de 2013;119(6):1493-7.
 34. Schteingart DE. Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Expert Opinion on Emerging Drugs.* diciembre de 2009;14(4):661-71.
 35. Feelders RA, Hofland LJ. Medical Treatment of Cushing's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* febrero de 2013;98(2):425-38.
 36. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: Important Issues in Diagnosis and Management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 de octubre de 2006;91(10):3746-53.
 37. Tritos NA, Biller BMK. Cushing's disease. En: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [citado 3 de agosto de 2021]. p. 221-34. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444596024000150>
 38. Valassi E, Crespo I, Gich I, Rodríguez J, Webb SM. A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol.* noviembre de 2012;77(5):735-42.
 39. Fleseriu M, Petersenn S. Medical management of Cushing's disease: what is the future? *Pituitary.* septiembre de 2012;15(3):330-41.
 40. Robles Torres E, Leal Curi L, Díaz Socorro C. Drug treatment of Cushing's syndrome. *Revista Cubana de Endocrinología.* diciembre de 2014;25(3):206-15.
 41. Engelhardt D, Weber MM. Therapy of Cushing's syndrome with steroid biosynthesis inhibitors. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* junio de 1994;49(4-6):261-7.
 42. Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J, et al. Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center. *European Journal of Endocrinology.* octubre de 2012;167(4):473-81.
 43. Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. *European Journal of Endocrinology.* agosto de 2012;167(2):137-43.
 44. de Bruin C, Feelders RA, Lamberts SWJ, Hofland LJ. Somatostatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's Syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* junio de 2009;10(2):91-102.
 45. Schulz S, Händel M, Schreff M, Schmidt H, Höllt V. Localization of five somatostatin receptors in the rat central nervous system using subtype-specific antibodies. *Journal of Physiology-Paris.* octubre de 2000;94(3-4):259-64.
 46. Wang Y, Li J, Tohti M, Hu Y, Wang S, Li W, et al. The expression profile of Dopamine D2 receptor, MGMT and VEGF in different histological subtypes of pituitary adenomas: a study of 197 cases and indications for the medical therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* diciembre de 2014;33(1):56.
 47. McKeage K. Pasireotide: A Review of Its Use in Cushing's Disease. *Drugs.* mayo de 2013;73(6):563-74.
 48. Cordelier P, Esteve J-P, Bousquet C, Delesque N, O'Carroll A-M, Schally AV, et al. Characterization of the antiproliferative signal mediated by the somatostatin receptor subtype sst5. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 19 de agosto de 1997;94(17):9343-8.
 49. van der Hoek J van, Lamberts SWJ, Hofland LJ. The Role of Somatostatin Analogs in Cushing's Disease. *Pituitary.* diciembre de 2004;7(4):257-64.

50. Petrossians P, Thonnard A-S, Beckers A. Medical Treatment in Cushing's Syndrome: Dopamine Agonists and Cabergoline. *Neuroendocrinology*. 2010;92(Suppl 1):116-9.
51. Morgan FH, Laufgraben MJ. Mifepristone for Management of Cushing's Syndrome. *Pharmacotherapy*. marzo de 2013;33(3):319-29.
52. Colao A, De Block C, Gaztambide MS, Kumar S, Seufert J, Casanueva FF. Managing hyperglycemia in patients with Cushing's disease treated with pasireotide: medical expert recommendations. *Pituitary*. abril de 2014;17(2):180-6.
53. Castinetti F, Fassnacht M, Johanssen S, Terzolo M, Bouchard P, Chanson P, et al. Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. junio de 2009;160(6):1003-10.
54. Bertagna X, Bertagna C, Luton J-P, Husson J-M, Girard F. The New Steroid Analog RU 486 Inhibits Glucocorticoid Action in Man. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. julio de 1984;59(1):25-8.
55. Johanssen S, Allolio B. Mifepristone (RU 486) in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. noviembre de 2007;157(5):561-9.
56. Chu JW, Matthias DF, Belanoff J, Schatzberg A, Hoffman AR, Feldman D. Successful Long-Term Treatment of Refractory Cushing's Disease with High-Dose Mifepristone (RU 486). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de agosto de 2001;86(8):3568-73.
57. Stroud A, Dhaliwal P, Alvarado R, Winder MJ, Jonker BP, Grayson JW, et al. Outcomes of pituitary surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. octubre de 2020;23(5):595-609.
58. Petersenn S, Beckers A, Ferone D, van der Lely A, Bollerslev J, Boscaro M, et al. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *European Journal of Endocrinology*. junio de 2015;172(6):R227-39.
59. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, et al. Transsphenoidal Microsurgery for Cushing's Disease: Initial Outcome and Long-Term Results. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. diciembre de 2004;89(12):6348-57.
60. Broersen LHA, Biermasz NR, van Furth WR, de Vries F, Versteegen MJT, Dekkers OM, et al. Endoscopic vs. microscopic transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. octubre de 2018;21(5):524-34.
61. Valderrábano P, Aller J, García-Valdecasas L, García-Uría J, Martín L, Palacios N, et al. Results of repeated transsphenoidal surgery in Cushing's disease. Long-term follow-up. *Endocrinología y Nutrición*. abril de 2014;61(4):176-83.
62. Jagannathan J, Sheehan JP, Pouratian N, Laws ER, Steiner L, Vance ML. Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *JNS*. junio de 2007;106(6):980-7.
63. Wattson DA, Tanguturi SK, Spiegel DY, Niemierko A, Biller BMK, Nachtigall LB, et al. Outcomes of Proton Therapy for Patients With Functional Pituitary Adenomas. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. noviembre de 2014;90(3):532-9.
64. Grant RA, Whicker M, Lleva R, Knisely JPS, Inzucchi SE, Chiang VL. Efficacy and Safety of Higher Dose Stereotactic Radiosurgery for Functional Pituitary Adenomas: A Preliminary Report. *World Neurosurgery*. julio de 2014;82(1-2):195-201.
65. 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*. 16 de enero de 1997;336(3):172-7.
66. Oßwald A, Plomer E, Dimopoulou C, Milian M, Blaser R, Ritzel K, et al. Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*. agosto de 2014;171(2):209-15.
67. Sarkis P, Rabilloud M, Lifante J-C, Siamand A, Jouanneau E, Gay E, et al. Bilateral adrenalectomy in Cushing's disease: Altered long-term quality of life compared to other treatment options. *Annales d'Endocrinologie*. febrero de 2019;80(1):32-7.
68. Creemers SG, Hofland LJ, Lamberts SW, Feelders RA. Cushing's syndrome: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 13 de agosto de 2015;16(12):1829-44.
69. Moncet D, Morando DJ, Pitoia F, Katz SB, Rossi MA, Bruno OD. Ketoconazole therapy: an efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing's syndrome. *Medicina (B Aires)*. 2007;67(1):26-31.
70. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Druil D, et al. Ketoconazole in Cushing's Disease: Is It Worth a Try? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de mayo de 2014;99(5):1623-30.
71. Zöllner E, Delport S, Bonnici F. Fatal Liver Failure due to Ketoconazole Treatment of a Girl with Cushing's Syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. enero de 2001;14(3):335-8.
72. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, et al. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. noviembre de 2015;100(11):4146-54.
73. Pivonello R, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, et al. Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study. *Clin Endocrinol*. septiembre de 2014;81(3):408-17.
74. Schopohl J, Gu F, Rubens R, Van Gaal L, Bertherat J, Ligueros-Saylan M, et al. Pasireotide can induce sustained decreases in urinary cortisol and provide clinical benefit in patients with Cushing's disease: results from an open-ended, open-label extension trial. *Pituitary*. octubre de 2015;18(5):604-12.
75. Daniel E, Debono M, Caunt S, Giro-Fragkoulakis C, Walters SJ, Akker SA, et al. A prospective longitudinal study of Pasireotide in Nelson's syndrome. *Pituitary*. junio de 2018;21(3):247-55.
76. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, et al. The Medical Treatment of Cushing's Disease: Effectiveness of Chronic Treatment with the Dopamine Agonist Cabergoline in Patients Unsuccessfully Treated by Surgery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. enero de 2009;94(1):223-30.
77. Katznelson L, Loriaux DL, Feldman D, Braunstein GD, Scheingart DE, Gross C. Global clinical response in Cushing's syndrome patients treated with mifepristone. *Clin Endocrinol*. abril de 2014;80(4):562-9.
78. Fleseriu M, Biller BMK, Findling JW, Molitch ME, Scheingart DE, Gross C, et al. Mifepristone, a Glucocorticoid Receptor Antagonist, Produces Clinical and Metabolic Benefits in Patients with Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de junio de 2012;97(6):2039-49.