

# GUÍA CLÍNICA

## TRATAMIENTO DE TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN ADULTOS

Adenoma de hipófisis  
Meningioma  
Craneofaringioma  
Hemangioblastoma

SERIE GUÍAS CLINICAS MINSAL N° 43

2007

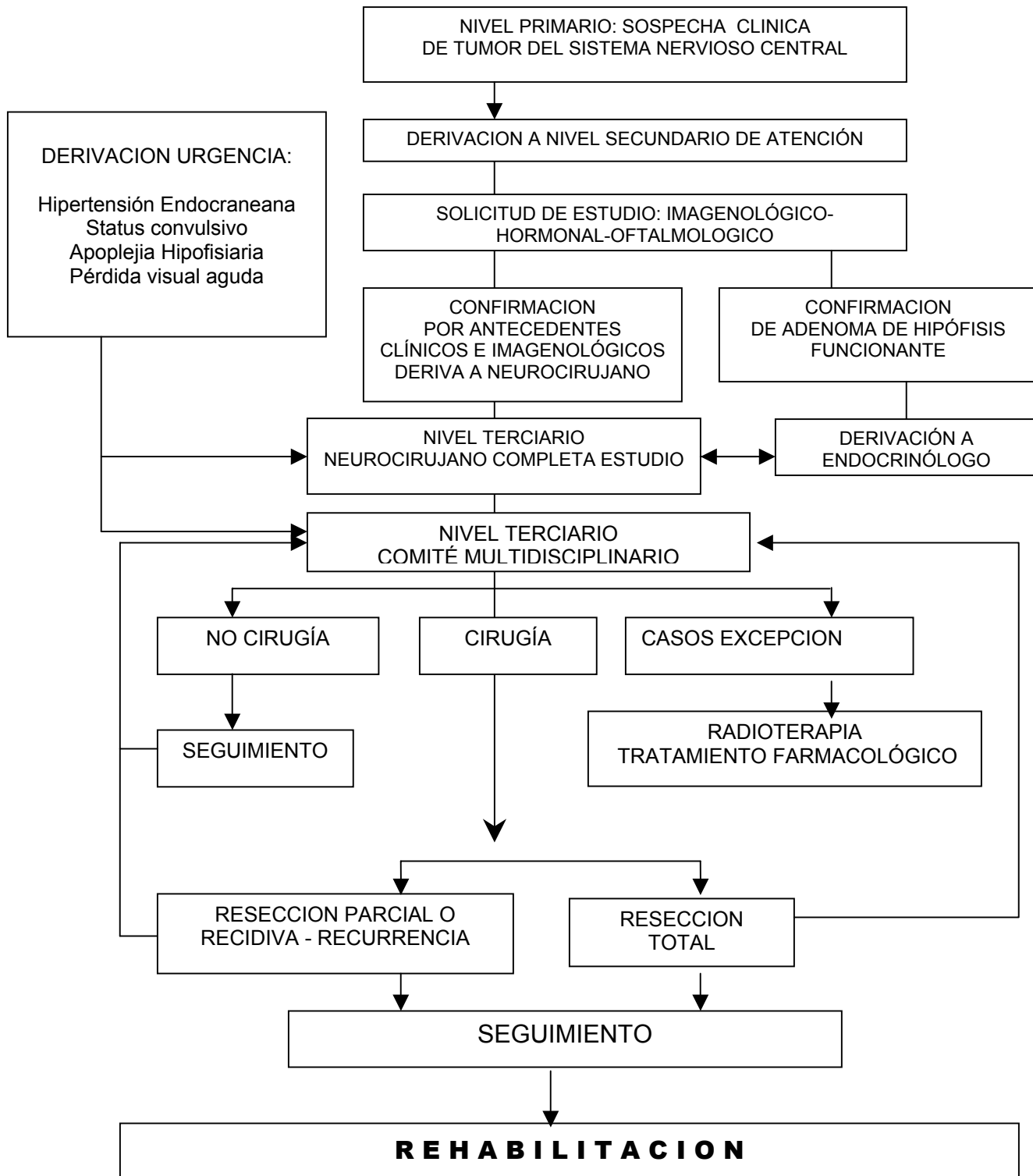
**MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Tratamiento de tumores del SNC en adultos: Adenoma de hipófisis, Meningioma, Craneofaringioma, Hemangioblastoma. Santiago: Minsal, 2007 .**

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

**Fecha de publicación:** Agosto 2007

<b>INDICE</b>	<b>Página</b>
Flujograma	4
Recomendaciones Clave	5
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud	6
1.2 Alcance de la guía	14
Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía	14
Usuarios a los que está dirigida la guía	14
1.3 Declaración de intención	14
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>15</b>
<b>3. RECOMENDACIONES</b>	<b>16</b>
3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica	16
3.3 Confirmación diagnóstica	16
<i>Escenario 1:</i> Paciente con síndrome amenorrea-galactorrea	16
<i>Escenario 2:</i> Sospecha de Adenoma Funcionante (Enfermedad de Cushing, Acromegalia, Hiperprolactinemia)	17
<i>Escenario 3:</i> Casos de emergencia: apoplejía hipofisiaria, hipertensión endocraneana, estatus convulsivo, déficit visual agudo, déficit motor de inicio agudo.	17
<i>Escenario 4:</i> Sospecha de Tu de SNC por síntomas neurológicos	17
Evaluación histopatológica	18
3.4 Tratamiento	18
Meningioma, adenoma hipofisario, craneofaringioma y hemangioblastoma	18
Prolactinomas	19
3.5 Rehabilitación y seguimiento	21
Evaluación endocrinológica postoperatoria	21
Rehabilitación	28
<b>4. DESARROLLO DE LA GUIA</b>	<b>29</b>
4.1 Grupo de trabajo	29
4.2 Declaración de conflictos de interés	31
4.3 Revisión sistemática de la literatura	31
4.4 Formulación de las recomendaciones	31
4.5 Validación de la guía	31
4.6 Vigencia y actualización de la guía	31
<b>ANEXO 1: TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA</b>	<b>32</b>
<b>ANEXO 2: NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN</b>	<b>36</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>37</b>

## FLUJOGRAMA



## Recomendaciones Clave

1. Debe sospecharse un tumor cerebral en cualquier paciente con síntomas relacionados con el SNC, incluyendo déficit neurológico progresivo, convulsiones parciales o generalizadas, cefalea de inicio reciente, cambios mentales, parálisis de nervio craneal, déficit visual y realizar estudio de imágenes para confirmarlo o descartarlo. **(Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C)**
2. Debe sospecharse también un tumor cerebral en cualquier paciente con síntomas y signos endocrinológicos, tales como diabetes insípida, amenorrea, galactorrea, aumento de volumen de manos y pies, ensanchamiento nasal (acromegalia), aumento de peso con estrías violáceas (Cushing). **(Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C)**
3. También debe sospecharse un Tumor cerebral en pacientes con cefalea no explicada, de comienzo reciente y menos de un mes de evolución, aunque no hayan síntomas y signos de hipertensión endocraneana **(Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C)**
4. Los pacientes con cefalea de comienzo reciente, progresiva, de predominio matinal, acompañada de vómitos, somnolencia o confusión, deben ser derivados a especialista en forma urgente, por ser tales síntomas sugerentes de hipertensión endocraneana **(Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C)**
5. Un paciente con apoplejía hipofisiaria (compromiso visual agudo asociado a cefalea y vómitos), status convulsivo o pérdida visual aguda aislada, también debe derivarse en forma urgente a un centro Neuroquirúrgico con Unidad de Paciente Crítico. **(Nivel de Evidencia IV, grado de Recomendación D)**
6. Todo paciente con diagnóstico sugerente de Tumor del SNC debe ser referido a especialista, neurocirujano y/o endocrinólogo según el caso **(Nivel de Evidencia IV, grado de Recomendación D)**

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

Los tumores primarios del sistema nervioso central son lesiones expansivas, que pueden afectar la cavidad craneana, el canal raquídeo y/o el cerebro y la médula espinal propiamente tal, produciendo compresión de estructuras nerviosas en forma progresiva, con lesión secundaria de éstas y que para su tratamiento se requiere biopsia, extirpación quirúrgica, y/o tratamiento radioterápico y/o quimioterápico complementario. Hemos considerado lesiones intraxiales (intracerebrales o intramedular) y extraxiales (fuera del cerebro o de la médula espinal), como tumores primarios del sistema nervioso central, independientemente de su origen histológico.

En Chile<sup>1</sup> el año 2005 hubo 209 egresos hospitalarios registrados como meningioma y 213 como adenoma hipofisiario en personas de 15 años y más. En el caso de los craneofaringiomas los egresos fueron 56 para todas las edades. Las defunciones registradas por meningioma fueron 29, adenoma hipofisiario 10 y craneofaringioma 5. (Fuente: DEIS/MINSAL) La validez de estos datos está limitada por la calidad de los registros -por ejemplo, el hecho de que muchas veces el tumor se individualice simplemente como "tumor de base de craneo"-, por lo que las cifras no reflejan necesariamente la frecuencia real del problema.

La tasa de incidencia se estima en:

- a. 1.21 por 100.000 habitantes para Meningioma
- b. 0.05 por 100.000 habitantes para Craneofaringioma
- c. 1.39 por 100.000 habitantes para Adenoma hipofisiario
- d. Hemangioblastoma: no existen datos oficiales, su frecuencia es baja.

Si se aplican las estimaciones anteriores al total de 11.569.346 beneficiarios del sector público el número esperado de meningiomas sería de 140 casos, adenoma hipofisiario, 161 casos y craneofaringioma 5 a 6 casos.

Los tumores abordados, en particular, en esta guía son: Meningiomas y Hemangioblastoma, del cráneo y el canal raquídeo, Adenoma de hipófisis y Craneofaringioma, todos ellos en **pacientes mayores de 15 años**.

### Clasificación

La presente clasificación se basa en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los tumores del sistema nervioso central.[1] El método de la OMS incorpora e interrelaciona morfología, citogenética, genética molecular y

---

<sup>1</sup> DEIS/MINSAL

marcadores inmunohistoquímicos en un intento por formular una clasificación celular que se aplique universalmente y que sea válida desde el punto de vista del pronóstico. En estos tipos de tumores no es aplicable la clasificación TNM, por las especiales condiciones del SNC, donde el problema es el control local de la enfermedad, siendo fundamental el grado de elocuencia con respecto a la ubicación dentro del cerebro. Se dejaron de lado, intentos anteriores por crear una clasificación sobre la base de la clasificación TNM: el tamaño del tumor (T) es menos relevante que la histología y la ubicación del tumor, el estado ganglionar o nodal (N) no corresponde porque el cerebro y la médula espinal no tienen sistema linfático y la diseminación metastásica (M) es aplicable en raras ocasiones dado que la vida de la mayoría de los pacientes con neoplasias del sistema nervioso central (SNC) no se prolongan lo suficiente para que se desarrolle una enfermedad metastásica.[2] Sin embargo, hay que considerar, en casos de lesiones más agresivas, la posibilidad de una diseminación a través del Líquido cefalorraquídeo.

La clasificación por grados de la OMS, para los tumores del SNC establece una escala para determinar la malignidad según las características histológicas del tumor.[3] Los grados histológicos son los siguientes:

El **grado I de la OMS** incluye lesiones de bajo potencial proliferativo, naturaleza frecuentemente circunscritos y con posibilidad de curación al cabo de la resección quirúrgica sola.

El **grado II de la OMS** incluye lesiones que por lo general son infiltrativas, y de baja utilidad (debe decir tasa) mitótica, pero que recurren. Algunos tipos de estos tumores tienden a avanzar a grados más altos de malignidad.

El **grado III de la OMS** incluye lesiones de malignidad histológica evidente con altas tasas mitóticas y anaplasia, con obvio patrón infiltrativo.

El **grado IV de la OMS** incluye lesiones malignas agresivas con altas tasas mitóticas, anaplasia, proliferación vascular, necrosis y los tumores derivados de células embrionarias, en general, a asociadas a evolución prequirúrgica y postquirúrgica rápida de la enfermedad.

El pronóstico de un tumor cerebral va a depender de distintas variables, siendo la más importante su clasificación histológica. Otros aspectos a considerar son: la localización, edad, la condición neurológica al momento de la consulta, el tiempo de evolución clínica y la extensión de la resección.

Los tumores, considerados en estas guías, son del tipo I de la OMS, salvo el Meningeoma, donde en cerca de un 5 % de los casos pueden ser del tipo II y III de la OMS.

## **TUMORES BENIGNOS DE HIPOFISIS**

En los tumores benignos de la hipófisis, el diagnóstico diferencial debe incluir a los Adenomas de Hipófisis, Meningiomas, quistes de la bolsa de Rathke, Sarcoidosis, Histiocitosis, Linfoma, entre otros.

### **ADENOMAS DE HIPOFISIS:**

Son tumores que se originan en la glándula pituitaria o Hipófisis Anterior, pueden producir alteraciones endocrinológicas, síntomas neurológicos o combinación de ambos.

En general los microadenomas (10 mm o menos) se pesquisan por problemas endocrinológicos, a diferencia con los Macroadenomas que dan síntomas neurológicos y endocrinos en la mayoría de los casos. Los “incidentalomas”, se refiere al hallazgo fortuito de una lesión selar asintomática, de hallazgo, durante el estudio con imágenes, solicitados por otra causa.

Este tipo de tumores alcanza el 10-15% de los tumores primarios del cerebro, la edad media de presentación es de 40-50 años. Un estudio de la clínica Mayo sobre 1000 autopsias, demostró que en un 75% son funcionales, secretores de hormonas y un 25% no funcionales. Cerca de un 60%, son lesiones con un volumen <1cm, considerados “microadenomas”, que corresponden en su mayoría a microprolactinoma y enfermedad de Cushing.

La clasificación histológica los divide en Adenomas típicos y Adenomas atípicos. Los adenomas atípicos tienen una tasa de recurrencia mayor o conducta agresiva (invasión), con tasas mitóticas altas, ki-67 mayor a 3% y positividad para p53.

De los funcionantes, lo más frecuente es que sean productores de prolactina, llamados también prolactinomas (amenorrea y/o galactorrea), siendo menos frecuente el productor de hormona de crecimiento (acromegalia, gigantismo), la Enfermedad de Cushing (productor de ACTH), y excepcionalmente, productores de TSH. En estos casos, existe la alternativa de tratamiento farmacológico, independiente de la condición clínica.

En los prolactinomas el motivo de consulta más frecuente en la mujer es la amenorrea secundaria, galactorrea, infertilidad, y en el hombre, disminución de la libido.

En los no funcionantes, lo habitual es que consulten por déficit visual (ambliopía y alteración de campo visual), siendo menos frecuente la consulta por síntomas y signos de hipopituitarismo o la cefalea.

Hay que tener en cuenta que un bajo porcentaje consulta en situación de emergencia, por la aparición de cefalea asociada a trastorno visual (oftalmoparesia), producto de una hemorragia intratumoral (apoplejía hipofisiaria).

En la mayor parte de los casos el tratamiento debe hacerse en un equipo multidisciplinario que incluya neurocirujano, endocrinólogo, oftalmólogo y radioterapeuta.

En caso de indicación de cirugía, más del 90% se hará utilizando un acceso Transesfenoidal, en cualquiera de sus variedades; Transeptal, Sublabial o Transnasal, con o sin apoyo endoscópico, de acuerdo a diversos factores: tamaño del Tumor, "arquitectura" del tumor, consistencia y si hay duda que se trate de otro tumor que ocupe la silla turca. Este acceso se usa también frente a complicaciones como la Fístula de LCR.

## **MENINGIOMAS.**

se originan a partir células aracnoidales, en las meninges. Es uno de los tumores cerebrales más frecuente en el adulto, particularmente en la tercera edad, aunque puede darse en niños, siendo más frecuente en la mujer, especialmente en la localización espinal.

Las localizaciones más frecuentes son: la convexidad, en relación a la Hoz cerebral, ala del esfenoideas, surco olfatorio, supraselar, fosa posterior y espinal.

Son lesiones "extraaxiales", de lento crecimiento, usualmente benignos en su patrón histológico, que pueden ser tratados con éxito con la resección total, dependiendo de la localización en el SNC.

La edad media es a los 45 años, siendo más frecuente en la mujer (1,8 : 1), cerca de un 1,5% de los casos es en niños, pero cerca de un 25% de estos casos se observan en el contexto de la Enfermedad de Von Recklinghausen. En adultos, cerca de un 90% se ubican en la región supratentorial.

Este tumor es una lesión extracerebral, estando sus síntomas relacionados con la localización, por aspectos irritativos y/o compresivos. En general, son tumores de crecimiento muy lento, por lo cual es frecuente pesquisarlos con volúmenes grandes, donde el cerebro se ha ido adaptando al crecimiento de la masa. Su resolución es generalmente quirúrgica, un bajo porcentaje recidiva, estando en relación al grado de resección y al tipo histológico (5% de los casos corresponden a formas malignas).

De acuerdo a los hallazgos histológicos, con tinciones habituales (H&E), se reconocen 13 tipos distintos, basados en su arquitectura (y tasa mitótica), nueve de estos son considerados tipo I de OMS. El resto son considerados formas agresivas (5%). Aunque lo habitual es que no evolucionen a una forma más

agresiva, es una eventualidad a considerar dentro del seguimiento de estos pacientes.

#### Clasificación Histológica de Meningioma:

##### Tipo I OMS:

- Meningoteliomatoso (sincicial).
- Fibroso o Fibroblástico.
- Transicional.
- Psamomatoso.
- Angiomatoso.
- Microquístico.
- Secretor.
- Linfoplasmocitario
- Metaplásico

##### Tipo II OMS: “Atípico”

- Cordoide.
- Células claras.

Algunos consideran en este grupo, al tipo I , con uno o más de los siguientes hallazgos: mitosis (1-2 por campo), aumento de celularidad, necrosis, células gigantes.

Meningioma atípico: Meningioma con aumento en la tasa mitótica definida como 4 o más mitosis en 10 campos de aumento mayor o 3 o más de estas características: aumento de la celularidad, cambio de células pequeñas, nucleolo prominente, patrón de crecimiento en láminas y focos de necrosis espontánea o geográfica.

##### Tipo III OMS: “Maligno o Sarcomatoso”

- Papilar.
- Rabdoide

Meningioma Maligno: Meningioma con caracteres histológicos de malignidad o tasa mitótica mayor a 20 mitosis en 10 campos de aumento mayor.

El estudio prequirúrgico de los Meningiomas, incluye estudios de imágenes (TAC, RM), Neuro oftalmológico, estudio vascular (Angiografía digital, angio TAC), estudios neuropsicológicos, EEG digital, etc, dependiendo fundamentalmente de la localización de la lesión.

En estos casos, por ser la gran mayoría lesiones tipo I de OMS, la variable más importante en cuanto al pronóstico, es la ubicación, por el hecho de la potencialidad de extirpaciones radicales sin añadir problemas neurológicos.

La extensión de la resección, es el factor pronóstico más importante demostrado, descrito por Simpson, donde establece una relación entre la resección y la recurrencia (Simpson D. The recurrence of Intracranial Meningiomas after surgical treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 20:22-39, 1957).

Por lo anterior, es fundamental una adecuada planificación de la cirugía, con el fin de lograr resecciones radicales con mínima morbimortalidad, dado en gran parte por la experiencia del grupo que enfrenta al paciente. Un buen ejemplo de esto, es el caso de meningeomas que se ubican en relación a la Base del Cráneo, que son los menos frecuentes, donde la complejidad de la cirugía es mucho mayor, tanto para los neurocirujanos, como por parte de los requerimientos tecnológicos.

Recurrencia luego de una resección completa es cercano a un 9 % a 7,5 años, con una resección incompleta la recurrencia descrita es de cerca de un 29%, aunque hay series que describen cerca de un 85% a 20 años. Los Meningiomas atípicos, Papilar, Hemangiopericitoma y Malignos tienen mucho mayor tasa de recurrencia.

No todos los pacientes con un meningeoma requieren de cirugía, la decisión de operar comprende múltiples variables: edad, condición neurológica del paciente, ubicación del tumor, relación riesgos versus beneficio de la cirugía, etc. Muchos casos en que se encuentra de hallazgo, sin tener síntomas atribuibles a la lesión, encontrados como hallazgo por otra causa, se plantea observar su comportamiento biológico en sucesivos estudios imagenológicos.

El uso de Radioterapia, en cualquiera de sus formas: Radiocirugía, Conformacional, Estereotáctica e Intensidad Modulada, puede tener indicaciones, para disminuir la incidencia de recurrencia en casos particulares, que deben ser definidos en el contexto de un grupo interdisciplinario, en base a localización, hallazgos de la histología, recurrencia o resecciones incompletas.

## **CRANIOFARINGIOMA.**

El craneofaringioma es un tumor supraselar o selar, benigno, quístico o sólido-quístico, en relación al tallo hipofisiario, Hipotálamo y vía visual, se origina en restos del ectodermo embrionario. Dan cuenta del 1-3% de los tumores intracraneales con una incidencia de 0.5 a 2 casos por millón de habitantes por año. Es más frecuente en los niños, la mayor parte se compone de una parte sólida asociado a quistes y microcalcificaciones.

Hay dos variedades histológicas, ambas corresponden a lesiones tipo I de la OMS: Papilar y Adamantinomatoso, aunque formas transitorias o mixtas también se han descrito. La forma adamantinomatosa puede presentarse a cualquier edad, pero predomina en sujetos jóvenes. Microscópicamente, el tumor remeda a los ameloblastomas, con numerosas calcificaciones, siendo particularmente común en niños (94%). La variedad papilar es casi exclusiva del adulto; son tumores

conformados por epitelio escamoso que forma pseudopapilas, sin calcificaciones ni depósito de colesterol), cuya cápsula se adhiere a estructuras vasculares y neurales. Las calcificaciones son raras y el componente quístico, a diferencia de la forma adamantinomatosa no es viscoso y amarillo.

Los pacientes con craneofaringiomas comúnmente se presentan con hipofunción hipofisaria, trastornos visuales (hemianopsia bitemporal en 50%), cefalea severa (59%) y náuseas. En un estudio que incluyó un gran número de pacientes se demostró que el 85% de los pacientes presentaban de 1 a 3 déficit hormonales. En el adulto, la disfunción sexual es el problema endocrino más frecuente, Casi 90% de los hombres se quejan de disfunción eréctil, mientras que las mujeres, la mayoría presenta amenorrea. El déficit de GH (evidenciado por la disminución de IGF-I), aunque no tiene importancia para fines terapéutico, está presente hasta en un 80%, lo cual sirve como marcador de hipopituitarismo. El Hipotiroidismo está presente en el 40% de los pacientes y la Insuficiencia Suprarrenal en el 25%. La Diabetes Insípida Central ocurre en el 10 a 20% de pacientes, pero la hiponatremia por secreción inadecuada de ADH también puede ocurrir. Cuarenta a 70% de los pacientes tienen déficit visual en la presentación y este defecto es más acentuado en niños, debido a la tardanza en la consulta.

Los pacientes con craneofaringiomas pueden presentar síntomas generales tales como depresión y cambios mentales siendo más frecuente en pacientes mayores. Estos tumores invaden el tercer ventrículo mas frecuentemente que los adenomas hipofisarios, a veces causando hidrocefalia con los correspondientes síntomas y signos, siendo más frecuente su aparición en niños. La duración desde el comienzo de los síntomas hasta que se hace el diagnóstico va de una semana a 372 meses.

Preoperatoriamente, el diagnóstico de craneofaringioma es generalmente sugerido por un TAC o RNM. Los craneofaringiomas deben distinguirse de otros tumores de la región paraselar, incluyendo meningiomas, gliomas ópticos, teratomas, histiocitosis sistémica, metástasis, y enfermedades infiltrativas tales como la sarcoidosis. Las calcificaciones en la región supraselar se ven en el 80% de los pacientes y a lo menos en el 75% de la forma quística. Así, una lesión paraselar calcificada quística será muy probablemente un craneofaringioma. La RNM de la región selar, con y sin contraste deberá ser suficiente en la mayoría de los casos para establecer el diagnóstico preoperatorio. Las calcificaciones también pueden ser vistas en las radiografías simples de cráneo.

La distinción entre craneofaringioma y otros tumores podría ser difícil tanto clínica como radiológicamente. La dificultad radiológica se debe a la ausencia de una delineación clara entre el tumor y el quiasma óptico. La presencia de edema a lo largo del tracto óptico puede ser un indicador de craneofaringioma.

También es útil distinguir el craneofaringioma de lesiones quísticas no neoplásicas tales como quiste de la hendidura de Rathke y quiste aracnoidal, ya que el tipo de agresividad, tratamiento, tasa de recurrencia y pronóstico de estas lesiones varía.

Debido a que la mayoría de pacientes con craneofaringioma tienen a lo menos un hipopituitarismo parcial, los exámenes endocrinos, particularmente de función suprarrenal y tiroidea son mandatorios antes de la cirugía (revisar exámenes endocrinos en adenomas hipofisarios). Un examen oftalmológico detallado que incluya examen de campo visual ayuda a determinar si hay compresión de la vía óptica y tener un examen de base previo a la cirugía.

En algunos pacientes el comienzo de los síntomas son tardíos y no se ve calcificación en los exámenes radiológicos. En estos pacientes, el diagnóstico solo se establecerá mediante la histología.

Se han descrito varios accesos diferentes para operar estas lesiones, la elección dependerá principalmente de la experiencia del cirujano y la ubicación del Craneofaringeoma. Aunque el objetivo sea una resección total, sin dejar una secuela, en muchos casos no se logra, debiendo someterse a variados tratamientos en el curso de los años, por lo que se habla de terapia multimodal en este tipo de tumores.

#### **HEMANGIOBLASTOMA:**

Es un tumor vascular (grado I de la OMS), tumor de histogénesis desconocida, representa entre 1-2.5% de los tumores intracraneanos y se asocia con la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) en un 20% de los casos. Lo característico es un lesión quística de cerebelo o médula espinal con un nódulo sólido tumoral.

Es el tumor primario más frecuente de fosa posterior en adultos, encontrándose también en la médula espinal y es muy poco frecuente en los hemisferios cerebrales. Este tipo de tumor es más frecuente en la 4ª década; sin embargo, en la Enfermedad de VHL aparecen en edades más precoces. No existe una imagen patognomónica, sin embargo, debe considerarse en el diagnóstico diferencial de un tumor sólido quístico intraaxial, en el SNC. Su manifestación clínica está en relación a la localización, siendo de curso indolente. Por ser más frecuente en la fosa posterior, se asocia en mayor grado a la aparición de hidrocefalia.

El tumor se caracteriza morfológicamente por una proporción variable de células “estromales”, grandes, vacuoladas, que se consideran la población tumoral y una rica red de vasos capilares. En la variante celular predominan las células “estromales” y se cree que se asocia a mayor recurrencia y en la variante reticular, predominan los vasos.

La enfermedad de von Hippel-Lindau se hereda a través de un rasgo autosómico dominante y está caracterizada por lo siguiente: hemangioblastomas del SNC y la retina, carcinoma renal de células claras, feocromocitoma y quistes pancreáticos.

Los pacientes con VHL suelen tener múltiples hemangioblastomas en varios sitios, como el cerebelo, el tronco encefálico y la médula espinal. A la luz de los avances

en las técnicas microquirúrgicas, los hemangioblastomas esporádicos tienen mortalidad y morbilidad bajas.

En la enfermedad de VHL, el hemangioblastoma es la causa más común de defunción, seguida por el carcinoma de células renales. Se ha notificado que la expectativa de vida media de los pacientes con VHL es de 49 años. Los pacientes con VHL mayores de 10 años de edad deben someterse al examen periódico por imagenología por resonancia magnética.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica en los casos de Hemangioblastoma aislados. Casos de VHL, deben ser estudiados en forma completa y la indicación de cirugía dependerá, principalmente, de la sintomatología del paciente

## **1.2 Alcance de la guía**

### **a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía**

Esta guía orienta las conductas terapéuticas del equipo interdisciplinario durante la etapa de sospecha, confirmación diagnóstica, el tratamiento, rehabilitación y seguimiento de personas de 15 años y más con Meningioma, Adenoma de Hipófisis, Craneofaringioma o Hemangioblastoma, tanto del compartimiento craneal como espinal.

### **b. Usuarios a los que está dirigida la guía**

- Médicos Atención Primaria
- Médicos de Urgencia
- Médicos Internistas
- Neurólogos
- Neurocirujanos
- Oncólogos
- Radioterapeutas
- Endocrinólogos
- Ginecólogos

## **1.3 Declaración de intención**

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan

los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no aseguran un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

## **2. OBJETIVOS**

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes ya señalados bajo el régimen de garantías explícitas.

En este contexto, esta guía clínica tiene por objetivos:

- Mejorar la sospecha diagnóstica y tratamiento oportuno de estos tumores
- Precisar algunos de los exámenes e imágenes indispensables para la confirmación diagnóstica.
- Entregar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible sobre el tratamiento de los tumores comprendidos en el régimen de garantías explícitas
- Facilitar el manejo de estos tumores en sus aspectos diagnósticos y terapéuticos
- Orientar para mejorar la derivación de los pacientes que son atendidos por sospecha de tumores del SNC.

### 3. RECOMENDACIONES

#### 3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica

##### *¿Cuándo se sospecha un tumor de SNC?*

##### **Se debe sospechar un tumor de SNC ante los siguientes síntomas y signos:**

- Una cefalea de carácter progresivo, de menos de 1 mes de evolución, de predominio matinal, acompañado de vómitos, que puede asociarse a alteraciones visuales.
- Aparición de alteraciones de carácter y cambios de personalidad.
- Cualquier crisis convulsiva, generalizada o parcial.
- Galactorrea y amenorrea, disminución de la libido,
- Polidipsia-poliuria (diabetes insípida).
- Aparición de alteraciones de campo visual, pérdida de agudeza visual.
- Déficit motor de aparición progresiva.
- Déficit de nervio craneano.
- Paraparesia.
- Alteraciones sugerentes al fondo de ojo: Edema de Papila
- Sospecha de Cushing: Distribución adiposa anormal (relleno supraclavicular), debilidad muscular proximal, estrías purpúricas > 1 cm.
- Sospecha de acromegalia: aumento de volumen de manos y pies, crecimiento de mandíbula, ensanchamiento nasal, apnea del sueño.
- Apoplejía hipofisaria (compromiso visual agudo asociado a cefalea y vómitos)
- Pérdida visual aguda aislada

#### 3.2 Confirmación diagnóstica

##### *¿Cómo se realiza la confirmación de un tumor cerebral?*

##### **Escenario 1: Paciente con síndrome amenorrea-galactorrea**

Estas pacientes pueden ser evaluadas en la atención primaria para descartar:

- Hipotiroidismo primario (solicitar TSH, T4 libre)
- Uso de fármacos (neurolépticos, otros)

Solicitar además prolactina sérica diluida para confirmar hiperprolactinemia.

Descartados estos diagnósticos, ante la sospecha de un prolactinoma, las pacientes deben ser derivadas a especialista endocrinólogo.

## **Escenario 2: Sospecha de Adenoma Funcionante (Enfermedad de Cushing, Acromegalia, Hiperprolactinemia)**

### **Enfermedad de Cushing:**

- Solicitar cortisol libre urinario y creatinuria 24 hrs. Si examen resulta anormal derivar a endocrinólogo. Examen normal prácticamente descarta el diagnóstico.

Ante sospecha de acromegalia:

- Solicitar IGF-I y GH basal. Si examen resulta anormal derivar a endocrinólogo. Ambos exámenes normales prácticamente descarta el diagnóstico, aunque para interpretar los valores de IGF-I estos deben ser hechos de acuerdo a la edad del paciente y recordar que el uso de Anticonceptivos orales pueden bajar los niveles y por lo tanto dar valores falsos negativos.

### **Hiperprolactinemia:**

- Estas pacientes pueden ser evaluadas en la atención primaria para descartar:

- Hipotiroidismo primario (solicitar TSH, T4 libre)
- Uso de fármacos (neurolépticos, otros)
- Insuficiencia renal crónica

Descartados estos diagnósticos, ante la sospecha de un Prolactinoma, las pacientes deben ser derivadas a especialista endocrinólogo.

## **Escenario 3: Casos de emergencia: apoplejía hipofisiaria, hipertensión endocraneana, estatus convulsivo, déficit visual agudo, déficit motor de inicio agudo.**

Estos pacientes deben ser derivados directamente a un servicio de urgencia que cuente con neurocirujano y posibilidad de estudios de imágenes.

## **Escenario 4: Sospecha de Tu de SNC por síntomas neurológicos**

Si se sospecha tumor de la hipófisis o de la región supraselar (craniofaringioma) el estudio de imágenes (TAC o RNM) deberá enfocarse en la silla turca.

En casos que debutan con crisis convulsivas, cefalea, o déficit neurológico, solicitar TAC y/o RNM de cerebro completo.

Derivar estos pacientes a neurocirujano una vez confirmado el diagnóstico de tumor. Si el estudio de imágenes resulta negativo derivar a especialista según características de los síntomas.

Si se plantea una lesión del canal espinal, debe solicitarse un estudio radiológico simple enfocado al sitio probable de lesión y derivar a especialista, para completar su estudio.

### **Evaluación histopatológica:**

Finalmente la confirmación se hará con un adecuado estudio histopatológico, que requerirá:

- Biopsia intraoperatoria.
- Biopsia diferida: hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica, de acuerdo a cada tumor.

**1° Craneofaringioma:** Una preparación con tinción de hematoxilina-eosina. En algunos casos se requiere descalcificación con ácido nítrico.

**2° Meningioma:** Preparación con tinción de hematoxilina-eosina y técnica tricrómica de Ponceau. En raras ocasiones se requiere confirmación con técnicas inmuno-histoquímicas (EMA, CK). En algunos casos se requiere descalcificación con ácido nítrico.

**3° Adenomas hipofisarios:** Se requiere preparación con tinción de hematoxilina-eosina y técnicas inmuno-histoquímicas con anticuerpos para prolactina, GH, ACTH, TSH, LH-FSH. Hay que realizar en casos específicos determinación de Ki67 y P53.

## **3.3 Tratamiento**

### ***¿Cuál es el tratamiento más adecuado para el MENINGIOMA, ADENOMA HIPOFISIARIO, CRANIOFARINGIOMA y HEMANGIOBLASTOMA?***

La resección quirúrgica sigue siendo la mejor opción de tratamiento para la mayoría de los pacientes con este tipo de tumores, exceptuando los Prolactinomas, que son de tratamiento farmacológico. *(Recomendación D)*

El objetivo de la cirugía es la resección completa del tumor sin aumentar el daño neurológico. Para esto, se recomienda un trabajo multidisciplinario con protocolos establecidos, particularmente en la selección de los pacientes que van a cirugía resectiva.

Ninguno de estos tumores se benefician de una biopsia previa, en condiciones estereotácticas o no. Por ser lesiones extraaxiales, en relación a estructuras vasculares, la biopsia estereotáctica puede ser de un riesgo mayor.

Los Craneofaringiomas, son poco frecuentes en mayores de 15 años, sin embargo, son un buen ejemplo de lo beneficioso de un tratamiento en el seno de un Comité multidisciplinario, ya que son tumores que se benefician de una terapia “multimodal”. Muchas veces en función de extirpar sin dañar al paciente, se emplean diversas técnicas quirúrgicas, con menor morbilidad y buen resultado a lo largo del tiempo: resección, punción de quistes, colocación de catéteres para terapias directas, radioterapia, etc.

Algunos de estos tumores presentan un comportamiento más agresivo, con infiltración de las estructuras de la Base del Cráneo, por ejemplo, compromiso del Seno Cavernoso, Clivus, etc., planteando un desafío particular para su extirpación, requiriendo un equipo neuroquirúrgico experimentado junto a requerimientos tecnológicos particulares.

Los casos de Tumores de la Base de Cráneo, ya sean Meningiomas, Adenomas de Hipófisis o Craneofaringiomas, por ser un grupo particular de casos, por la complejidad de su tratamiento, no se han considerado en estas guías en forma particular.

El tratamiento perioperatorio con CORTICOIDES puede estar indicado en algunos casos de tumores con edema perilesional. También tienen indicación durante la radioterapia. El uso de corticoides en estas circunstancias debe acompañarse de protección gástrica (Ranitidina, Famotidina, Omeprazol).

El tratamiento profiláctico con ANTICONVULSIVANTES está indicado en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía transcraneal, recomendándose no mantenerlo más allá de 1 mes después de la intervención. Para estos efectos los centros que atienden a estos pacientes, deben tener acceso a:

- Fenitoína oral e intravenosa
- Fenobarbital
- Clonazepam intravenoso
- Acido valproico
- Levetiracetam.

La radioterapia es útil en casos seleccionados, siendo recomendable que la indicación sea resuelta caso a caso, en el seno de un comité multidisciplinario.

Existen diversos tipos de radioterapia: conformacional, estereotáctica y radiocirugía, la que debe seleccionarse según las características propias de cada caso.

**Ver Anexo 2.**

## **¿Cuál es el tratamiento más adecuado para los PROLACTINOMAS?**

El tratamiento del prolactinoma dependerá del tamaño tumoral, presencia de hipogonadismo y el deseo de fertilidad del paciente.

El tratamiento de elección es farmacológico, se pueden usar agonistas dopaminérgicos derivados del ergot (bromocriptina) y otros no derivados del ergot como la cabergolina, siendo este último el de elección en la mayoría de los casos.

La bromocriptina se usa en forma oral diaria con dosis promedio de 2,5- 5 mg/d (máximo 20 mg/d), puede tener mala tolerancia digestiva y asociarse a efectos adversos como hipotensión ortostática. Logra disminución de prolactina y del tamaño tumoral en 80-90% de microprolactinomas y 70% de macroprolactinomas. La cabergolina se usa en forma oral, sólo dos veces por semana (dosis de 1-2 mg/semanal con dosis máxima aun no precisada, pero no mayor de 7 mg y teniendo en mente un efecto secundario: fibrosis valvular cardíaca), tiene buena tolerancia y logra disminución de prolactina y masa tumoral en más del 90%. El tratamiento como se mencionó previamente dependerá del tamaño tumoral.

En el caso de los microprolactinomas, estos, en un 93% permanecen sin cambios aún sin tratamiento, de ahí que el objetivo no es evitar el crecimiento tumoral sino lograr fertilidad o tratar el hipogonadismo. Cuando sólo se intenta mantener el eugonadismo en la mujer, se puede usar bromocriptina, cabergolina o incluso lograr ciclos con uso de anticonceptivos en pacientes jóvenes. En el caso del hombre, se deberá tratar con cabergolina para llevarlo al eugonadismo. Cuando el objetivo es lograr el embarazo se recomienda el uso de bromocriptina en vez de cabergolina, ya que con bromocriptina, la experiencia respecto a su seguridad es mucho mayor. Con la bromocriptina se restauran las reglas en un 82% y la fertilidad en un 90%. Al lograr embarazo al igual que durante la lactancia se deberá suspender la bromocriptina, ya que durante el embarazo menos del 3% de los microprolactinomas muestran crecimiento.

Los macroprolactinomas tienen un comportamiento diferente; en ellos existe alto riesgo de crecimiento tumoral y su tratamiento con agonistas dopaminérgicos es de regla. La droga de elección en hombres y mujeres que no buscan embarazo es la cabergolina ya que reduce más rápidamente el tumor y los niveles de prolactina con un éxito de 96% vs 64% de la bromocriptina. El concepto general es de la que la droga se deberá mantener por tiempo indefinido, controlando los pacientes con Resonancia Nuclear Magnética de Silla Turca, campo visual y con niveles de prolactina sérica para dosificar niveles de cabergolina. Se deberá tratar además el déficit de otros ejes cuando exista. El riesgo de crecimiento durante el embarazo cuando existe extensión supraselar es de un 31%. A pesar de este riesgo, se debe suspender la bromocriptina y seguir estrechamente a la paciente con campo visual cada trimestre o más frecuentemente y reinstituir la droga si existe evidencia de crecimiento tumoral.

La cirugía especialmente en los macroprolactinomas, rara vez es curativa y esta reservada para aquellos casos con deterioro visual a pesar de tratamiento médico bien llevado, macroadenomas que no responden al tratamiento médico (falla de normalización de prolactina o disminución de menos de 50% del tumor cuando se ha usado cabergolina hasta un plazo de 24 meses), intolerancia a los agonistas dopaminérgicos, apoplejía hipofisaria, rinorrea por erosión del piso selar por parte del tumor o crecimiento con compromiso visual durante el embarazo (segundo trimestre).

### **3.4 Seguimiento y rehabilitación**

#### ***¿Cuál es el pronóstico de los pacientes con este tipo de tumores?***

Los factores de pronóstico más significativos en estos pacientes son:

1. Histología
2. El grado de la resección quirúrgica
3. La localización y tamaño del tumor
4. Condición neurológica en el momento de la consulta
5. Edad
6. Condiciones médicas asociadas

#### ***¿Cómo se debe realizar el seguimiento después de la resección quirúrgica?***

El seguimiento debe ser clínico, estudio de laboratorio (hormonal) y por imágenes.

- Evaluación programada por endocrinólogo
- Evaluación programada de neuro-oftalmología
- Estudio de imágenes

### **EVALUACION ENDOCRINOLOGICA POSTOPERATORIA:**

#### **A. ADENOMA FUNCIONANTE DE HIPOFISIS:**

##### **ACROMEGALIA**

En caso de macroadenoma con hipopituitarismo preoperatorio, los pacientes recibirán terapia de sustitución hormonal con cortisol 20- 10 mg y levotiroxina 100 ug/día.

En caso de macroadenomas con preservación preoperatoria de ejes corticotropos y tirotropos, sustituir con cortisol 20 - 10 mg.

**A LAS 6-8 SEMANAS EVALUACIÓN POR ENDOCRINOLOGO:** IGF-I basal y TTGO para GH.

**Criterio de Curación:**

Se recomiendan para efecto de esta guía los siguientes criterios de curación: GH con TTGO y nadir < 1ng/ml, y normalización de IGF-I a valor según edad.

**EVALUACIÓN RESTO EJES:** cortisol basal sin dosis vespertina de cortisol del día previo a la toma de muestra (si el valor es de 3-15 µg/dl realizar test de ACTH midiendo cortisol 0 y 30 minutos después de una inyección iv de ACTH sintético), T4 libre/TSH, prolactina, FSH/estradiol (mujeres) o testosterona/ LH (hombres).

Debe solicitarse además:

- RNM selar.
- Evaluación neurooftalmológica.

Planificación de RT y/o reintervención según RNM selar a los 3 y 6 meses, niveles de GH/IGF-I.

En caso de persistencia de la actividad acromegálica está indicado el uso de análogos de somatostatina (ej.octreotide) de acción prolongada con dosis promedio de 20 mg im mensual.

## **ENFERMEDAD DE CUSHING**

### **No administrar cortisol en pabellón.**

En caso de sospecha clínica de insuficiencia suprarrenal durante las primeras 24 horas post cirugía (hipotensión, hiponatremia o hipoglicemia), GUARDAR muestra de cortisol plasmático e iniciar tratamiento empírico con hidrocortisona 100 mg cada 8 horas y disminuirlas en 50% cada día hasta poder dar cortisol oral cortisol 30-20 mg hasta conocer el resultado.

Medición de cortisol plasmático a las 24 horas e inicio empírico de cortisol posterior a la toma de la muestra (30-20 mg o equivalente en hidrocortisona) hasta conocer el resultado.

- Si cortisol < 5µg/dl, mantener sustitución con cortisol 30 mg (08:00am) y 20 mg (17:00) o dosis equivalente de hidrocortisona por las primeras 48 horas para luego disminuir progresivamente a dosis de alta de 20-10 mg.
- Si cortisol 5- 10 µg/ dl, indicar cortisol 20- 10 mg
- Si cortisol es superior a 10µg/dl, no indicar cortisol.

Citar a control en policlínico de neuroendocrino a las 6-8 semanas con cortisol plasmático basal (sin haber recibido cortisol las 24 horas previas), T4 libre, TSH, FSH/ Estradiol o LH/ testosterona, IGF-I y prolactina.

Si en dicho control el cortisol basal es 5 a 15 µg/ dl, realizar test de ACTH para cortisol.

### **Criterio de Curación**

Se recomiendan para efecto de esta guía los siguientes criterios de curación: cortisol basal < 3µg/dl y frenación (post dexametasona 1 mg la noche previa) < 1.8µg/dl.

De no cumplir estos criterios, considerar uso de Ketoconazol y/o RT y/o suprarrenalectomía bilateral.

## **B. MACROADENOMAS NO FUNCIONANTES DE HIPOFISIS:**

**Si el paciente presentaba compromiso de ejes tiroideo y/ o corticoideo pre operatorio, debe mantenerse la sustitución.**

Si el paciente no presentaba compromiso, dejar hidrocortisona 50 mg cada 8 horas iv el primer día para luego disminuir 50% la dosis anterior o con cortisol 20 mg y 10 mg (8 - 17h) hasta ser evaluado a las 6-8 semanas del alta.

**TODO PACIENTE DEBE SER DADO DE ALTA CON LA ORDEN DE LOS EXÁMENES HORMONALES DE CONTROL NEURO ENDOCRINO A REALIZARSE A LAS 6-8 SEMANAS POST ALTA, Y DEBE INCLUIR: CORTISOL PLASMÁTICO BASAL y 30 minutos post ACTH sintética (SIN DOSIS DE CORTISOL EL DÍA PREVIO), T4 LIBRE/ TSH, PROLACTINA, IGF-I, LH/ TESTOSTERONA EN VARONES Y FSH EN MUJERES POST MENOPÁUSICA Y FSH/ESTRADIOL EN PREMENOPÁUSICAS.**

### **DEFICIT DE ACTH:**

La medición de ACTH no sirve ya que se superpone con valores normales. El cortisol libre urinario tampoco es útil. El primer examen frente a la sospecha debe ser un cortisol plasmático AM. Si este es menor a 3 ug/dl confirma el diagnóstico de insuficiencia adrenal; si es mayor que 18 ug/dl lo descarta. Si el valor es intermedio debe realizarse un test para evaluar la reserva de ACTH.

Es importante señalar, que la sustitución en condición de stress requiere dosis altas de corticoides; dejar hidrocortisona 50 mg cada 8 horas iv el primer día para

luego disminuir 50% la dosis anterior o con cortisol 20 mg y 10 mg (8- 16 h) hasta ser evaluado a las 6-8 semanas del alta.

En casos con hipocortisolismo irreversible y por ende que no sea necesario evaluar el eje corticotrópico se pueden usar esteroides de acción más prolongada con efecto mineralocorticoide leve como la Prednisona (5 a 7.5 mg/día) tratando de imitar el ciclo circadiano normal de la secreción de cortisol. El control del tratamiento es básicamente clínico ya que no existe ningún examen que permita saber si las dosis administradas son adecuadas. Este diagnóstico siempre debe tenerse en mente en pacientes que tengan o no antecedentes de patología hipotálamo-hipofisiaria cuando existe hipotensión durante el stress que es refractaria a otras medidas. La no sustitución oportuna de esteroides, provoca la muerte.

### **DEFICIT DE TSH:**

Si los niveles de T4L son  $< 0.9$  ng/dl se corrige administrando tiroxina en dosis levemente superiores a las de la sustitución por falla tiroidea ( $2.1 \mu/k$ ), **en ayunas**. La respuesta es exactamente igual a la observada en el hipotiroidismo. NUNCA se debe administrar tiroxina si no se está seguro de la existencia de una reserva adrenal adecuada ya que se puede desencadenar una crisis adrenal. En caso de dudas si no se pueden realizar test dinámicos, es preferible administrar esteroides en forma concomitante. El control del tratamiento se realiza con medición de T4 libre que debe estar en el tercio superior del rango normal porque la medición de TSH no es útil, aconsejando al paciente que para el control de laboratorio, no debe ingerir la levotiroxina previo al examen con T4 libre. Una vez más predomina el juicio clínico para saber si la sustitución es adecuada.

En caso de que el paciente necesite ser intervenido quirúrgicamente, deberá iniciarse la sustitución a lo menos un mes previo a la cirugía, exceptuando pacientes que sean intervenidos de urgencia por sospecha de apoplejía pituitaria.

### **DEFICIT DE GONADOTROPINAS:**

Clínicamente en la mujer existirá anovulación, alteraciones menstruales (oligo o amenorrea) y déficit de estrógenos. En el hombre, infertilidad, disminución de libido, impotencia. Los niveles plasmáticos de LH pueden ser normales o bajos. En el hombre, los niveles de testosterona plasmática estarán disminuidos, indicando un déficit de LH. En la mujer si existen reglas normales, es altamente improbable que el eje esté alterado. Por el contrario si existe oligo o amenorrea, se deben medir FSH y además determinar si hay un déficit completo o si sólo hay anovulación. Se mide estradiol plasmático, se realiza una citología vaginal para evaluar grado de estrogenización y se realiza una prueba de progesterona. Si estas pruebas resultan alteradas, existe deficiencia en la producción de estrógenos. Si estas pruebas son normales, se puede inferir que sólo hay anovulación.

**Hombre:** la sustitución se hace con alguna de las testosteronas disponibles en nuestro medio. Para uso IM cada 21-28 días: enantato de testosterona 250 mg; mezcla de propionato de testosterona 30mg, fenilpropionato de testosterona 60mg, isocaproato de testosterona 60mg, decanoato de testosterona 100mg; undecanoato de testosterona 1000 mg usada cada 3 meses también IM. También existe el gel de testosterona micronizada para uso diario. El control del tratamiento se hace midiendo los niveles plasmáticos de testosterona lo que permitirá un distanciamiento en el tiempo adecuado de las inyecciones. En pacientes mayores de 45-50 años, se debe contar con la autorización del urólogo y medición de APE. Además realizar medición de Hematocrito por riesgo de poliglobulia (contraindicado con valores > 50%).

**Mujer:** Si existe déficit total de gonadotropinas, el tratamiento se hará con una combinación de estrógeno y progesterona cíclica, similar a las usadas en el tratamiento de la menopausia. Si sólo existe anovulación, se utilizará progesterona en la segunda mitad del ciclo.

#### **DEFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO:**

El tratamiento de rutina con hormona de crecimiento recombinante inyectable aún es controversial ya que no se dispone de estudios a largo plazo y el costo es muy alto. La decisión terapéutica dependerá de características particulares del caso y de la opinión que el médico tratante tenga al respecto.

#### **DIABETES INSIPIDA CENTRAL:**

La Diabetes Insípida Central (DIC) se caracteriza por la disminución de la liberación de Hormona Antidiurética (ADH), resultando en un grado variable de poliuria. La causa más común de DIC es la neuroquirúrgica o trauma, tumores primarios o secundarios (entre ellos el craneofaringioma, germinoma, meningioma, leucemia, linfoma) o enfermedades infiltrativas (Histiocitosis X) y la idiopática. Cualquier forma de DIC puede ser exacerbada o llegar a ser aparente durante el embarazo, durante la cual, el catabolismo de la ADH aumenta, producto de la liberación de vasopresinasas desde la placenta. La deficiencia de hormonas de la hipófisis anterior (GH, TSH, ACTH) puede estar presentes o desarrollarse en pacientes con la forma idiopática. Sin embargo, algunos pacientes que desarrollan alteración endocrina de la hipófisis anterior años después del diagnóstico de DIC podrían tener un tumor hipofisario o suprasellar, sugiriendo que la anomalía inicial se debió a un tumor oculto. La Diabetes Insípida constituye la complicación neuroquirúrgica más frecuente de la cirugía de la región selar, con una frecuencia de 31% en las primeras 24 h, 17% de éstos continúan teniendo poliuria 3 días después de la cirugía y poliuria persistente ocurre en el 6%.

La DI postquirúrgica, se caracteriza por un comienzo abrupto de poliuria y sed, usualmente dentro de las primeras 24- 48 h después de la cirugía, aunque puede

ocurrir ocasionalmente más tarde. La sed constituye un síntoma prominente y constante. La ausencia de sed en un paciente alerta es una evidencia en contra del diagnóstico de DI. Cuando ocurre la depleción de volumen y se desarrolla la hiperosmolalidad se producen síntomas neurológicos tales como: irritabilidad, confusión, letargo, incluso coma.

El diagnóstico de DI se establece demostrando HIPEROSMOLALIDAD PLASMÁTICA en presencia de HIPOSMOLALIDAD URINARIA. Para detectar la enfermedad en forma oportuna en los pacientes con operaciones sobre la silla turca, se debe obtener rutinariamente ELP dentro de las primeras horas después de la cirugía y diariamente después, pero si la clínica lo requiere se hará más frecuentemente. La Densidad Urinaria debería chequearse cada 12 h y medición de volumen urinario horaria. Si el gasto urinario es  $> 300$  ml/h por 2 horas consecutivas y si la densidad urinaria es  $\leq 1.005$ , se deberá obtener valores de Na sérico y son mayores de  $146$  mEq/L, el diagnóstico más probable es de DI. Hay que destacar que el Na sérico no excede de  $150$  meq/L en pacientes alertas, ya que el estímulo osmótico normal de la sed conlleva a la ingesta de líquidos. Esto difiere totalmente de los pacientes no alertas o que tienen lesiones del hipotálamo en los cuales se deteriora el estímulo de la sed (diabetes insípida adípica). En estos casos, la Natrema puede llegar a los  $160-170$  mEq/L. Este protocolo se debe continuar una vez que el paciente ha sido transferido desde la UTI a pieza o intermedio con medición de balance hídrico. Los ELP deben ser evaluados cada 24 horas, hasta que el paciente es dado de alta. También se debe destacar que pacientes con Diabetes Mellitus pobremente controlada y por ende con glucosuria pueden tener un gasto urinario elevado. En estos casos la densidad urinaria estará elevada y puede confundir el diagnóstico. También el Na sérico puede estar artificialmente disminuido en pacientes con hiperglicemia. Entonces medir glicemia como parte del panel de ELP en pacientes con antecedentes de Diabetes Mellitus o tumores que se sabe producen hiperglicemias tales como la Enfermedad de Cushing o Acromegalia resulta indicado. Casi todos los pacientes que desarrollan DI presentan un comienzo abrupto del volumen urinario entre las 12- 24 h después de la cirugía.

Los pacientes que desarrollan DI más allá de las 24- 48h tienen mayor riesgo de desarrollar DI permanente.

En los casos de DIC Idiopática, el diagnóstico puede ser más difícil y habrá que diferenciarlo de la DI nefrónica y la Polidipsia psicógena. En la DIC Idiopática, el comienzo de la poliuria es brusco y generalmente gradual en las otras causas. También el Na plasmático puede orientar y diferenciar la DI central/nefrónica de la psicógena. En este último caso, el Na plasmático permanecerá en rangos normales. Existen otros test para diferenciar estas entidades, tales como el test de privación acuosa, pero no es el objetivo de esta guía analizarlos, ya que los pacientes pueden ser manejados inicialmente y después ser derivados al equipo multidisciplinario para encontrar la causa.

En los casos de DIC Idiopática, el diagnóstico puede ser más difícil y habrá que diferenciarlo de la DI nefrótica y la Polidipsia psicógena. En la DIC Idiopática, el comienzo de la poliuria es brusco y generalmente gradual en las otras causas. También el Na plasmático puede orientar y diferenciar la DI central/nefrotica de la psicógena. En este último caso, el Na plasmático permanecerá en rangos normales. Existen otros test para diferenciar estas entidades, tales como el test de deprivación acuosa, pero no es el objetivo de estas analizarlos, ya que los pacientes pueden ser manejados inicialmente y después ser derivados al equipo multidisciplinario para encontrar la causa.

### **TRATAMIENTO DE LA DIABETES INSIPIDA POST CIRUGÍA:**

El objetivo es restaurar la homeostasis osmótica, disminuyendo el volumen urinario y repletando el VIC y VEC.

DI leve con volumen urinario  $< 4-6\text{L}/24\text{h}$  y  $\text{Na} < 150\text{ mEq/L}$ , generalmente no requieren tratamiento específico. Con estímulo osmótico intacto para la sed y acceso ilimitado al agua, los pacientes tomarán suficiente agua. En estos casos solo agua oral de reemplazo. Si el paciente es incapaz de superar la pérdida de líquidos con ingesta oral, se administrará glucosa al 3% en cantidad suficiente para superar el déficit. Se debe destacar que en todo momento hay que realizar monitoreo hemodinámico, balance hídrico y medición de ELP, especialmente las primeras 24h post cirugía. Si los síntomas persisten se debe administrar acetato de desmopresina. La desmopresina es un sustituto de la ADH que tiene un potente efecto antidiurético pero sin actividad vasopresora. Existe en varias formas en nuestro medio: la preparación en solución intranasal con cánula nasal, no se podrá aplicar a pacientes operados por vía transesfenoidal por lo que su forma de uso y presentación se explicará más adelante. La forma más comúnmente usada es el spray nasal que se puede aplicar en este tipo de pacientes por vía bucal hasta la remoción del tapón nasal en que entonces podrá usarse por vía nasal. Una nebulización entrega 10 ug y dependiendo de la severidad del cuadro se usará 10-20 ug, una o dos veces al día, teniendo en cuenta la diuresis y el Na plasmático. Aunque la dosis mínima entregada es de 10 ug, esto no representa un riesgo para el paciente. La desmopresina oral tiene una absorción muy errática, teniendo solo la décima a vigésima parte de la potencia de las soluciones nasales. Los comprimidos orales son de 0.1 mg (equivalente a 2.5- 5 ug del spray nasal) y 0.2 mg y se puede comenzar con media tableta (0.05 mg en la noche). Recordar que su absorción aumenta cuando se da en ayunas. La desmopresina acuosa (4 ug/ml ampolla) puede ser usada por vía iv o subcutánea para casos muy severos. Ejerce su efecto casi inmediato, dentro de minutos después de la inyección subcutánea y su acción dura por 8 -12h. Independientemente del tipo de desmopresina usado, el clínico debe estar alerta al riesgo de hiponatremia, para ello realizar medición seriada de ELP.

## **TRATAMIENTO DE LA DIABETES INSIPIDA CRONICA:**

El objetivo inicial de la terapia es reducir la nocturia, proporcionando un sueño adecuado; después de alcanzado esto, el objetivo siguiente será controlar la diuresis durante el día.

La preparación en solución intranasal: cada ml contiene 100 ug. Frasco con 2,5 ml de solución y dos rhinyles (aplicadores, tubo plástico curvo), graduados entre 0,025 ml y 0,2 ml. Las dosis de mantención varían entre 5 ug (0.05 ml) a 20 ug (0.2 ml). Una dosis de 5 ug al acostarse puede ser suficiente, titulando en incrementos de 5 ug para controlar la nocturia. La forma más usada es el spray nasal, el cual ya se explicó mas arriba, usando dosis similares a las ya mencionadas. Respecto a la desmopresina oral la dosis inicial sera de 0.05 mg (medio comprimido de 0.1 mg) al acostarse, titulando en la misma forma que las otras presentaciones. La dosis usual de mantención varía de 0.1 mg a 0.8 mg en dosis divididas pero puede llegar a 1.2 mg/día. Este preparado es muy usado en el ambiente pediátrico. Independientemente de cualquier preparado sea usado, al igual que el manejo de la DI post cirugía, tendrá que tenerse presente los riesgos de hiponatremia ya que los requerimientos son individuales, teniendo siempre presente que se deberá hacer una titulación progresiva, partiendo de la mínima dosis al acostarse, incentivar la hidratación y en aquellos casos con diabetes insípida adíptica, estimular la toma diaria de agua, indicándola a veces igual como si fuera otro medicamento más, por ejemplo 250 cc de agua cada 4 horas; además aplicar siempre el criterio clínico y el apoyo del laboratorio.

## **REHABILITACION**

La mayoría de los pacientes con tumores de SNC presentan problemas físicos, psicológicos y/o cognitivos. Es fundamental que tengan acceso a rehabilitación para mejorar función y funcionamiento de manera de optimizar su desempeño y autonomía, considerando siempre a la familia como co-terapeuta y priorizando el soporte y apoyo al cuidador en los casos de mayor compromiso de la autonomía.

Los tumores analizados en esta guía en general tienen un buen pronóstico a largo plazo, pero requieren de rehabilitación durante un período de tiempo que muchas veces es prolongado. Gran parte de estos pacientes debutan con problemas neurológicos que se traducen en limitaciones en su vida diaria, por lo que parte del tratamiento es lograr una adecuada integración familiar y social del paciente.

La rehabilitación debe ser entregada por un Equipo Interdisciplinario que puede contar con: médico fisiatra, médico neurólogo, kinesiólogo, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional y nutricionista. Además deben poder acceder a psiquiatra, psicólogos y asistente social, entre otros.

Si se logra entregar rehabilitación en forma oportuna y eficiente, se puede ayudar a la mayoría de estos usuarios (pacientes con meningiomas, adenomas

hipofisarios, craneofaringiomas y hemangioblastomas) a mejorar el funcionamiento, independencia y su calidad de vida.

## 4. DESARROLLO DE LA GUIA

No existen versiones previas de esta guía

### 4.1 Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

<p><b>1. Antonio Orellana T.</b> Médico Neurocirujano Representante Sociedad de Neurocirugía Hospital van Buren de Valparaíso</p>
<p><b>2. Felipe Valdivia B.</b> Médico Neurocirujano Instituto de Neurocirugía – Clinica Alemana de Santiago</p>
<p><b>3. César del Castillo SM.</b> Oncólogo Médico Hospital San Borja Arriarán</p>
<p><b>4. Mauricio Reyes C.</b> Oncólogo Radioterapeuta Instituto Nacional del Cáncer</p>
<p><b>5. Nelson Wohlk</b> Endocrinólogo Instituto Neurocirugía-Hospital del Salvador</p>
<p><b>6. Renato Chiorinno</b> Anatómo Patólogo Instituto de Neurocirugía</p>

**7. Marcela Gallegos**

Anatomo Patóloga  
Sociedad de Anatomía Patológica  
Clínica Alemana

**8. Andrés Córdova Bernhardt**

Oncólogo Radioterapeuta  
Sociedad de Radioterapia oncológica  
Clínica Alemana

**9. María Lea Derio P.**

Enfermera  
Encargada PANDA y PINDA  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Ministerio de Salud

**10. María Dolores Tohá T.**

Médico Pediatra  
Revisión Evidencia  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Ministerio de Salud

**11. Miguel Araujo A.**

Revisión Evidencia, Edición documento final  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Ministerio de Salud

**12. Gloria Ramírez Donoso, MD**

Especialista Laboratorio Clínico  
M.Sc. International Health Management & Development U.  
Birmingham, UK  
Evidence Based Health Care Cert. U. Oxford  
Health Technology Assessment Cert. U. Birmingham

**13. Patricia Morgado A.**

Enfermera Matrona  
Coordinadora Grupo  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Ministerio de Salud

## 4.2 Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

## 4.3 Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una búsqueda de literatura secundaria (revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica en National Guidelines Clearinghouse<sup>2</sup>, National Institute for Health & Clinical Excellence<sup>3</sup>, Centre for Reviews and Dissemination U. York<sup>4</sup>, MEDLINE<sup>5</sup>, las bases de datos de la Cochrane Collaboration<sup>6</sup>; y el National Institute of Neurological Disorders (NINDS)<sup>7</sup>. Palabras clave: Brain Tumor; Primary Brain Neoplasm; Benign Brain Neoplasms. La búsqueda abarcó desde 2000 a la fecha.

## 4.4 Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones se formularon mediante reuniones de consenso no estructurado con los especialistas representantes de las sociedades científicas.

## 4.5 Validación de la guía

No se han realizado aplicaciones piloto ni revisiones externas de esta guía.

## 4.6 Vigencia y actualización de la guía

**Plazo estimado de vigencia:** 2 años desde la fecha de publicación.  
Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

---

<sup>2</sup> [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)

<sup>3</sup> <http://www.nice.org.uk/>

<sup>4</sup> <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

<sup>5</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

<sup>6</sup> <http://www.cochrane.org/>

<sup>7</sup> [http://www.ninds.nih.gov/find\\_people/groups/brain\\_tumor\\_prg/index.htm](http://www.ninds.nih.gov/find_people/groups/brain_tumor_prg/index.htm)

## ANEXO 1

### TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA

Dada la naturaleza circunscrita de estas lesiones y su ubicación cercana a estructuras críticas, son ideales para utilizar técnicas avanzadas de radioterapia (conformacional, intensidad modulada, radiocirugía, radioterapia estereotáxica fraccionada). Para esto se requiere una meticulosa planificación y administración del tratamiento radiante, tomando en cuenta la evolución favorable de estas patologías y los potenciales efectos secundarios.

La utilización de elementos de máscaras de contención o marco estereotáxico son mandatorias, así como la obtención de imágenes de TAC y RM de alta calidad para la planificación de la terapia. Las imágenes de TAC deben ser realizadas con los elementos de contención a utilizar (máscaras, marco estereotáxico etc.). Los cálculos de dosis deben ser realizados en planificadores que dispongan de cálculo en 3 dimensiones. Se deberá conformar los haces de radiación a cada campo mediante protecciones de cerrobend o colimadores multilámina.

#### A. CRANIOFARINGIOMA

Si se efectúa cirugía resectiva subtotal ó presenta recidiva tumoral, luego de la última operación el paciente deberá recibir Radioterapia externa (conformacional). La respuesta a la radioterapia es lenta y los síntomas pueden aumentar por el edema inducido (considerar corticoterapia).

Equipo de Radioterapia a utilizar: Equipos de Megavoltage Acelerador Lineal de electrones de alta energía

Paciente en decúbito dorsal con fijación de la cabeza mediante inmovilización adecuada (con máscara de aquaplast o marco estereotáxico).

Se realizará TAC de simulación (corte de 3 a 5 mm), y se realizará fusión de imágenes con la RNM inicial previo a la cirugía en el que se dibujarán los lóbulos oculares; nervios ópticos; quiasma óptico etc.) para optimizar la técnica usada y no sobrepasar las dosis máximas toleradas por estas estructuras.

#### **Radiocirugía**

Se podría efectuar en casos muy seleccionados, en que el residuo tumoral sea menor a 3 cm, y siempre que la lesión este al menos a 3 mm de distancia de estructuras críticas (quiasma óptico etc.)

En caso de recaída luego de Radioterapia externa conformacional se podrá evaluar posibilidad de Radiocirugía.

## **B. ADENOMA DE HIPÓFISIS**

Los siguientes pacientes deberán recibir tratamiento de Radioterapia complementaria :

### **Macroadenomas**

- Los que presenten recidiva o sean recurrentes.
- Los que muestren compromiso de los senos cavernosos (uno ó ambos).
- Los que producen erosión del clivus; los tumores que entran al seno esfenoidal; a senos paranasales, los que comprometen subaracnoides y leptomeninges.
- Los adenomas que presenten compromiso supraselar y quirúrgicamente no puedan ser abordados.
- Los adenomas que presenten remanentes post quirúrgicos y que tengan un  $Ki67 > 7\%$ .

### **Microadenomas**

En los Adenomas de hipófisis productores de Hormona de Crecimiento, que en el control hormonal del postoperatorio ésta persista alta y sin posibilidad de otra intervención.

En cualquiera de los casos antes mencionados de Adenoma de Hipófisis el paciente deberá recibir Radioterapia externa con fotones.

La Radioterapia externa se efectuará con equipos de Megavoltage Acelerador Lineal de electrones de alta energía.

Paciente en decúbito dorsal con fijación de la cabeza mediante inmovilización adecuada (con máscara de aquaplast o marco estereotáxico). La cabeza deberá ser flectada para desproyectar los ojos (30° aprox.)

Se realizará TAC de simulación, y se realizará fusión de imágenes con la RNM inicial previo a la cirugía en el que se dibujarán los volúmenes blanco (gross tumor volume GTV) y órganos críticos (globos oculares; nervios ópticos; quiasma óptico).

Se recomienda el uso de técnica conformacional (al menos 3 campos) o de arcoterapia. Se deberá considerar las dosis de tolerancia de los órganos a riesgo (lóbulo temporal, globos oculares; nervios ópticos; quiasma óptico etc.) para optimizar la técnica usada e idealmente no sobrepasar las dosis máximas toleradas por estas estructuras.

La dosis recomendada es de 45 a 50,4 y en fracciones de 1,8Gy que abarque el GTV y un margen de seguridad de 1 a 1,5 cm.

### **C. MENINGIOMAS**

El objetivo de la radioterapia en los meningiomas es detener el crecimiento de la lesión y estabilizar la función. En algunos casos se logra disminuir el tamaño de la lesión.

Los siguientes pacientes deberían recibir tratamiento de Radioterapia complementaria :

- Los que presentan tumor irsecable por la extensión del tumor y/o por la ubicación (base del cráneo, ángulo pontocerebeloso etc.)
- Los que presentan recurrencia tumoral y han debido ser intervenidos en más de una ocasión.
- Los que presentan histología atípica o maligna

La Radioterapia externa se efectuará con equipos de Megavoltage Acelerador Lineal de electrones de alta energía

Paciente en decúbito dorsal con fijación de la cabeza mediante inmovilización adecuada (con máscara de aquaplast o marco estereotáxico).

Se realizará TAC de simulación, y se realizará fusión de imágenes con la RNM inicial previo a la cirugía en el que se dibujarán los volúmenes blanco (gross tumor volume GTV) y órganos críticos (Globos oculares; nervios ópticos; quiasma óptico). El GTV corresponde al lecho operatorio, áreas hiperostósicas y zonas de extensión a tejido sano.

Se considerará un margen de seguridad alrededor del GTV de 3 a 5 mm, que deberá concentrar una dosis de 50 a 54 Gy en fracciones de 1,8 o 2 Gy en caso de meningiomas benignos. En lesiones con histología atípica, se deberá considerar un margen de 2 cm alrededor del GTV y la dosis administrar una dosis de 55 a 60 Gy en fracciones de 1,8 a 2 Gy.

Se recomienda el uso de técnica conformacional (al menos 3 campos). Se deberá considerar las dosis de tolerancia de los órganos a riesgo (globos oculares; nervios ópticos; quiasma óptico etc.) para optimizar la técnica usada e idealmente no sobrepasar las dosis máximas toleradas por estas estructuras.

**Radiocirugía**

Se podría efectuar en casos seleccionados, en que el volumen tumoral sea menor a 3 cm, y siempre que la lesión este al menos a 3 mm de distancia de estructuras críticas (quiasma óptico etc.)

## ANEXO 2

### Niveles de evidencia y grados de recomendación

**Tabla 1: Niveles de evidencia**

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos
4	Opinión de expertos

**Tabla 2: Grados de recomendación**

Grado	Descripción
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

## REFERENCIAS

1. Nacional Institute for Clinical Excellence (2004). Improving supportive and palliative care for adults with cancer. NICE cancer service guidance: Available from: [www.nice.org.uk/csgsp](http://www.nice.org.uk/csgsp)
2. Department of Health (2005) National Service Framework for long term conditions. London: Department of Health. Available from: [www.dh.gov.uk](http://www.dh.gov.uk)
3. Diaz, G. 2004, EL NEUROCIRUJANO ENFRENTADO AL MANEJO DE UN PACIENTE CON TUMOR CEREBRAL. ALGUNAS CONSIDERACIONES ÉTICAS Santiago.
4. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, & et al. 2000, "Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.", Neurology, vol. 54(10), pp. 1886-1893.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving Outcomes for People with Brain and Other CNS Tumours. National Collaborating Centre for Cancer. 1-185. 2006. London, NICE.
6. J.C. Tonn, M. Westphal, J.T. Rutka, S.A. Grossman Editors. Neuro-Oncology of CNS Tumors, ed. Springer, 499-506. 2006
7. NHS. Brain Tumours. Prodigy. 1-6. 2006.
8. NICE. Referral guidelines for suspected cancer. Quick reference guide. National Institute for Health and Clinical Excellence. [27]. 2005. London, National Institute for Health and Clinical Excellence.
9. SEHGAL, A. & BERGER, M. 2000, "Basic concepts of immunology and neuroimmunology", Neurosurg.Focus no. 9, pp. 1-6.
10. The National Collaborating Centre for Primary Care. REFERRAL GUIDELINES FOR SUSPECTED CANCER IN ADULTS AND CHILDREN. Royal College of General Practitioners. 2005. University of Leicester.
11. G. FULLER, JC GOODMAN. PRACTICAL REVIEW OF NEUROPATHOLOGY. 2001 LIPPINCOT WILLIAMS & WILKINS.
12. MARK GREENBERG. HANDBOOK OF NEUROSURGERY. FIFTH EDITION THIEME EDITION, 2001
13. LOSA M, MORTINI P, BARZAGHI R, FRANZIN A AND GIOVANELLI M. ENDOCRINE INACTIVE AND GONADOTROPH ADENOMAS: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT. JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY 54: 167-177.2001.

14. GITTOES NJL, BATES AS, TSE W, BULLIVAN B, SHEPPARD MC, CLAYTON RN, STEWART PM: RADIOTHERAPY FOR NON-FUNCTIONING PITUITARY TUMOURS. CLIN ENDOCRINOL (OXF) 48: 331–337, 1998
15. KATZNELSON L. THE 2003 ENDOCRINE SOCIETY ANNUAL MEETING “MEET THE PROFESOR- ACROMEGALY”. PAG 1-5.
16. GIUSTINA ET AL CRITERIA FOR CURE OF ACROMEGALY: A CONSENSUS STATEMENT. J CLIN ENDOCRINOL METAB 85: 526-529, 2000.
17. GILLAM MP, MOLITCH ME, LOMBARDI G, COLAO A. ADVANCES IN THE TREATMENT OF PROLACTINOMAS. ENDOCR REV. 2006 AUG;27(5):485-534.
18. Pablo Saborio, MD, Gary A. Tipton, James C.M. Chan. Diabetes Insipidus Pediatrics in Review Vol. 21 No. 4 April 2000.
19. Mohamad Maghnie. Diabetes insipidus. Horm Res 2003;59(suppl 1):42–54.
20. Burton D Rose, Daniel G Bichet. Treatment of central diabetes insipidus. Uptodate® 2007.
21. NIKI KARAVITAKI, SIMON CUDLIP, CHRISTOPHER B. T. ADAMS, AND JOHN A. H. WASS. CRANIOPHARYNGIOMAS. ENDOCRINE REVIEWS 27: 371–397, 2006
22. Sekhar L., Fessler R. Atlas of Neurosurgical Techniques. Thieme Medical Publishers, Inc., 2006