

ORIGINAL

Evaluación de protocolo de manejo perquirúrgico con glucocorticoides tras cirugía hipofisaria



Ana Irigaray Echarri^{a,*}, M. Dolores Ollero García-Agulló^a, Ana Iriarte Beroiz^b, Marta García Mouriz^b, Idoya Zazpe Cenoz^c, Sara Laguna Muro^d, Luis Muñoz de Dios^e y Emma Anda Apiñániz^b

^a Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital García Orcoyen, Estella, Navarra, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^c Servicio de Neurocirugía, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^d Sección de Endocrinología y Nutrición, Fundación Hospital de Calahorra, Calahorra, La Rioja, España

^e Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, España

Recibido el 2 de marzo de 2021; aceptado el 1 de junio de 2021

Disponible en Internet el 6 de octubre de 2021

PALABRAS CLAVE

Cortisol;
Cirugía
transesfenoidal;
Glucocorticoides;
Adenoma hipofisario

Resumen

Introducción: La determinación de cortisol sérico los primeros días tras la cirugía hipofisaria ha demostrado predecir la insuficiencia adrenal (IA) posquirúrgica. Sin embargo, es controvertida la conveniencia de administrar empíricamente glucocorticoides (GC) para prevenirla. El objetivo es analizar la utilidad del cortisol en el postoperatorio temprano como predictor de la función corticotropa a largo plazo, siguiendo el protocolo perquirúrgico hipofisario con reemplazo de corticoide establecido en nuestro centro.

Métodos: Se incluyeron 118 pacientes intervenidos en un único centro entre diciembre 2012 y enero 2020 por un adenoma hipofisario. De estos, se excluyeron 54 pacientes por IA previa, enfermedad de Cushing o aquellos que precisaron tratamiento con GC a altas dosis. Se estableció un protocolo de tratamiento con GC que consistía en su administración empírica a dosis rápidamente descendentes y se determinó el cortisol sérico al tercer día posquirugía. Se realizaron sucesivas reevaluaciones de la función adrenal según criterios clínicos y bioquímicos.

Resultados: De 64 pacientes, 56 presentaban macroadenomas y 8 microadenomas. La incidencia de IA tras cirugía hipofisaria fue del 4,7%. El valor de corte óptimo que predijo una adecuada reserva corticotropa, teniendo en cuenta la mejor relación de especificidad y sensibilidad, fue de $\geq 4,1 \mu\text{g/dl}$ para el cortisol sérico al tercer día (sensibilidad 95,1%, especificidad 100%).

Conclusión: El cortisol sérico al tercer día predice el desarrollo de IA. Sugerimos un punto de corte de cortisol sérico al tercer día de la cirugía de $\geq 4,1 \mu\text{g/dl}$ como predictor de una adecuada reserva adrenal a largo plazo.

© 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anairigarayecharri@gmail.com (A. Irigaray Echarri).

KEYWORDS

Cortisol;
Transsphenoidal
surgery;
Glucocorticoid
therapy;
Pituitary adenoma

Evaluation of a perioperative steroid coverage after pituitary surgery**Abstract**

Introduction: Serum cortisol levels within the first days after pituitary surgery have been shown to be a predictor of post-surgical adrenal insufficiency. However, the indication of empirical glucocorticoids to avoid this complication remains controversial.

The objective is to assess the role of cortisol in the early postoperative period as a predictor of long-term corticotropic function according to the pituitary perisurgical protocol with corticosteroid replacement followed in our center.

Methods: One hundred eighteen patients who underwent surgery in a single center between December 2012 and January 2020 for a pituitary adenoma were included. Of these, 54 patients with previous adrenal insufficiency (AI), Cushing's disease, or tumors that required treatment with high-dose glucocorticoids (GC) were excluded. A treatment protocol with glucocorticoids was established, consisting of its empirical administration at rapidly decreasing doses, and serum cortisol was determined on the third day after surgery. Subsequent adrenal status was assessed through follow-up biochemical and clinical evaluations.

Results: Out of the 64 patients treated, there were 56 macroadenomas and 8 microadenomas. The incidence of adrenal insufficiency after pituitary surgery was 4.7%. The optimal cut-off value that predicted an adequate corticotropic reserve, taking into account the best relationship of specificity and sensitivity, was $\geq 4.1 \mu\text{g/dl}$ for serum cortisol on the third day (sensitivity 95.1%, specificity 100%).

Conclusion: Serum cortisol on the third day predicts the development of adrenal insufficiency. We suggest a cortisol cut-off point of $\geq 4.1 \mu\text{g/dl}$ on postoperative on the third day after surgery as a predictor of the adrenal reserve in the long-term.

© 2021 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los tumores hipofisarios representan el 16,5% de los tumores intracraneales, siendo la segunda neoplasia intracraneal más frecuente¹, y se pueden hallar de forma incidental hasta en el 20% de la población². El tratamiento quirúrgico de estas lesiones está indicado generalmente en adenomas secretores (excepto prolactinomas cuyo tratamiento de primera línea es farmacológico) y no secretores clínicamente sintomáticos. Se debe valorar en caso de apoplejía hipofisaria, quistes de la bolsa de Rathke, así como en craneofaringiomas y otros tumores paraselares.

Hoy en día, la técnica de elección es la cirugía transesfenoidal. Solo en casos muy seleccionados (grandes tumores, consistencia fibrótica, invasión supraselar...) puede ser necesario un abordaje transcraneal³. El acceso vía endoscópica permite la visualización de estructuras que podrían permanecer ocultas a la luz directa de la microscopía, lo que le convierten en el abordaje más empleado, sin embargo, su superioridad está actualmente por determinar⁴. Una de las complicaciones endocrinológicas posquirúrgicas más frecuentes es el desarrollo de insuficiencia adrenal (IA), con una incidencia reportada del 5,5%⁵.

La determinación de cortisol sérico los primeros días tras la cirugía ha demostrado predecir el desarrollo de una IA posquirúrgica⁶. Sin embargo, es discutida hoy en día la conveniencia de administrar empíricamente glucocorticoides (GC) para prevenir síntomas y complicaciones derivadas del hipocortisolismo. Inder y Hunt⁷ en 2002 ya recomendaron evitar los GC en las adenoimectomías

selectivas y adecuada función adrenal prequirúrgica, reservándolos para resecciones más extensas o con IA previa. Sin embargo, la American Association of Clinical Endocrinology (AACE) sigue reconociendo como alternativa igualmente válida la administración empírica de GC en todos los casos⁸. En muchos hospitales se sigue empleando protocolos de tratamiento con GC a dosis muy variables, debido probablemente a la falta de ensayos que comparen ambas opciones.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la capacidad discriminatoria del cortisol sérico al tercer día posquirúrgico como predictor de la función corticotropa a largo plazo, en pacientes sometidos a cirugía hipofisaria, siguiendo el protocolo quirúrgico de reemplazo de corticoides establecido en nuestro centro.

Material y métodos

Se evaluaron 118 pacientes intervenidos mediante cirugía transesfenoidal vía endoscópica en el Complejo Hospitalario de Navarra, entre diciembre 2012 y enero 2020, con al menos un año de seguimiento posterior.

Se excluyeron pacientes con enfermedad de Cushing (n = 11), con IA previa (n = 15), apoplejía hipofisaria (n = 4) y los que precisaron mayores dosis de GC por complicaciones posquirúrgicas (n = 7). Tampoco se incluyó a 15 pacientes con tumores hipofisarios de otras estirpes diferentes a los adenomas hipofisarios (4 craneofaringiomas, 4 meningiomas, 3 quistes de la bolsa de Rathke, 2 cordomas, un germinoma y un osteosarcoma) y a 2 pacientes por falta de

datos al año tras la intervención. Finalmente, la población incluida fue de 64 pacientes.

Estudio preoperatorio y tratamiento quirúrgico

Se realizó preoperatoriamente en todos los pacientes una evaluación de la integridad del eje hipotálamo-hipofisario. En algunos casos, la evaluación del eje corticotropo y somatotropo precisó de pruebas funcionales, según práctica clínica habitual.

Se realizó una adenoimectomía transesfenoidal con acceso transnasal en todos los casos, realizada por un mismo equipo quirúrgico. El material resecado fue evaluado por anatomía patológica para el estudio histológico e inmunohistoquímico. El grado de resección tumoral realizado se definió como total o parcial en función de los hallazgos de la RMN posquirúrgica.

Manejo quirúrgico y postoperatorio

Se estableció un protocolo de tratamiento con GC que consistía en su administración empírica a dosis rápidamente descendentes y una reevaluación temprana con criterios de indicación de tratamiento sustitutivo al alta en función del nivel de cortisol posquirúrgico.

Todos los pacientes recibieron cobertura periquirúrgica con hidrocortisona. El día de la intervención (día 0) recibieron 50 mg de hidrocortisona intravenosa/cada 8 h, el día 1 postintervención 25 mg/cada 8 h y el segundo día 30 mg de hidrocortisona oral a las 8 am. Se analizó el cortisol basal al tercer día tras la intervención, administrándose tras la determinación, de nuevo 30 mg de hidroaltesona oral. Si el valor de cortisol era $<5 \mu\text{g/dl}$, se continuaba con 30 mg de hidrocortisona diarios repartidos en 2 tomas, entre 5 y $<10 \mu\text{g/dl}$ 20 mg de hidrocortisona en toma única matinal, entre 10 y $<16 \mu\text{g/dl}$ 10 mg y $\geq 16 \mu\text{g/dl}$, no se indicó tratamiento. Este tratamiento se mantuvo al alta. En todos los casos, recibieron instrucciones verbales y escritas sobre el manejo de la IA en situaciones de estrés e indicaciones para el reconocimiento de los síntomas. La determinación de cortisol sérico se realizó mediante el sistema ARCHITECT Cortisol® (Abbott, Illinois, EE. UU.), que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de macropartículas (CMIA).

Posteriormente se reevaluó el eje corticotropo de forma ambulatoria a las 4 semanas y cada 3 meses durante el primer año, valorando individualmente la suspensión del tratamiento con hidrocortisona. Se realizaba en cada visita una determinación de cortisol sérico basal. Si este era inferior a $5 \mu\text{g/dl}$ se continuaba tratamiento, y se suspendía si era superior a $12 \mu\text{g/dl}$. En caso de que la cortisolemia se situara entre 5 y $12 \mu\text{g/dl}$, se realizaba un test de ACTH, con un valor de corte $>18 \mu\text{g/dl}$ para suspender el tratamiento. Definimos IA si continuaba la indicación de tratamiento sustitutivo pasado un año tras la intervención.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias y porcentajes para cada una de sus categorías, y las cuantitativas mediante medidas centrales (media, mediana)

Tabla 1 Características basales de la muestra

Número de pacientes	64
Sexo varón	31/64
Edad, media \pm DE	55,3 \pm 14,1
Tipo de tumor (%)	
Adenoma no funcionante	34 (53,2%)
Somatotropo	21 (32,8%)
Tirotropo	5 (7,8%)
Lactotropo	4 (6,2%)
Tamaño (mm), media \pm DE	21,8 \pm 10,4
Macroadenoma	56/64
Invasión del seno cavernoso	27/64
Alteraciones hormonales prequirúrgicas (%)	
Hiperprolactinemia	22 (34,4%)
Déficit de GH	4 (6,2%)
Hipogonadismo secundario	13 (20,3%)
Hipotiroidismo secundario	5 (7,8%)
Diabetes insípida	0
Déficit visual prequirúrgico (%)	24/64
Reintervención (%)	3/64
Tipo de cirugía	
Endoscópica	59/64
Microscópica	5/64
Complicaciones periquirúrgicas (%)	
Fistula de LCR	3 (4,7%)
Meningitis	1 (1,6%)
Hemorragia intracraneal	0
Diabetes insípida permanente	2 (3,1%)
Déficit de GH	0
Hipogonadismo secundario	0
Hipotiroidismo secundario	3 (4,7%)

DE: desviación estándar; GH: hormona del crecimiento; LCR: líquido cefalorraquídeo.

con medidas de dispersión (desviación estándar y rango inter-cuartil). La normalidad de las variables se evaluó mediante el test de Shapiro-Wilk. Se empleó la prueba U de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas. Se calculó la curva ROC para definir los valores de corte. Para el análisis estadístico se empleó el programa STATA® versión 12. Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Características basales de la muestra

Se incluyeron un total de 64 pacientes, de los cuales 31 eran varones (48,4%). Presentaban una edad media de $55,3 \pm 14,1$ años y 56 eran macroadenomas (87,5%). De acuerdo con el tipo de lesión, 34 (53,2%) eran adenomas no funcionantes, 21 (32,8%) somatotropos, 5 (7,8%) tirotropos y 4 (6,2%) lactotropos. Otras características basales se reflejan en la [tabla 1](#).

Resultados del tratamiento quirúrgico

Respecto a la intervención quirúrgica, se empleó la técnica endoscópica en 59 pacientes (92,2%), tan solo en 5 pacientes

Tabla 2 Diagnóstico anatomopatológico

Gonadotrofinomas	18 (28,1%)
Somatotrofinomas	15 (23,5%)
Corticotrofinomas	8 (12,5%)
<i>Null cell</i>	7 (10,9%)
Tirotropinomas	5 (7,8%)
Prolactinomas	4 (6,3%)
Plurihormonal	2 (3,1%)
Contenido quístico, hemático o acelular	5 (7,8%)

se accedió mediante microscopía. La resección fue total en 38 pacientes (59,4%) y subtotal o parcial en 26 (40,6%). Presentaban afectación visual antes de la cirugía 24 pacientes (37,5%). De ellos, se objetivó una mejoría parcial de la clínica oftalmológica en 12 casos (50%), la resolución completa en 6 (25%) y permaneció sin cambios en los 6 casos restantes (25%). En ninguno de los pacientes empeoró a consecuencia de la cirugía o surgió como una nueva complicación en pacientes sin afectación previa. El estudio histológico e inmunohistoquímico de los adenomas intervenidos se detalla en la [tabla 2](#).

Insuficiencia adrenal posquirúrgica

De los 64 pacientes, 3 continuaban bajo tratamiento con hidrocortisona al año de la intervención, lo que supone una tasa de IA del 4,7% en nuestro centro. Estos pacientes presentaban un cortisol basal posquirúrgico muy inferior a los pacientes con reserva adrenal (mediana [IQ]; 2,8 [1,2-3,9] vs. 14,8 [11,9-17,0] $p=0,005$) ([fig. 1](#)). Las características de estos pacientes quedan resumidas en la [tabla 3](#). Uno de los 3 casos recibió tratamiento con radioterapia hipofisaria un mes tras la intervención por datos de agresividad.

Siguiendo el protocolo de nuestro centro, 45 pacientes (70,3%) mantuvieron la hidrocortisona al alta hasta reevaluación ambulatoria. En 30 casos de los 45 la dosis indicada fue de 10 mg, en 6 pacientes de 20 mg y en 9 se pautó 30 mg de hidrocortisona por niveles $<5 \mu\text{g/dl}$. En ningún caso los

pacientes desarrollaron síntomas o signos compatibles con IA durante el tratamiento o tras la suspensión de este.

Si consideramos como punto de corte los valores propuestos por nuestro protocolo, una cortisolemia $\geq 5 \mu\text{g/dl}$ tiene una sensibilidad del 90,1% y una especificidad del 100% para detectar la adecuada funcionalidad del eje HA (valor predictivo positivo [VPP] 100%; valor predictivo negativo [VPN] 33,3%). Por el contrario, un punto de corte de $\geq 16 \mu\text{g/dl}$, tiene una sensibilidad del 31,1% y una especificidad del 100% (VPP 100% y VPN 6,7%). Ningún paciente dado de alta sin tratamiento desarrolló una IA durante el seguimiento. Se calculó la curva ROC ([fig. 2](#)), que mostró que el valor de corte óptimo para asegurar la normalidad del eje corticotropo, teniendo en cuenta la mejor relación de especificidad y sensibilidad, fue de $\geq 4,1 \mu\text{g/dl}$ (sensibilidad 95,1%, especificidad 100%, VPP 100% y VPN 50%).

Discusión

El presente trabajo pone de manifiesto que la cortisolemia al tercer día tras la cirugía es un adecuado predictor de la reserva adrenal, con una sensibilidad del 95,1% y una especificidad del 100% para un punto de corte de $\geq 4,1 \mu\text{g/dl}$.

En los años 1950, Lewis et al y Fraser et al.^{9,10} publicaron los casos de pacientes con alteración del eje hipofisario-adrenal que fueron sometidos a cirugía sin haber recibido tratamiento con GC, presentando un desenlace fatal. Desde entonces, se introdujeron protocolos de GC a dosis de estrés para todos los pacientes sometidos a cirugía hipofisaria. En 2002 Inder y Hunt⁷ publicaron una guía sobre el manejo perioperatorio con GC, en la cual recomendaban no administrarlos en adenomectomías selectivas y función adrenal preoperatoria normal. Tras esta guía, numerosos estudios han demostrado la seguridad de esta alternativa. McLaughlin et al.¹¹ solo administraban GC en caso de cortisolemias el día 1 o 2 poscirugía inferiores a $4 \mu\text{g/dl}$; mientras que Wentworth et al.¹² iniciaban tratamiento si la cortisolemia los días 1, 2 o 3 era inferior a $9 \mu\text{g/dl}$. El reciente protocolo para el manejo de la cirugía hipofisaria de un centro español de referencia en tumores hipofisarios también propone

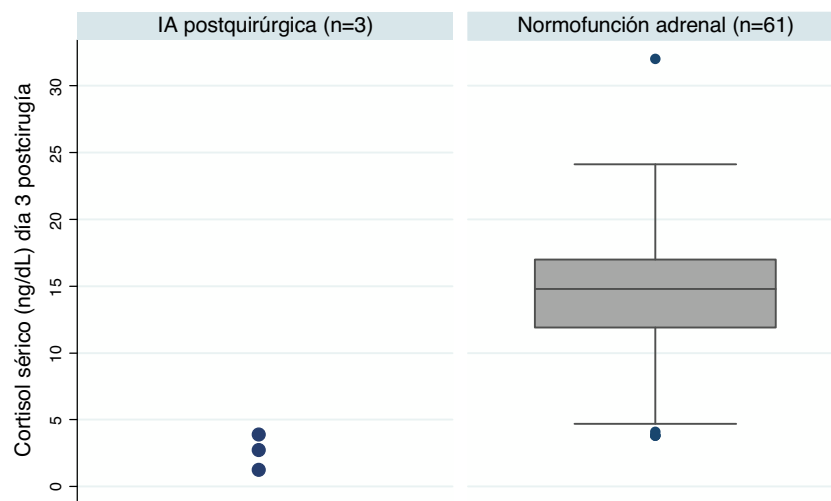


Figura 1 Relación de los niveles de cortisol sérico al tercer día según desarrollo de IA posquirúrgica.

Tabla 3 Resumen de las características de los pacientes con desarrollo de IA

Nº	Sexo, edad	Tipo lesión	Diámetro tumoral máx.	Tipo de cirugía	Déficit prequirúrgico	Cortisol día 3 (ng/dl)
1 ^a	V, 70	Prolactinoma	18 mm	Endoscópica	Ninguno	1,2
2	V, 50	Secretor GH	8 mm	Endoscópica	Ninguno	2,8
3	V, 40	No funcionante	14 mm	Endoscópica	Hipotiroidismo secundario	3,9

GH: hormona del crecimiento; IA: insuficiencia adrenal; V: varón.

^a El paciente 1 recibió tratamiento con radioterapia hipofisaria un mes tras la intervención.

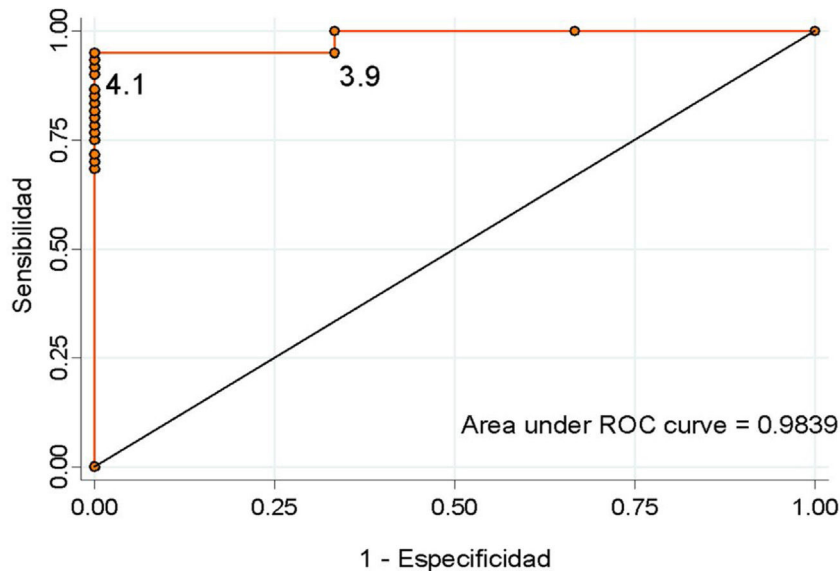


Figura 2 Curva ROC para el cortisol sérico al tercer día. Se indican los puntos de corte con mejor relación de sensibilidad y especificidad.

dejar su administración únicamente para casos en los que no se pueda testar prequirúrgicamente la funcionalidad del eje, apoplejía hipofisaria o pacientes con GC administrados crónicamente¹³. En nuestro estudio a todos los pacientes se les ha administrado GC y carecemos de grupo control con el que sacar conclusiones, por lo que no se puede demostrar ninguna evidencia en este sentido. Sin embargo, tan solo el 4,7% de los pacientes han desarrollado IA y en todos los casos han presentado cortisolemias $< 4,1 \mu\text{g}/\text{dl}$, lo que permite una detección temprana del hipocortisolismo y un tratamiento precoz. Estos datos podrían apoyar esta línea de no tratar empíricamente.

Otra controversia en estos protocolos es cuál es el mejor momento para realizar la determinación de cortisol sérico. Marko et al.¹⁴ investigaron la utilidad de la cortisolemia inmediatamente después de la cirugía (entre 60 y 180 min tras la intervención). Encontraron que valores $> 15 \mu\text{g}/\text{dl}$ predecían la funcionalidad del eje (sensibilidad 98%, VPP 99%), y que el cortisol en la sala de reanimación era más preciso que la cortisolemia del día 1 poscirugía¹⁵. Posteriormente Qaddoura et al.¹⁶ compararon las mediciones en la sala de reanimación y la de los días 1, 2 y 3 poscirugía. De nuevo, la determinación del día de la intervención era la que mejor discriminaba la funcionalidad del eje. Valores determinados en la sala de reanimación por encima de $27,46 \mu\text{g}/\text{dl}$

tenían un 100% de sensibilidad y un 70% de especificidad. Se determinaron umbrales de cortisol sérico diferentes para cada día.

Estos estudios argumentan que la medición del cortisol en condiciones de gran estrés es el mejor momento para objetivar la diferencia entre pacientes que conserven una adecuada respuesta adrenal y aquellos cuya función haya sido dañada. La semivida de la ACTH es de 10 min, mientras que la del cortisol es de unos 66 min. La cortisolemia se debe medir tras 1-2 semividas medias del cortisol para detectar la respuesta hipofisaria, lo que supone al menos una hora tras la resección tumoral. Estrategias similares se están empleando para predecir la remisión tras la cirugía en la enfermedad de Cushing¹⁷. Esta medición temprana es una ventaja además para favorecer el alta precoz del paciente. En nuestro estudio, el cortisol sérico al tercer día es un buen predictor del desarrollo de una IA, con una sensibilidad del 95,1% y una especificidad del 100% para un cortisol sérico $< 4,1 \mu\text{g}/\text{dl}$. Estos datos son similares a los estudios realizados incluso en la sala de reanimación.

Tampoco hay acuerdo en los diferentes estudios para determinar cuál es el punto de corte que predice una adecuada reserva adrenal. Según nuestro protocolo, 9 pacientes recibieron como tratamiento 30 mg de hidrocortisona por niveles de cortisol $< 5 \mu\text{g}/\text{dl}$, lo cual resulta adecuado porque

de estos 9 pacientes, 3 presentaron IA que no recuperaron a largo plazo. Si los valores de cortisol se situaron entre 5-10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, recibieron 20 mg de hidrocortisona y entre 10-16 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 10 mg de hidrocortisona. En estos 2 grupos, el tratamiento podría haberse omitido puesto que ninguno de estos pacientes desarrolló IA. Este sobretratamiento no está exento de riesgos, incluyendo la hiperglucemia, la hipertensión y el retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica. Una alternativa válida sería la vigilancia clínica de estos pacientes, y tratar en caso de hipotensión, náuseas, vómitos, cefalea o anorexia. Sugerimos un valor de $\geq 4,1 \mu\text{g}/\text{dl}$ en pacientes asintomáticos como predictor de adecuada reserva adrenal.

Por otro lado, el hipopituitarismo tardío es una de las complicaciones reconocidas de la cirugía hipofisaria¹⁸, bien sea en relación directa con la intervención o secundaria al crecimiento continuado del adenoma. Por lo que no se puede excluir la posibilidad de que un paciente que demuestre adecuada reserva adrenal en el postoperatorio temprano, desarrolle posteriormente una IA. En todos los casos es preciso una educación al paciente sobre signos y síntomas de la IA y un seguimiento posterior.

La principal fortaleza del estudio es que recoge a todos los pacientes intervenidos en nuestro centro durante un periodo de tiempo relativamente largo, lo que refleja la población con la que trabajamos diariamente. Sin embargo, el estudio tiene varias limitaciones. La baja incidencia de IA de nuestra muestra impide valorar factores predictores que se asocian al desarrollo de esta complicación. Por otro lado, carecemos de grupo control sin administración de glucocorticoides, que hubiera permitido valorar síntomas de IA.

En conclusión, la incidencia de IA posquirúrgica en nuestro centro es del 4,7%. El desarrollo de esta complicación se puede predecir mediante valores de cortisol sérico al tercer día poscirugía $< 4,1 \mu\text{g}/\text{dl}$ con una sensibilidad del 95,1% y una especificidad del 100%. Valores $< 4,1 \mu\text{g}/\text{dl}$ precisan tratamiento con GC aunque en la mitad de los casos se podrá suspender posteriormente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los componentes del Comité Multidisciplinar de Patología Hipotálamo Hipofisaria del Complejo Hospitalario de Navarra, compuesto por el Servicio de Endocrinología y Nutrición, Neurocirugía, Anatomía patológica, Radiodiagnóstico y Oncología Radioterápica, porque a lo largo de este tiempo han seguido y tratado a los pacientes incluidos en este estudio.

Bibliografía

- Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro-Oncology*. 2018;20:1–86, <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/ny131>.
- Scangas GA, Laws ER Jr. Pituitary incidentalomas. *Pituitary*. 2014;17:486–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-013-0517-x>.
- Zada G, Du R, Laws ER. Defining the 'edge of the envelope': Patient selection in treating complex sellar-based neoplasms via transsphenoidal versus open craniotomy. *J. Neurosurg*. 2011;114:286–300, <http://dx.doi.org/10.3171/2010.8.JNS10520>.
- Li A, Liu W, Cao P, Zheng Y, Bu Z, Zhou T. Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery in the Treatment of Pituitary Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2017;101:236–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.022>.
- Tohti M, Li J, Zhou Y, Hu Y, Yu Z, Ma C. Is Peri-Operative Steroid Replacement Therapy Necessary for the Pituitary Adenomas Treated with Surgery? A Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0119621, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0119621>.
- Hout WM, Arafah BM, Salazar R, Selman W. Evaluation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Immediately After Pituitary Adenectomy: Is Perioperative Steroid Therapy Necessary? *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66:1208–12, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-66-6-1208>.
- Inder W, Hunt P. Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: Guidelines for perioperative assessment and management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2745–50, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.6.8547>.
- Woodmansee W, Carmichael J, Kelly D, Katznelson L. American Association of Clinical Endocrinologists and American college of endocrinology disease state clinical review: Postoperative management following pituitary surgery. *Endocr Pract*. 2015;21:832–8, <http://dx.doi.org/10.4158/EP14541.DSCR>.
- Lewis L, Robinson RF, Yee J, Hacker LA, Eisen G. Fatal adrenal cortical insufficiency precipitated by surgery during prolonged continuous cortisone treatment. *Ann Intern Med*. 1953;39:116–26, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-39-1-116>.
- Fraser CG, Preuss FS, Bigford WD. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *J Am Med Assoc*. 1952;23:1542–3, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1952.72930340001009>.
- McLaughlin N, Cohan P, Barnett P, Eisenberg A, Chaloner C, Kelly DF. Early morning cortisol levels as predictors of short-term and long-term adrenal function after endonasal transsphenoidal surgery for pituitary adenomas and Rathke's cleft cysts. *World Neurosurg*. 2013;80:569–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2012.07.034>.
- Wentworth JM, Gao N, Sumithran KP, Maartens NF, Kaye AH, Colman PG, et al. Prospective evaluation of a protocol for reduced glucocorticoid replacement in transsphenoidal pituitary adenectomy: Prophylactic glucocorticoid replacement is seldom necessary. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:29–35, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02995.x>.
- Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Martínez San Millán JS, Rebolledo G, Pian H, Ruz-Caracuel I, et al. Multidisciplinary protocol of preoperative and surgical management of patients with pituitary tumors candidates to pituitary surgery. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2020.11.001>.
- Marko NF, Hamrahian AH, Weil RJ. Immediate postoperative cortisol levels accurately predict postoperative hypothalamic-pituitary-adrenal axis function after transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Pituitary*. 2010;13:249–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-010-0227-6>.
- Marko FN, Gonugunta VA, Hamrahian AH, Usmani A, Mayberg MR, Weil RJ. Use of morning serum cortisol level after transsphenoidal resection of pituitary adenoma to

- predict the need for long-term glucocorticoid supplementation. *Neurosurg.* 2009;111:540–4, <http://dx.doi.org/10.3171/2008.12.JNS081265>.
16. Qaddoura A, Shaloung TN, Meier M, Goguen J, Jing R, Zhang S, et al. Recovery Room Cortisol Predicts Long-Term Glucocorticoid Need After Transsphenoidal Surgery for Pituitary Tumors. *Neurosurgery.* 2019;84:616–23, <http://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyy070>.
 17. Asuzu D, Chatain G, Hayes C, Benzo S, McGlotten R, Keil M, et al. Normalized early postoperative cortisol and ACTH values predict nonremission after surgery for Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:2179–87, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-3908>.
 18. Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas - A study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2004;146:27–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-003-0174-3>.