

Evaluación del olfato en pacientes operados por adenoma hipofisario con acceso transesfenoidal en el Instituto de Neurocirugía Dr. Asenjo

Olfactory evaluation in patients operated for pituitary adenoma with transsphenoidal access at the Instituto de Neurocirugía Dr. Asenjo

Nicolás Pons C.¹, Viviana Almasio V.², Denisse Arriagada F.², Katherine Walker J.², Matías Gómez G.², Tamara Barria E.¹, Homero Sariego R.²

Resumen

Introducción: El olfato tiene una gran importancia en la calidad de vida. Los accesos quirúrgicos selares pueden realizarse por vía transcranial, transeptal y transnasal, y pueden generar hiposmia al incluir resecciones que afectan a la mucosa olfatoria. **Objetivo:** Determinar la existencia de alteración persistente en el olfato ocasionado por los accesos quirúrgicos transeptal y transnasal en pacientes operados por adenoma hipofisario en el Instituto de Neurocirugía Dr. Asenjo. **Material y Método:** Estudio prospectivo de cohorte con comparación de resultados olfatorios ("sniffin' sticks" versión extendida) y encuesta SNOT-22 pre y poscirugía por adenoma hipofisario por vía transeptal o transnasal. Se utilizaron medidas estadísticas de comparación de pruebas pareadas paramétricas y no paramétricas según las características de las variables evaluadas. **Resultados:** Se reclutaron 60 pacientes, completando el seguimiento 39. En 21 se realizó acceso transeptal y en 18 transnasal. Al analizar el total de pacientes y por cada técnica quirúrgica, no hubo diferencias significativas en los puntajes del "sniffin' sticks" versión extendida y tampoco en SNOT-22. **Conclusión:** La literatura describe incidencia de hiposmia posoperatoria muy variable, entre 0% y 88%, con mediciones subjetivas y objetivas. Existe una predilección por la técnica endoscópica a nivel internacional, por lo que cuenta con estudios de mejor calidad. A nivel nacional existen dos estudios previos que han encontrado tasas de hiposmia posoperatoria de 10% y 14%. En este estudio no hubo diferencias significativas en los puntajes obtenidos en la prueba de olfato entre el pre y posoperatorio.

Palabras clave: Olfato, anosmia, adenoma hipofisario, cirugía.

Abstract

Introduction: Olfaction is of great importance in quality of life. Surgical accesses to the sellar region can be performed by transcranial, transseptal, and transnasal routes, which can generate hyposmia when including resections that affect the olfactory mucosa. **Aim:** To determine the existence of persistent alteration in olfaction caused by transseptal and transnasal surgical accesses in patients operated for pituitary adenoma at the Instituto de Neurocirugía Dr. Asenjo. **Material and Method:** Prospective cohort study with comparison of olfactory results ("sniffin' sticks" extended version) and SNOT-22 survey pre and post transseptal or transnasal surgery for pituitary adenoma. Parametric and non-parametric paired test comparison statistics were used according to the characteristics of the variables evaluated. **Results:** 60 patients were recruited and 39 completed follow-up. 21 patients underwent transseptal access and 18 underwent transnasal access. When analyzing the total number of patients and for each surgical technique, there were no significant differences in the scores obtained in the "sniffin' sticks" extended version and neither for the SNOT-22. **Conclusion:** The literature describes a highly variable incidence of postoperative hyposmia, between 0% and 88%, with subjective and objective

¹Servicio de Otorrinolaringología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.
²Unidad de Otoneurología, Instituto Neurocirugía Dr. Asenjo. Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés. Este trabajo fue financiado por los fondos concursables de la Sociedad Chilena de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, año 2016.

Recibido el 4 de julio de 2021.
Aceptado el 16 de octubre de 2021.

Correspondencia:
Nicolás Pons C.
Av. Salvador 364, Providencia
Santiago, Chile.
Email: pons.nicolas@gmail.com

measurements. There is a predilection for the endoscopic technique at an international level, which is why it has better quality studies. At the national level there are two previous studies that have found postoperative hyposmia rates of 10% and 14%. In this study there were no significant differences in the scores obtained between pre and postoperative olfaction test.

Keywords: *Olfaction, anosmia, pituitary adenoma, surgery.*

Introducción

El sentido del olfato incluye funciones que van más allá de la percepción de aromas, contribuyendo a la sensación del gusto, el establecimiento de la memoria afectiva, el desarrollo de relaciones interpersonales y en la detección de elementos potencialmente peligrosos. Su deterioro se asocia a una considerable disminución en la calidad de vida¹. Por otro lado, la región selar es asiento de múltiples patologías, las cuales pueden requerir de una resolución quirúrgica. En este sentido se han creado diversas técnicas de abordaje con el paso del tiempo. La primera en desarrollarse fue la transcraneal, que actualmente está reservada para casos seleccionados. Posteriormente, se inventó el acceso transeptal asistido con microscopio y, finalmente, el transnasal asistido con endoscopio². Estos avances en el ámbito quirúrgico buscan desarrollar técnicas menos invasivas y con menor porcentaje de complicaciones, entre las cuales se encuentran alteraciones del olfato. Si bien la técnica transcraneal originalmente descrita genera anosmia posoperatoria en todos los casos, técnicas menos invasivas pueden igualmente afectar este sentido al incluir resecciones a nivel nasal que pudieran comprometer la mucosa olfatoria³.

Clásicamente la mucosa olfatoria se encuentra en la porción pósterio superior de la cavidad nasal, cubriendo la región superior del septum, lámina cribiforme, cornete superior y algunas áreas del cornete medio. Sin embargo, se ha visto que la localización y extensión de esta puede variar entre los sujetos y en una misma persona a través del tiempo⁴. Nuevas investigaciones evidencian presencia de fibras olfatorias en ubicaciones no reconocidas previamente, como la bula etmoidal y el arco de la coana posterior⁵. Es por esto que resulta difícil establecer una relación directa entre el tejido lesionado durante el procedimiento y la cantidad de mucosa olfatoria afectada³.

En la literatura existen varios estudios dirigidos a objetivar los resultados olfatorios de las diferentes técnicas quirúrgicas, pero con métodos muy disímiles y con un número de pacientes muy variable. Los reportes de medición de olfato en pacientes operados con la técnica transeptal con microscopio son de la década de los 80 y 90, describiendo hasta un 12% de pacientes con deterioro olfatorio, pero utilizando como método el reporte del paciente^{6,7}, sin realizar un estudio olfatorio objetivo. En la actualidad hay una clara tendencia a realizar el acceso transnasal asistido con endoscopio, principalmente, por tener una menor tasa de morbilidad posoperatoria (en cuanto a fistula de líquido céfalo raquídeo, diabetes insípida, uso de drenaje lumbar y dolor posoperatorio), menor estadía hospitalaria^{8,9} e incluso menor tiempo operatorio¹⁰. Los estudios más recientes que evalúan de forma objetiva alteraciones del olfato con esta técnica presentan amplias dispersiones en sus resultados con rangos de hiposmia entre 0% y 88%^{11,12}.

Este estudio busca ampliar el conocimiento respecto a este tema, utilizando una prueba objetiva que evalúa múltiples ámbitos del olfato y comparando las técnicas más utilizadas en un centro neuroquirúrgico de derivación nacional. Nuestra hipótesis es que existe una diferencia significativa del olfato entre el pre y posoperatorio de la cirugía trans-esfenoidal por adenoma hipofisario.

Objetivo

Nuestro objetivo general es determinar si la cirugía de hipófisis con abordaje transefenoidal mediante endoscopio o microscopio, genera disminución persistente del olfato. Nuestros objetivos específicos son determinar si existe diferencia en el resultado olfatorio entre el uso de la técnica transeptal asistida con microscopio o la transnasal asistida con

endoscopio; determinar en qué porcentaje de pacientes se genera deterioro olfatorio persistente en caso de haber una diferencia significativa y evaluar la presencia de síntomas rinosinuales o hábito tabáquico que podrían actuar como variables de confusión en los resultados obtenidos.

Material y Método

Se llevó a cabo un estudio prospectivo de cohorte en el Instituto de Neurocirugía Dr. Asenjo, donde se contactó a los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de adenoma hipofisario que estaban programados para cirugía de resección mediante abordaje trans-esfenoidal, entre agosto de 2017 y febrero de 2019. A los pacientes que aceptaron participar en el estudio se les realizó de forma preoperatoria una evaluación otorrinolaringológica (que incluyó una endoscopia nasal), una prueba de olfato y la encuesta SNOT-22 para síntomas rinosinuales validada en Chile¹³. Se consideraron criterios de exclusión los pacientes con anosmia preoperatoria, los que hayan estado cursando con un cuadro respiratorio alto al momento de la evaluación, los que tuviesen una cirugía previa de la región selar, los que tuviesen diagnóstico de rinosinusitis crónica y enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Parkinson o de Alzheimer.

La prueba de olfato utilizada fue el “*sniffin’ sticks n-butano*” versión extendida (Burghart Messtechnik GmbH, Alemania), que consta de tres módulos de estudio: umbral, discriminación e identificación. Todos consisten en dispositivos tipo lápiz con dispensador de olor, que fueron presentados a los pacientes por tres segundos, a una distancia de dos centímetros de las fosas nasales. El resultado se informó en puntaje acorde a las instrucciones del fabricante. En todos los módulos mientras mayor era el puntaje mejor es el resultado de la prueba.

Transcurridos un mínimo de 3 meses desde la cirugía, los pacientes fueron reevaluados de forma completa con las mismas pruebas. Los puntajes obtenidos fueron registrados en una base de datos para su posterior análisis, utilizando el programa estadístico Stata¹³. El

cálculo del tamaño muestral se basó en la normosmia en Chile¹⁴ y en el porcentaje de cambio de la función olfatoria posoperatoria descrita en la literatura con estudios objetivos^{3,11,12,15,16}, con un poder de 90% y un error alfa de 0,05 dando un resultado de 17 pacientes. Se hicieron pruebas pareadas para variables paramétricas y no paramétricas según las características de cada una de las variables analizadas.

Con respecto a la técnica quirúrgica se utilizaron dos:

- La técnica transeptal asistida con microscopio consistente en una septoplastia con la confección del túnel superior de Cottle a izquierda y ambos túneles inferiores; la desarticulación de la lámina cuadrangular, la resección de la lámina perpendicular del etmoides y el vómer para lograr acceso al rostrum, el cual se abre ampliamente para exponer la silla.
- La técnica transnasal asistida con endoscopio consistente en la luxofractura de los cornetes medios e inferiores a lateral en ambas fosas nasales, una incisión septal vertical a la altura de la cabeza del cornete medio en la fosa nasal derecha con punta mono polar y una incisión vertical alta con tijera (para evitar el daño por temperatura a las fibras olfatorias). La confección del túnel superior de Cottle derecho hasta identificar el rostrum, pasando a contralateral en el punto de la unión osteo-cartilaginosa, la resección del septo posterior óseo y el rostrum y la confección de una ventana septal posterior contralateral para permitir el trabajo a cuatro manos en la silla turca. Según la necesidad de cada caso se completaba el colgajo vascularizado de Hadad.

En ambas técnicas, al finalizar, se reposicionaban los fragmentos de hueso restantes y la mucosa.

Este trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Ética Asistencial del Servicio de Salud Metropolitano Oriente con fecha 11 de octubre de 2016. Todos los pacientes incluidos firmaron voluntariamente un consentimiento informado y se mantuvo su anonimato. Se obtuvo financiamiento a través de los fondos concursables de la Sociedad Chilena de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del año 2016.

Resultados

La fase de reclutamiento se desarrolló entre agosto de 2017 y febrero de 2019. Se inscribieron 60 pacientes, de los cuales 39 completaron el seguimiento, correspondiendo al 65% de la muestra. Las 21 pérdidas se deben en 16 casos (27% de la muestra) por abandono de los controles, en 3 casos (5% de la muestra) por haberse retirado la indicación quirúrgica después de la primera evaluación del estudio y en 2 casos (3% de la muestra) por fallecimiento de los pacientes.

De las 39 personas que completaron el seguimiento, 24 son hombres (62%) y 15 son mujeres (38%). El promedio de edad fue 53 años, con un rango de 18 a 77 años. En la evaluación preoperatoria otorrinolaringológica se les preguntó a los pacientes por la apreciación subjetiva de su olfato, considerando un 72% “bueno”, un 18% “regular” y un 10% “malo”. En la misma evaluación un 72% de los pacientes refirió haber sido diagnosticado con rinitis alérgica en el pasado. Con respecto al hábito tabáquico un 51% de los pacientes no era fumador, mientras que el 21% mantenía un hábito activo con un índice paquetes año promedio de 8 (rango de 0,5 a 50) y un 28% lo había suspendido, en promedio, hace 19 años (rango de 1 a 45 años). La endoscopia nasal preoperatoria fue normal en 82% de los casos, mientras que en

13% fue informada con mucosa inflamatoria y en 5% con costras.

Con respecto a la técnica quirúrgica en 21 pacientes, se realizó un acceso transeptal, asistido con microscopio y en 18 se utilizó el endoscopio para la técnica transnasal. De estos últimos, en ocho se realizó el colgajo vascularizado de Hadad, siendo utilizado en solo un caso. En promedio, ocho meses después de la cirugía (rango de 4 a 19 meses) se realizó nuevamente una evaluación completa de los pacientes, tras la cual se compararon los puntajes pre y posoperatorios obtenidos en los tres módulos de la prueba de olfato “*sniffin' sticks n-butanol*” versión extendida: umbral, discriminación e identificación y el puntaje total. También se comparó el puntaje total obtenido en la encuesta SNOT-22 y el de un subgrupo de preguntas de ésta que consideraba solo los síntomas rinosinuales (en las tablas aparece mencionado como SNOT-22 rinosinusal). Además, se evaluaron cambios en la valoración subjetiva del olfato y en el hábito tabáquico. Se compararon utilizando diversas pruebas estadísticas según la distribución paramétrica (t de Student) o no paramétrica (test de Wilcoxon y test de Sigrank) para variables continuas y se utilizó los test de Chi-Cuadrado y test exacto de Fisher para comparación de variables categóricas.

En las Figuras 1, 2 y 3 se observan los resultados de la prueba “*Sniffin' Sticks n-butanol*”, para el grupo total de pacientes, grupo transeptal asistido con microscopio y grupo transnasal asistido con endoscopio, respectivamente. A modo general, a mayor puntaje mejor es el rendimiento obtenido en la prueba de olfato.

En las Tablas 1, 2 y 3 se detalla el p-value obtenido para el grupo completo, grupo transeptal asistido con microscopio y grupo transnasal asistido con endoscopio. Se consideró significancia estadística un valor p menor a 0,05. No se obtuvieron diferencias significativas en ninguno de los elementos analizados para el total de pacientes y tampoco al analizar los subgrupos de las dos técnicas quirúrgicas utilizadas.

En la endoscopia nasal posoperatoria destacan nueve pacientes (23% de la muestra) con alteraciones, siendo lo más frecuente costras (seis pacientes, cinco operados con

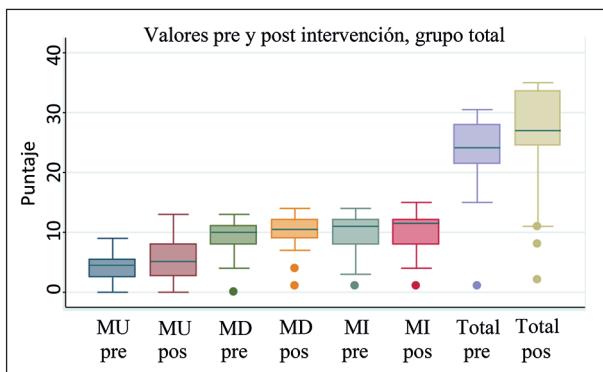


Figura 1. Valores obtenidos en la prueba de olfato “*Sniffin' Sticks n-butanol*” previo y posterior a la intervención para el grupo completo de pacientes. Se aprecia que no hay diferencias significativas en ninguna de las áreas evaluadas del olfato. Abreviaciones: MU: Módulo Umbral; MD: Módulo Discriminación; MI: Módulo Identificación; Pre: preoperatorio; Pos: Posoperatorio.

Tabla 1. Comparación de valores preoperatorios y posoperatorios del grupo completo de pacientes

Parámetro en comparación	p-value
Módulo umbral	0,2726
Módulo discriminación	0,0792
Módulo identificación	0,7923
Puntaje total <i>sniffin' sticks</i>	0,0859
SNOT-22	0,6836
SNOT-22 rinosinusal	0,9217
Olfato subjetivo	1,000
Tabaquismo	0,233

Tabla 2. Comparación de valores preoperatorios y posoperatorios en pacientes operados con técnica transeptal asistida con microscopio

Parámetro en comparación	p-value
Módulo umbral	0,8346
Módulo discriminación	0,3595
Módulo identificación	0,6733
Puntaje total <i>sniffin' sticks</i>	0,3197
SNOT-22	0,5593
SNOT-22 rinosinusal	0,7013

Tabla 3. Comparación de valores preoperatorios y posoperatorios en pacientes operados con técnica transnasal asistida con endoscopio

Parámetro en comparación	p-value
Módulo umbral	0,1859
Módulo discriminación	0,1352
Módulo identificación	0,8780
Puntaje total <i>sniffin' sticks</i>	0,1069
SNOT-22	0,7045
SNOT-22 rinosinusal	0,6185

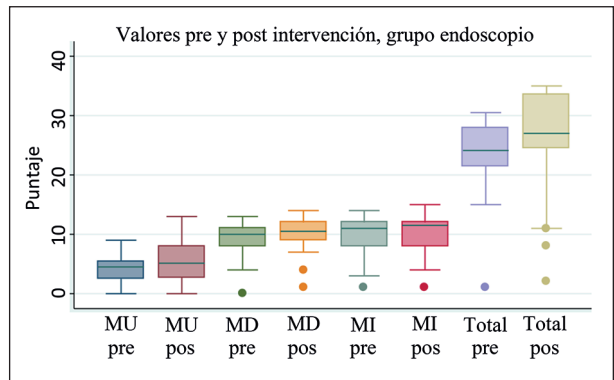


Figura 2. Valores obtenidos en la prueba de olfato “*Sniffin' Sticks n-butanol*” previo y posterior a la intervención mediante técnica transeptal asistida con microscopio: En el gráfico se aprecia que no hay diferencias significativas en ninguna de las áreas evaluadas del olfato. Abreviaciones: MU: Módulo Umbral; MD: Módulo Discriminación; MI: Módulo Identificación; Pre: preoperatorio; Pos: Posoperatorio.

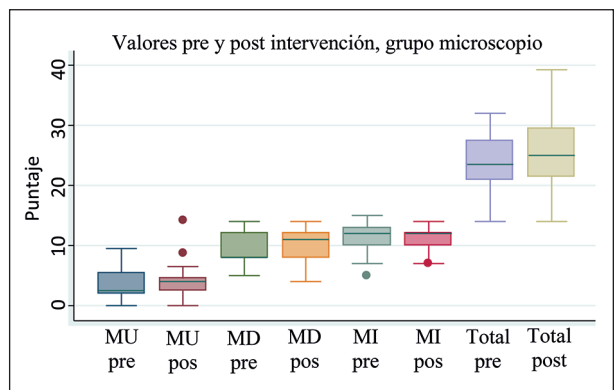


Figura 3. Valores obtenidos en la prueba de olfato “*Sniffin' Sticks n-butanol*” previo y posterior a la intervención mediante técnica transnasal asistida con endoscopio. En el gráfico se aprecia que no hay diferencias significativas en ninguna de las áreas evaluadas del olfato. Abreviaciones: MU: Módulo Umbral; MD: Módulo Discriminación; MI: Módulo Identificación; Pre: preoperatorio; Pos: Posoperatorio.

técnica endoscópica y uno con microscopio, en promedio ocho meses después de la cirugía), perforación septal pequeña (cuatro pacientes, dos en cada técnica) y sinequias de cornete medio a septum (tres pacientes, dos operados con técnica endoscópica y uno con microscopio). Por otro lado, la biopsia quirúrgica informó adenoma hipofisario en el 100% de los casos.

Discusión

Este estudio fue realizado para determinar el resultado olfatorio de pacientes operados por adenoma hipofisario con acceso transefenoidal, ya sea con técnica transeptal asistida con microscopio o transnasal asistida con endoscopio, en un centro neuroquirúrgico de derivación nacional, con un instrumento de medición objetivo y exhaustivo. Actualmente, corresponde a la serie más grande de pacientes evaluada con esta finalidad en Chile.

Si bien nuestra hipótesis inicial era que existía una diferencia significativa en el olfato de los pacientes entre el pre y posoperatorio, nuestros resultados evidencian que no hubo una disminución significativa de éste en ninguno de los grupos estudiados, los cuales alcanzaron un tamaño muestral suficiente para determinar significancia estadística. Con respecto a la elección de la técnica quirúrgica ésta dependía solamente del neurocirujano a cargo, por lo que al no haber otro sesgo de elección consideramos comparables los dos grupos de pacientes.

Al comparar los resultados obtenidos en este estudio con los descritos en la literatura internacional, cobra especial importancia destacar las características de los métodos de evaluación utilizados, tanto como los mismos resultados. Todos los pacientes respondieron categorizando la apreciación subjetiva de su olfato, similar a lo realizado en estudios previos por Kennedy (1984)⁶ e Ikeda (1999)⁷ en el acceso asistido con microscopio quienes encontraron hasta un 12% de hiposmia y también similar a Hong en 2014 con el acceso asistido por endoscopio, quien utilizó una escala visual, describiendo hasta un 26% de hiposmia posoperatoria. En nuestro estudio no se generó una diferencia estadística en este ámbito.

Si nos centramos en el grupo operado con técnica transnasal asistida con endoscopio, la cual cuenta con más literatura para comparar, vemos que hay reportes de grandes grupos que evidencian un porcentaje variable de hiposmia posoperatoria: Charalampataki reportó en el 2009 un 12% en 150 pacientes¹⁷ y Wang en 2014 encontró un 1,5% en 1166 pacientes¹⁸, pero ninguno detalla el método de medición. Otros como Berker utilizaron

solo un aroma (tabaco) para determinar la persistencia o alteración del olfato reportando hiposmia en 0,6% de 570 pacientes¹⁹. Estudios más objetivos para evaluar el olfato han sido realizados por Hart, Tam y Rotenberg quienes utilizaron el *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) reportando 0%, 65% y 88% de hiposmia respectivamente en muestras de 17 a 57 pacientes^{11,12,15}. Es importante destacar que ese 88% obtenido por Rotenberg se puede justificar por la realización del colgajo vascularizado de Hadad en todos los pacientes estudiados, mientras que Hart con un 0%, no lo realizó en ninguno. En nuestro estudio, de los 18 pacientes operados con esta técnica, en ocho se realizó el colgajo vascularizado de Hadad, siendo utilizado en solo un paciente. En este caso, llamativamente, incluso mejoró su puntaje en la prueba de umbral y de identificación del *sniffin' sticks* en el posoperatorio.

A nivel nacional Vega y cols. en 2013 describió un 10% de hiposmia en una muestra de 10 pacientes operados con endoscopio utilizando el *sniffin' sticks screening test*³, correspondiente al módulo de identificación del *sniffin' sticks* de la versión extendida usado en este estudio. También considerando solo pacientes operados con endoscopio, Henríquez y cols. en 2017, en una serie de 14 pacientes, encontraron un 7% de hiposmia, utilizando el olfatómetro práctico²⁰, prueba que puede ser confeccionada en la realidad local utilizando materiales de bajo costo.

Las fortalezas de este estudio son el número de pacientes alcanzado en el grupo total y en los subgrupos por técnica quirúrgica que permite realizar un firme análisis estadístico. También el tipo de estudio de olfato utilizado que permite identificar distintas características de este sentido. Además, la medición de otros factores que podrían actuar como variables de confusión permite una adecuada interpretación de los resultados.

Como debilidad de este estudio es necesario mencionar que el *sniffin' sticks* versión extendida no se encuentra todavía validado en Chile, pero tiene una buena validez test-retest^{21,22}, motivo por el cual se consideró una herramienta apropiada para el desarrollo de este estudio, al permitir comparar adecuadamente dos mediciones realizadas al mismo sujeto en distintos

momentos. Además, tuvimos un amplio rango de dispersión en el tiempo del segundo control con respecto al momento de la cirugía lo que se justifica por la dificultad de citar pacientes, muchos de los cuales vivían fuera de Santiago.

Conclusión

No se encontraron variaciones significativas del olfato en las tres modalidades estudiadas (umbral, discriminación e identificación), ni en el puntaje total en los pacientes intervenidos por adenoma hipofisario vía transesfenoidal, mediante acceso transeptal asistido con microscopio o transnasal asistido con endoscopio, en el Instituto de Neurocirugía Dr. Asenjo. Tampoco se encontraron variaciones estadísticamente significativas en el puntaje de la encuesta SNOT-22. Por lo tanto, en nuestra realidad, ambas técnicas son comparables, seguras y poco invasivas en cuanto a la función olfatoria. Los resultados obtenidos son estadísticamente significativos y no muestran deterioro olfatorio persistente en la población estudiada.

Bibliografía

- Sobol S, Frenkiel S, Mouadeb D. Olfactory Disfunction: What's that smell? *The Canadian Journal of Diagnosis*. 2002;(19):55-63.
- Liu J, Das K, Weiss M, Laws E, Couldwell W. The history and evolution of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2001;(95):1083-96.
- Vega N, Walker K, Boettiger P. Evaluación del olfato en pacientes con patología tumoral en la región selar, intervenidos mediante abordaje endoscópico transesfenoidal transnasal. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2013;73:133-9.
- Escada P. Localização e distribuição da mucosa olfactiva humana nas fossas nasais [Localization and distribution of human olfactory mucosa in the nasal cavities]. *Acta Med Port*. 2013;26(3):200-207.
- Gomez Galarce M, Yanez-Siller JC, Carrau RL, et al. Endonasal anatomy of the olfactory neural network: Surgical implications. *Laryngoscope*. 2018;128(11):2473-2477. doi: 10.1002/lary.27194.
- Kennedy D, Cohn E, Papel I, Holliday M. Transsphenoidal Approach to the Sella: The Johns Hopkins Experience. *Laryngoscope*. 1984;94:1066-74.
- Ikeda K, Watanabe K, Suzuki H, et al. Nasal airway resistance and olfactory acuity following transsphenoidal pituitary surgery. *Am J Rhinol*. 1999;13(1):45-48. doi: 10.2500/105065899781389957.
- Neal JG, Patel SJ, Kulbersh JS, Osguthorpe JD, Schlosser RJ. Comparison of techniques for transsphenoidal pituitary surgery. *Am J Rhinol*. 2007;21(2):203-206. doi: 10.2500/ajr.2007.21.2981.
- Higgins TS, Courtemanche C, Karakla D, et al. Analysis of transnasal endoscopic versus transeptal microscopic approach for excision of pituitary tumors. *Am J Rhinol*. 2008;22(6):649-652. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3246.
- Olavarría CL, Stott CC, Lemp MM, Bustamante CY, Schmidt NR, Emerich MH. Comparación de dos técnicas quirúrgicas para abordaje de la región selar: Transeptal transesfenoidal versus transnasal directa. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2004;64:91-8.
- Hart CK, Theodosopoulos PV, Zimmer LA. Olfactory changes after endoscopic pituitary tumor resection. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142(1):95-97. doi: 10.1016/j.otohns.2009.09.032.
- Rotenberg BW, Saunders S, Duggal N. Olfactory outcomes after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *Laryngoscope*. 2011;121(8):1611-1613. doi: 10.1002/lary.21890.
- Valdés CP, Muñoz TM, Barría TE, et al. Validation of the SNOT-22 quality of life survey in Chilean population. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2020;80:425-33.
- Hudson L, Silva C, Núñez JC, Gómez R, Venegas-Francke P. Valores normales de olfato, hiposmia y anosmia en población chilena sana según la batería "sniffin sticks." *Rev Med Chile*. 2012;(140):442-6.
- Tam S, Duggal N, Rotenberg BW. Olfactory outcomes following endoscopic pituitary surgery with or without septal flap reconstruction: a randomized controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(1):62-65. doi: 10.1002/alr.21069.
- Dolci RLL, Miyake MM, Tateno DA, et al. Postoperative otorhinolaryngologic complications in transnasal endoscopic surgery to access the skull base. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(3):349-355. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.04.020.
- Charalampaki P, Ayyad A, Kockro RA, Perneczky A. Surgical complications after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. *J Clin Neurosci*. 2009;16(6):786-789. doi: 10.1016/j.jocn.2008.09.002.
- Wang F, Zhou T, Wei S, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery of 1,166 pituitary adenomas. *Surg Endosc*. 2015;29(6):1270-1280. doi: 10.1007/s00464-014-3815-0.
- Berker M, Hazer DB, Yücel T, et al. Complications of endoscopic surgery of the pituitary adenomas: analysis of 570 patients and review of the literature. *Pituitary*. 2012;15(3):288-300. doi: 10.1007/s11102-011-0368-2.
- Henríquez M, Monnier E, Ortiz E, Nicklas L, Henríquez S. Cirugía hipofisaria endoscópica

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

- transesfenoidal, con realización de colgajo nasoseptal: Evaluación del impacto de la técnica en la olfacción. Serie de casos. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2017;77:27-34.
21. Albrecht J, Anzinger A, Kopietz R, et al. Test-retest reliability of the olfactory detection threshold test of the Sniffin' sticks. *Chem Senses*. 2008;33(5):461-467. doi: 10.1093/chemse/bjn013.
22. Sorokowska A, Albrecht E, Haehner A, Hummel T. Extended version of the "Sniffin' Sticks" identification test: test-retest reliability and validity [published correction appears in *J Neurosci Methods*. 2016;258:134]. *J Neurosci Methods*. 2015;243:111-114. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.01.034.