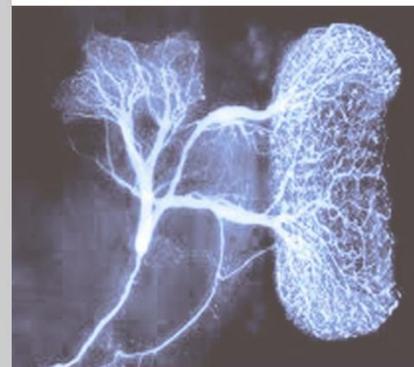




Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE
Tumores Primarios del
Sistema Nervioso Central
en personas de 15 años y más
Serie Guías Clínicas MINSAL, 2012



Ministerio de Salud. Guía Clínica Tumores primarios del Sistema Nervioso Central en personas de 15 años y más. Minsal, 2013.

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

ISBN:

1ª Edición 2007

2ª Edición y actualización: 2012

INDICE

FLUJOGRAMA.....	5
RECOMENDACIONES CLAVES	6
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 Descripción y Epidemiología del Problema de Salud.....	7
Tumores Benignos de Hipófisis.....	12
1.2. Alcance de la guía.....	22
1.3 Declaración de intención.....	22
2. OBJETIVOS	23
3. RECOMENDACIONES.....	24
3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica.....	24
Acromegalia	24
Enfermedad de Cushing.....	25
Prolactinoma	26
3.2. Tratamiento.....	27
3.3. Seguimiento y Rehabilitación.....	33
- Evaluación Endocrinológica Postoperatoria:.....	33
Adenoma Funcionante de Hipofisis	33
Macroadenomas no Funcionantes de la Hipofisis	35
Rehabilitación	37
4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	39
4.1 Evaluación del cumplimiento de la guía	39
5. DESARROLLO DE LA GUIA.....	40
5.1 Grupo de trabajo	40
5.2 Declaración de conflictos de interés.....	42
5.3 Revisión sistemática de la literatura.....	42
5.4 Formulación de las recomendaciones.....	43
5.5 Validación de la guía.....	43
5.6 Vigencia y actualización de la guía	43
ANEXO 1. Glosario de Términos y Abreviaturas.....	44
ANEXO 2. Tratamiento de Radioterapia	45
A. CRANIOFARINGIOMA.....	45
B. ADENOMA DE HIPÓFISIS.....	46

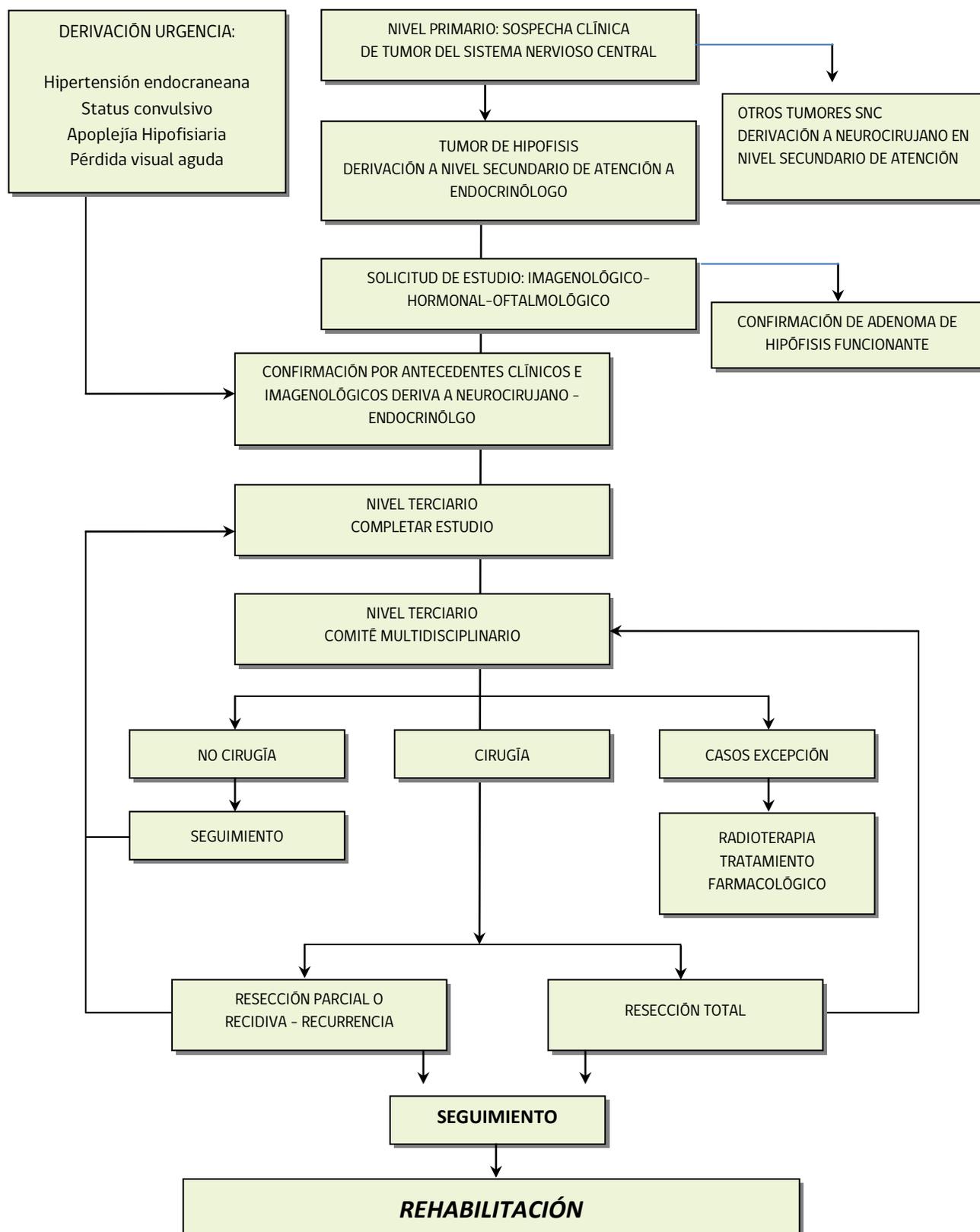
C. MENINGIOMAS.....47

ANEXO 3. AUJE. Tumores Primarios del Sistema Nervioso Central49

ANEXO 4. Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación.....50

REFERENCIAS.....51

FLUJOGRAMA



RECOMENDACIONES CLAVES

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 conductuales, parálisis de nervio craneal, déficit visual y realizar estudio de imágenes para confirmarlo o descartarlo. **(Recomendación C).**
2. Debe sospecharse también un tumor cerebral en cualquier paciente con síntomas y signos endocrinológicos, tales como diabetes insípida, amenorrea, galactorrea, ensanchamiento nasal, aumento de volumen de manos y pies, (acromegalia), aumento de peso con estrías violáceas (Cushing). **(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 **(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 **(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. **(Recomendación C).**
6. Todo paciente con diagnóstico sugerente de Tumor del SNC debe ser referido a especialista, neurocirujano y/o endocrinólogo según el caso **(Recomendación C).**
7. Todos los pacientes con tumores de hipófisis deben ser derivados a endocrinólogos para realizar estudio hormonal y decidir tratamiento. **(Recomendación C).**
8. En adenoma funcionante de hipófisis ante la persistencia de la actividad acromegálica está indicado el uso de análogos de somatostatina (octreotide LAR o lanreotide autogel). En caso de respuesta parcial a análogos se puede agregar Cabergolina. Frente a la persistencia de la acromegalia, la indicación es el uso de antagonista del receptor de GH (Pegvisomant), efectivo en más del 90% de los pacientes **(Recomendación A).**

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.

La CIE-10 los cataloga según la tabla que se muestra a continuación:

Diagnostico	Descripción CIE-10	Código
Hemangioblastoma	Tumor benigno del tejido conjuntivo y otros tejidos blandos, de sitio no especificado	D219
Meningioma	Tumor benigno de las meninges, parte no especificada	D329
Adenoma hipofisiario	Tumor benigno de la hipófisis	D352
Craniofaringioma	Tumor de comportamiento incierto o desconocido del conducto craneofaríngeo	D444

Para estas categorías CIE-10, al comparar el número de egresos para el año 2005 y 2010 en Chile según el Departamento de Información y Estadísticas de Salud DEIS, MINSAL hubo:

Diagnostico	Código	Año 2005	Año 2010 (*)
Hemangioblastoma	D219		53
Meningioma	D329	209(**)	90
Adenoma hipofisiario	D352	213(**)	246
Craniofaringioma	D444	56 (*)	66
TOTAL		478	455
Todas las edades (*)			
15 años y más (**)			

Esta información puede que no refleje la realidad del problema, pero parece ser que el número de casos es relativamente similar.

La validez de estos datos está limitada por la calidad de los registros que dependen de la información entregada por cada establecimiento al DEIS MINSAL. De acuerdo a ella para el año 2010 los egresos según Servicio de Salud se muestra a continuación

Numero de egresos por diagnósticos de Hemangioblastoma (D219), Meningioma (D329), Adenoma Hipofisiario (D219), Craniofaringioma (D444), 2010					
Servicio de Salud	D219	D329	D352	D444	Total
Total	53	90	246	66	455
Arica	2	1	1	1	5
Iquique	2	1	6		9
Antofagasta	3	1	1	2	7
Coquimbo		2	1	2	5
Valparaíso	1	13	20	4	38
Viña del Mar-Quillota	5	2	2		9
Metrop. Norte	2	2	41	8	53
Metrop. Occidente	1	2			3
Metrop. Central	1	3	15	1	20
Metrop. Oriente	7	21	96	43	167
Metrop. Sur	1	5	6	1	13
Metrop. Sur-Oriente	2	6	10		18
O'higgins		3	2	2	7
Maule	2	3	5		10
Ñuble	1	1	1		3
Concepción	2	11	16		29
Talcahuano	8				8
Biobío	3		2		5
Araucanía Norte	1		1		2
Araucanía Sur	5	4	5	1	15
Valdivia		5	13		18
Osorno			1		1
Reloncavi	1	4	1		6
Aisén				1	1
Magallanes	3				3

Considerando la población general basados en la proyección censal año 2002, las tasas de incidencia llegarían a:

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

Estas patologías no están consideradas como tumores malignos/cáncer por ello no puede obtenerse esta información desde los registros poblacionales de cáncer que según el Primer *Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile Quinquenio 2003-2007*, la incidencia y mortalidad por tumores del encéfalo y del sistema nervioso central, CIE 10, C70-C72 varía según sexos, edad y región geográfica.

Este Informe plantea estimaciones de la tasa bruta de incidencia TBI y tasa ajustada de incidencia TAI para el total de hombres y mujeres en los Registros de base Poblacional de la Región de Antofagasta, Provincia de Biobío y la Región de los Ríos, tal como se aprecia en la tabla inferior difieren según sexo y región geográfica.

Registro de Base Poblacional 2003-2007	sexo	TBI	TAI	OMS
Antofagasta	Hombre	1,6	1,8	1,7
	Mujer	1,9	2,0	1,9
Biobío	Hombre	4,0	4,1	3,9
	Mujer	3,6	3,4	3,3
Los Ríos	Hombre	4,3	4,6	4,6
	Mujer	3,6	3,4	3,6

El Primer Informe de Registros Poblacionales de Cáncer de Chile Quinquenio 2003-2007, también informa sobre **la incidencia estimada para el país**, según sexos, como se observa en la tabla siguiente.

Tabla N°23											
Incidencia estimada de cáncer según localizaciones en Hombres y Mujeres. Chile 2003-2007. (TAI por 100.000 Hbts.)											
Fuente: Elaborado por Unidad VENT y Estudios, Depto. Epidemiología, DIPLAS, MINSAL y RPC Tarragona (España).											
Hombres					Mujeres						
Localización del Cáncer	Nº casos/año	IC 95%		TBI	TAI	Localización del Cáncer	Nº casos/año	IC 95%		TBI	TAI
Próstata	4098,1	3919,2	4284,2	50,9	61,3	Mama	3791,1	3587,1	4017,4	46,2	43,2
Estómago	2388,4	2245,0	2520,9	29,7	34,1	Piel no melanoma	1874,3	1748,8	1993,6	22,8	19,2
Piel no melanoma	1577,1	1484,1	1681,0	19,6	25,4	Vesícula y vías biliares	1531,8	1417,8	1647,2	18,7	17,2
Tráquea bronquios pulmón	1373,3	1276,6	1467,2	17,1	19,7	Cuello uterino	1279,2	1167,6	1384,2	15,6	14,6
Colon	748,7	652,6	837,2	9,3	10,8	Estómago	1173,1	1072,4	1273,6	14,3	12,8
Testículos	641,2	527,2	664,8	8,0	7,8	Colon	877,6	782,8	968,2	10,7	9,6
Vesícula y vías biliares	599,4	519,0	649,2	7,5	8,7	Tráquea bronquios pulmón	815,4	732,0	899,6	9,9	9,1
Esófago	551,1	474,6	598,0	6,9	8,1	Ovario	553,1	473,6	619,0	6,7	6,4
Riñones	544,9	465,8	607,6	6,8	7,6	Linfoma no Hodgkin	522,4	375,6	555,4	6,4	5,9
Leucemia	489,3	420,0	569,0	6,1	6,5	Tiroides	483,7	424,8	546,0	5,9	5,3
Linfoma no Hodgkin	449,7	372,8	518,4	5,6	6,1	Páncreas	441,4	331,0	448,8	5,4	4,9
Recto y Ano	425,2	349,4	467,4	5,3	6,0	Leucemia	387,7	368,8	510,6	4,7	4,5
Páncreas	385,4	322,6	438,8	4,8	5,5	Cuerpo uterino	368,3	242,4	377,0	4,5	4,2
Hígado	368,7	285,0	400,0	4,6	5,2	Recto y Ano	366,4	284,6	384,0	4,5	4,1
Vejiga urinaria	340,8	297,0	381,8	4,2	5,1	Riñones	366,5	302,2	418,2	4,5	4,2
Encéfalo y sistema nervioso	328,7	241,0	369,4	4,1	4,3	Esófago	308,3	224,0	332,0	3,8	3,3
Cavidad oral y faringe	253,6	195,2	305,8	3,2	3,4	Hígado	302,3	184,0	287,6	3,7	3,4
Mieloma múltiple	235,8	186,2	289,6	2,9	3,3	Encéfalo y sistema nervioso	245,9	255,2	354,8	3,0	2,9
Melanoma de piel	220,4	168,0	277,2	2,7	3,0	Melanoma de piel	213,2	147,6	244,4	2,6	2,4
Laringe	149,1	111,2	179,6	1,9	2,1	Vejiga urinaria	205,0	155,4	246,8	2,5	2,2
Tiroides	139,1	103,2	179,6	1,7	2,0	Mieloma múltiple	203,4	170,0	236,2	2,5	2,3
Linfoma de Hodgkin	81,4	60,4	104,4	1,0	1,1	Cavidad oral y faringe	119,4	69,4	124,2	1,5	1,3
TODAS	17456,4	16902,8	17673,5	216,9	252,1	Linfoma de Hodgkin	63,4	45,4	83,2	0,8	0,7
TODAS excepto piel no mel.	15879,3	15344,0	16086,8	197,3	226,7	TODAS	17819,7	17123,0	17902,6	217,0	198,5
						TODAS excepto piel no mel.	15945,4	15252,0	16037,0	194,2	179,3

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

Clasificación¹

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

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 tumorⁱⁱⁱ. 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 recurrentes. 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.

1 Organización Mundial de la Salud (OMS): Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) (2007). WHO Classification of tumours of the central nervous system. IARC, Lyon.

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 pre quirúrgica 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.

Tumores Benignos de Hipófisis

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 Hipófisis

Son tumores benignos que se originan en la hipófisis anterior. Pueden producir alteraciones endocrinológicas, síntomas neurológicos o combinación de ambos.

Se clasifican de acuerdo al tamaño y la funcionalidad.

- **Tamaño:**
 - Microadenomas (10 mm o menos) o macroadenomas (> 10 mm).
- **Funcionalidad:**
 - No funcionantes (no secretan hormonas biológicamente activas)
 - Funcionantes (secretan hormonas que generan un cuadro clínico característico).

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

Funcionantes:

- prolactinoma (productor de prolactina),
- somatotropo (secretan hormona de crecimiento y generan el cuadro clínico de acromegalia),
- corticotropo (secretan ACTH y generan el cuadro clínico de Cushing).
- tirotropinoma (y en forma excepcional secretan TSH.).

Los "incidentalomas"^{2,3} son lesiones selares asintomáticas que se encuentran como hallazgo fortuito durante el estudio con imágenes, solicitados por otra causa.

La clasificación histológica los divide en Adenomas típicos y Adenomas atípicos^{4,5}.

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.

En la Tabla 1 y 1.1, siguientes se describe la presentación clínica más frecuente de este tipo de tumores.

Tabla 1: Hallazgos clínicos más frecuentes en adenomas hipofisarios.

Hallazgos	Porcentaje total		
	No funcionante	Acromegalia	Prolactinoma
Hipogonadismo	35	38	70
Cefalea	48	40	46
Galactorrea	19	9	49
Déficit visual	48	26	19
Crecimiento acral		86	
Cambios maxilofaciales		74	
Hiperhidrosis		48	
Artralgia		46	
Aumento de peso	13	18	13
Fatiga	20	26	17

J Clin Endocrinol Metab 85: 168-174; 2000

Tabla 1.1: Hallazgos clínicos más frecuentes en el Cushing

Hallazgos	Porcentaje
Aumento de peso	95
Plétora facial	90
Disminución de libido	90
Piel delgada	90
Caída de velocidad de crecimiento en	85

2 Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, *et al.* (2003). "Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma)". *Ann. Intern. Med.* **138** (5): 424-9.

3 Young WF (2007). "Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass". *N. Engl. J. Med.* **356** (6): 601-10

4 Niveiro M, Aranda FI, Peiró G: Patología de los adenomas hipofisarios. *Rev Esp Patol* 2003; 36: 357-72.

5F. Ignacio Aranda López, María Niveiro de Jaime, Gloria Peiró Cabrera, Cristina Alenda González, Antonio Picó Alfonso Adenoma hipofisario: estudio de la actividad proliferativa con Ki-67. *REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA*. Vol. 40, n.º 4, 2007

niños	
Alteraciones menstruales	70-80
Hipertensión	80
Hirsutismo	75
Depresión	70
Equimosis fácil	65
Intolerancia a la glucosa	60
Osteopenia o fractura	50

Lancet 2006; 367: 1605-17.

De los funcionantes, lo más frecuente es que sean productores de prolactina, llamados también **prolactinomas**⁶ (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.

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).

El tratamiento debe hacerse en un equipo multidisciplinario que incluya neurocirujano, endocrinólogo, oftalmólogo y radioterapeuta y **el seguimiento y control debe ser de por vida.**

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.

⁶ GILLAM MP, MOLITCH ME, LOMBARDI G, COLAO A. ADVANCES IN THE TREATMENT OF PROLACTINOMAS. ENDOCR REV. 2006 AUG;27(5):485-534.

Meningiomas^{7,8}

Es un tumor frecuente, que se origina a partir células aracnoidales del encéfalo y la médula. Es uno de los tumores cerebrales más frecuente en el adulto (30% de los tumores primarios). La mayor incidencia es en la tercera edad (7ª década), con mayor incidencia en las mujeres (2:1), siendo aún más marcada esta diferencia en el caso de los meningiomas espinales(10:1). Cerca de un 1,5% de los casos son en niños, y de estos un 25% se observan en el contexto de la Enfermedad de Von Recklinghausen.

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

La gran mayoría son lesiones de lento crecimiento, estando sus síntomas relacionados con la localización, dando síntomas irritativos y/o compresivos. Su resolución es generalmente quirúrgica, tienen una tasa de recidiva baja, siendo esta en relación al grado de resección y al tipo histológico.

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	
Meningotelial	Grado 1
Fibroso	Grado 1
Transicional	Grado 1
Psamomatoso	Grado 1
Angiomatoso	Grado 1
Microquístico	Grado 1
Secretor	Grado 1
Linfoplasmocitario	Grado 1
Metaplásico	Grado 1
Atípico	Grado 2
Cordoide	Grado 2

7 Rochart, P., Hjorth, H., Gjerris, F.: Long-term follow up of children with meningiomas in Denmark K: 1935-1984. JNeurosurg (Pediatrics 2) 2004; 100: 179-182.

8 Teixidor, P.; Guillén, A.; Cruz, O.; Costa, J.M.: Elmeningioma en edad pediátrica. Revisión de 10 casos. Neurocirugía 2008; 19: 434-439.

Células Claras	Grado 2
Anaplásico	Grado 3
Papilar	Grado 3
Rabdoide	Grado 3

Meningioma Benigno Tipo I OMS
Variante histológica diferente a células claras, cordoide, papilar o rabdoide
Ausencia de criterios de meningioma atípico o anaplásico

Meningioma atípico Tipo II OMS (cualquiera de los tres criterios)
Índice mitótico >4 mitosis/ 10 campos de alto aumento
Al menos tres de los siguientes 5 parámetros
Aumento de celularidad
Relación núcleo/citoplasma elevada
Núcleo prominente
Patrón ininterrumpido o en sábana
Foco de necrosis espontánea (no por embolización o radiación)
Invasión cerebral

Meningioma anaplásico (maligno) Tipo III OMS (cualquiera de los 2 criterios)
Índice mitótico >20 mitosis/ 10 campos de alto aumento
Anaplasia (histología tipo sarcoma, carcinoma o melanoma)

El estudio pre-quirúrgico de los Meningiomas va a depender de la ubicación y extensión de la lesión. Este incluye estudios de imágenes (TAC y RM con y sin contraste, la tomografía con ventana ósea), Neuro-oftalmológico en aquellos cercanos a los nervios ópticos, Estudio de VIII par y evaluación por Otorrinolaringólogo en aquellos casos de compromiso del peñasco, estudio vascular (Angiografía digital, angio TAC) cuando existe sospecha de compromiso vascular, estudios neuropsicológicos, EEG digital, etc.

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 recurrencia⁹

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 meningiomas que se ubican en relación a la Base del Cráneo, que son los menos frecuentes, donde la complejidad de la cirugía es mucho mayor.

La recurrencia luego de una resección completa es cercana 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 portadores de meningiomas requieren de cirugía, la decisión de operar comprende múltiples variables: edad, condición neurológica/fisiológica del paciente, ubicación del tumor, relación riesgos versus beneficio de la cirugía, etc.

En muchos casos en que se encuentran de hallazgo, sin tener síntomas atribuibles a la lesión, se recomienda seguimiento con imágenes y clínica.

El uso de Radioterapia¹⁰, 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.

Craniofaringioma¹¹

9 Simpson D. The recurrence of Intracranial Meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:22-39, 1957.

10 SALVADOR LLORENTE-GONZÁLEZ S1, ARBIZU-DURALDE A, PASTORA N: Radioterapia fraccionada estereotáctica en el meningioma del nervio óptico. *ARCH SOC ESP OFTALMOL* 2008; 83: 441-444

11 Roldán-Serrano M.A., Katati M.J., García-López C., Iñáñez-Velasco B., Sánchez-Corral C., Altuzarra-Corral A. et al . Recidiva a distancia de craneofaringioma intervenido: Caso clínico y revisión de la literatura. *Neurocirugía [revista en la Internet]*. 2011 Oct [citado 2012 Nov 29]; 22(5): 439-444. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-14732011000500006&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-14732011000500006>.

Definición y clasificación

El craneofaringioma es un tumor sólido o sólido quístico, proveniente de restos embrionarios de la bolsa de Rathke, desde la nasofaringe hasta el diencéfalo. La ubicación es generalmente supraselar (90-95%). La extensión hacia la silla turca es común (50-70%), pero la ubicación intraselar aislada es relativamente rara (5-10%).

Epidemiología:

Constituye el 1-3% de todos los tumores del cerebro y el 5-10% en niños y adolescente, siendo el tumor selar más frecuente en este grupo etario. Su frecuencia es similar en hombres y mujeres. Hay una distribución etaria bimodal, con un aumento en niños 5-14 años y un segundo aumento en adultos de 50-75 años.

Patología

Aunque histológicamente son benignos, estos tumores frecuentemente acortan la vida y deberían ser considerados como malignidades de bajo grado. Hay dos variedades histológicas, ambas corresponden a lesiones tipo I de la OMS: la forma Adamantinomatosa y la forma papilar, aunque formas transitorias o mixtas también se han descrito. La forma adamantinomatosa puede presentarse a cualquier edad, pero predomina en niños y adolescentes.

Microscópicamente, el tumor se asemeja a los órganos dentales ameloblástico y a los adamantinomas (tumor óseo raro, con diferenciación ameloblástica), de ahí su nombre. Además, hay cantidades diversa de epitelio escamoso. Las calcificaciones son frecuentes. Porciones del tumor degeneran y los detritus queratinosos producen una intensa inflamación y reacción a cuerpo extraño. La variedad papilar es casi exclusiva del adulto y contiene solo epitelio escamoso sin componente adamantinomatoso. Otros hallazgos que lo diferencian de la forma adamantinomatosa, son la presencia de células calciformes y la ausencia de calcificaciones.

Los craneofaringiomas varían en tamaño, desde masas sólidas pequeñas bien circunscritas hasta quistes gigantes que invaden la silla turca y desplazan las estructuras cerebrales vecinas tales como el Hipotálamo, vía óptica y polígono de Willis. La mayoría de los craneofaringiomas consisten de uno o más quistes que están llenos de un líquido turbio que contiene cristales de colesterol. Los quistes y las calcificaciones ocurren en la mayoría de las lesiones (80-90%), particularmente en niños.

Los pacientes con craneofaringiomas comúnmente se presentan con hipopituitarismo, 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), 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. El 40% 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 más frecuentemente que los adenomas hipofisarios, a veces causando hidrocefalia con los correspondientes síntomas y signos, siendo más frecuente su aparición en niños.

Preoperatoriamente, el diagnóstico de craneofaringioma es generalmente sugerido por un TC o RM. Las calcificaciones en la región paraselar se ven en el 60-80% de los pacientes y la presencia de uno o más quistes se ve en el 75%. Así, una lesión paraselar calcificada quística será muy probablemente un craneofaringioma. La TC es el examen de elección para evaluar las calcificaciones, y estas pueden ser vistas aún en las radiografías simples de cráneo. Las lesiones quísticas tienen señal de intensidad variable en la RM, dependiendo del contenido proteico. Los quistes con baja concentración proteica son relativamente hipointensos en T1 mientras que los con alto contenido proteico serán hiperintensos en T1. El componente sólido tiene densidad variable en el TC pero es generalmente hipodenso a isodenso con respecto al parénquima y son generalmente hipo o isointenso en T1 e hiperintenso en T2. El realce de las paredes del quiste y del componente sólido se puede ver con el medio de contraste de TC y RM.

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.

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.

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.

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 bolsa 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 es tardío 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 lesiones¹², la elección dependerá principalmente de la experiencia del cirujano y la ubicación del Craneofaringioma. 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^{13,14}

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 una lesión quística de cerebelo o médula espinal con un nódulo sólido tumoral.

¹² Harsh G R, L D Recht, KJ Marcus, et al. Uptodate

¹³ Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al.: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114 (2): 97-109, 2007. [PUBMED Abstract]

¹⁴ Garbizu J. M., Mateo-Sierra O., Pérez-Calvo J. M., Iza B., Ruiz-Juretschke F. Tumores craneales radioinducidos: serie clínica y revisión de la literatura. *Neurocirugía* [revista en la Internet]. 2008 Ago [citado 2012 Nov 29] ; 19(4): 332-337. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-14732008000400003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-14732008000400003>.

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.¹⁵

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.¹⁶

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.

¹⁵ Glasker, S., J. Li, et al. (2006). "Hemangioblastomas share protein expression with embryonal hemangioblast progenitor cell." *Cancer Res* 66(8): 4167-72.

¹⁶ Wang, Y., Y. Wang, et al. (2006). "Intraoperative sonographically guided resection of hemangioblastoma in the cerebellum." *J Clin Ultrasound* 34(5): 247-9

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 más 15 años con Meningioma, Adenoma de Hipófisis, Craniofaringioma o Hemangioblastoma, tanto del compartimiento craneal como espinal.

b. Usuarios a los que está dirigida la guía

Médicos Generales, de Urgencia, Internistas, Neurólogos, Neurocirujanos, Oncólogos, Radioterapeutas, Endocrinólogos, Ginecólogos, Oftalmólogos, Otorrinolaringólogos y otros.

Equipo multidisciplinario que participan en la atención integral de los pacientes.

Directivos.

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 objetivo contribuir a:

- Mejorar la sospecha clínica en todos los niveles de atención, entregando información sobre la población en la cual realizar tamizaje.
- Orientar para mejorar la derivación de los pacientes que son atendidos por sospecha de tumores del SNC.
- 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.
- Estandarizar el manejo integral de los tumores incluidos en esta GPC en sus aspectos diagnósticos y terapéuticos.

3. RECOMENDACIONES

3.1 Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica

¿Cuándo se sospecha un tumor de SNC?

- A. 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, hipogonadismo
 - 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

¿Cuándo derivar un tumor de SNC?

- B. Frente a la presencia de compromiso visual (defecto campimétrico, ambliopía) y síntomas de hipopituitarismo (en particular síntomas de hipogonadismo), se debe sospechar un macroadenoma de hipófisis.
Ante esta sintomatología, derivar.

Acromegalia¹⁷

¿Cuándo realizar tamizaje?

¹⁷ American Association of Clinical Endocrinologist Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of Acromegaly-2011 update; AACE Acromegaly Guidelines, Endocr Pract 2011; 17 (Suppl 4).

En presencia de dos o más de los siguientes hallazgos: diabetes de reciente diagnóstico, poliartralgias difusas, hipertensión de difícil manejo, insuficiencia cardiaca con hipertrofia biventricular o disfunción sistólica, túnel carpiano, apnea del sueño, diaforesis de mal olor, pólipos colonicos o malocclusion mandibular. Los síntomas más específicos son el crecimiento acral y maxilofacial. (Nivel de evidencia 1. Recomendación A).

Test de screening: IGF-1 normalizados por edad y género (Grado B). Si los valores están elevados, derivar a un endocrinólogo con un test de tolerancia a la glucosa oral para GH. Considerar sospecha de acromegalia cuando ninguno de los puntos de la curva baje de 1 ng/ml. (Nivel de evidencia 2. Recomendación B).

Enfermedad de Cushing¹⁸

¿Cuándo realizar tamizaje?

Excluir siempre el uso de corticoides exógenos administrados por cualquier vía (tópico, transrectal, orales, inhalatorios).

La Tabla siguiente resume los hallazgos más frecuentes del Síndrome de Cushing y las patologías que pueden simular un Cushing.

¹⁸ The diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline; J Clin Endocrinol Metab 93: 1526, 2008)

Síntomas y signos del Síndrome de Cushing y patologías que comparten su clínica		
Síntomas	Signos	Patologías que comparten sintomatología
Hallazgos más específicos		
	Equimosis frecuente Facies pletórica Debilidad muscular proximal Estrías rojas mayores de 1 cm En niños, caída de velocidad de crecimiento asociado a aumento de peso	
Síntomas frecuentes en la población general y que discriminan menos		
Depresión Fatiga Aumento de peso Disminución de la libido Alteraciones menstruales	Tungo Obesidad Relleno supraclavicular Piel delgada Edema periférico Acné e hirsutismo En niños talla baja, virilización o pubertad retrasada.	HTA Osteoporosis vertebral Síndrome de ovario poliquístico Diabetes 2 Hipokalemia Infecciones inusuales (micóticas)

Se recomienda realizar tamizaje a pacientes con patologías inusuales para la edad (HTA u osteoporosis en paciente joven). Pacientes con síntomas múltiples y progresivos de la Tabla 1 ó niños con caída de la curva de crecimiento y aumento de peso.

Test de screening: existen tres alternativas disponibles.

- Cortisol libre urinario con creatinuria de 24 horas.
- Test de supresión con 1 mg de dexametasona: medición de cortisol plasmático a las 9:00 am habiendo tomado 1 mg de dexametasona a las 23:00 horas la noche anterior. Se considera alterado un valor > 1.8 ug/dl.
- Cortisol salival nocturno: consiste en recolectar en un salivette dos muestras de saliva a las 23 horas en días sucesivos. En el síndrome de Cushing, el ciclo de cortisol está abolido y los valores de cortisol salival se elevan.

Frente a valores alterados de cualquiera de estos test, derivar a endocrinólogo.

Prolactinoma

¿Cuándo realizar tamizaje?

En mujeres con oligomenorrea, amenorrea y/o galactorrea, infertilidad. Hombres con disfunción eréctil, hipogonadismo, infertilidad u osteoporosis. Frente a esta sintomatología, estos pacientes deben ser evaluados en atención primaria para descartar hipotiroidismo primario (TSH y T4 libre), uso de fármacos (neurolépticos y otros) y Enfermedad renal crónica. En el caso de persistir la prolactina elevada en ausencia de las otras condiciones, derivar a endocrinólogo.

3.2. Tratamiento

Todos los pacientes deben mantenerse en control y seguimiento de por vida ya que todos los tumores pueden presentar recidiva.

Con la excepción del prolactinoma, el tratamiento es quirúrgico. El objetivo es la resección completa del tumor, sin producir daño neurológico ni hormonal (en el caso de los adenomas hipofisarios). El centro debe contar con un equipo quirúrgico cuyo neurocirujano concentre preferencialmente esta patología y un equipo multidisciplinario permanente que incluya: neurocirujano, endocrinólogo, neurooftalmólogo, otorrinolaringólogo, neuroradiólogo intervencionista y Unidad de Cuidados Intensivos. En el caso de los tumores hipofisarios funcionantes quirúrgicos, esta patología debería concentrarse en pocos centros a nivel nacional, para optimizar los resultados.

¿Cuál es el tratamiento de la acromegalia?

Se recomienda la cirugía como tratamiento primario en pacientes con microadenomas o macroadenomas con posibilidad de resección completa y sin efectos de masa (Nivel de evidencia 2. Recomendación B).

En los pacientes en los cuales no se logre la curación bioquímica, se utilizan los análogos de somatostatina como tratamiento complementario, con una tasa de normalización de IGF-1 de hasta 55%. Existen dos análogos de somatostatina disponibles: octreotide LAR y lanreotide autogel, siendo ambos igualmente eficaces (Nivel de evidencia 2. Recomendación B)

En aquellos macroadenomas sin efecto de masa e invasores, se sugiere el uso de tratamiento primario con análogos de somatostatina ya que la cirugía no es potencialmente curativa. En el caso de no existir normalización de IGF-1, se puede plantear una reducción tumoral quirúrgica para aumentar la posibilidad de respuesta a los análogos.

Si a pesar de estas medidas persiste la acromegalia activa, se puede intentar uso de cabergolina con dosis de hasta 3 mg semanal. Frente a la persistencia de la acromegalia, la

indicación es el uso de antagonista del receptor de GH (Pegvisomant), efectivo en más del 90% de los pacientes (Nivel de evidencia 1. Recomendación A).

Finalmente, la radioterapia¹⁹ está indicada en pacientes en los cuales todas las medidas anteriores han sido ineficaces, advirtiendo al paciente que la normalización de IGF-1 puede tardar años (Nivel de evidencia 3. Recomendación C) y que uno de los efectos adversos es el hipopituitarismo (Nivel de evidencia 2. Recomendación B).

¿Cuál es el tratamiento de los adenomas no funcionantes?

El tratamiento primario es quirúrgico, por vía transesfenoidal.

En centros de referencia, la recurrencia o crecimiento de remanente tumoral ocurre en el 16% de los casos a 10 años²⁰

Sin embargo, se estima que solo un 3% requeriría nueva cirugía a 3 años. No existen publicaciones en Chile al respecto.

Se recomienda reservar la radioterapia²¹ solo a pacientes con recidiva tumoral o recurrencia que hayan sido resistentes a una segunda cirugía y considerar esta opción en el caso de tumores invasores de seno cavernoso.

¿Cuál es el tratamiento de la enfermedad de Cushing?

El tratamiento es quirúrgico, con resección del tumor causante del Síndrome de Cushing. La medición de ACTH permitirá clasificar al paciente en Cushing ACTH dependiente (tumor de hipófisis o ectópico) o independiente (causa adrenal)

Los pacientes deben ser derivados a un centro de referencia multidisciplinario dado lo complejo del diagnóstico diferencial entre las distintas etiologías de este síndrome. Dentro de las alternativas está la resección transesfenoidal cuando se demuestra un Cushing hipofisiario y la resección del tumor neuroendocrino en los tumores ectópicos.

En presencia de un Cushing ACTH dependiente sin tumor visible, debe efectuarse un cateterismo de senos petrosos para aclarar el origen del tumor. Esto solo puede ser realizado en centros que cuenten con experiencia en esta técnica. Lo más importante para el pronóstico de los pacientes es ser derivado a un centro con experiencia en el manejo de esta patología.

¹⁹ MAGALLÓN DE SEBASTIÁN, R: Radioterapia en el tratamiento de la acromegalia: técnicas, indicaciones, resultados y complicaciones. *Endocrinol Nutr.* 2005;52(Supl 3):35-41. - vol.52 núm Supl.3

²⁰ Laws ER, Jane JA Jr. Pituitary tumors—long-term outcomes and expectations. *Clinical Neurosurgery.* 2001;48:306-19).

²¹ 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

En el caso de persistencia de enfermedad, las alternativas terapéuticas son la adrenalectomía bilateral, tratamiento médico (ketoconazol) o radioterapia lo cual debe ser evaluado caso a caso. Los pacientes requieren un seguimiento y control anual de por vida dada la alta tasa de recurrencia de enfermedad y de crecimiento tumoral en el caso de suprarrenalectomía²².

¿Cuál es el tratamiento más adecuado para los prolactinomas?

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

El tratamiento de elección es farmacológico, para lo cual se usan agonistas dopaminérgicos derivados del ergot, prefiriéndose en general, la cabergolina por sobre la bromocriptina.^{23, 24}

La bromocriptina se usa en forma oral con dosis terapéutica de 2.5- 15 mg/d (máximo 20 mg/d) pero la mayoría de los pacientes reciben 7.5 mg o menos. Los efectos adversos incluyen mala tolerancia digestiva, náuseas, vómitos, mareos e hipotensión ortostática dado la rápida absorción intestinal. Tiene además, una vida media corta, por lo que se debe administrar 2 a 3 veces al día. Logra disminución de prolactina en 80-90% de microprolactinomas y 70% en macroprolactinomas y reduce el tamaño tumoral en un 50%.

La cabergolina se usa en forma oral, dos veces por semana, dosis usual de 0.5-2 mg/semanal, con buena tolerancia y logra disminución de prolactina y de la masa tumoral en más del 90%. Con la dosis antes mencionada no existe riesgo de fibrosis valvular cardíaca. Dosis de 3 mg o más, requerirán ecocardiografía

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 existe galactorrea abundante o 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.

22 James W. Findling and Hershel Raff *Journal of Clin Endocrinol and Metab* 91: 3746, 2006) Findling Cushing's Syndrome: Important Issues in Diagnosis and Management.

23 Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 May;7(5):267-78.

24 Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273-88.

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 que la bromocriptina. Se debe comenzar con dosis pequeña (0.25 mg semanal) para evitar una disminución brusca del tumor ya que esto puede condicionar una emergencia que es la hemorragia intratumoral la cual requiere intervención quirúrgica inmediata. La dosis debe incrementarse de acuerdo a la condición individual de cada paciente. El concepto general es que la droga se deberá mantener por tiempo indefinido, controlando los pacientes con Resonancia Magnética de Silla Turca, campo visual y con niveles de prolactina sérica para dosificar niveles de cabergolina. Si se logra normalización de prolactina y desaparición del tumor (en general no antes de 2 años), asumiendo que el paciente está con la mínima dosis, este se puede discontinuar, controlando prolactina cada 3 meses por un año y luego anualmente. Si la prolactina durante este período aumenta, solicitar RM de silla turca y reiniciar el tratamiento. 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%. Asegurarse tener una Resonancia magnética que muestre que el tumor haya disminuido en caso que una paciente desea embarazarse. Se debe suspender el agonista dopaminérgico tan pronto sepa la paciente que está embarazada y seguirla estrechamente con campo visual mensual los primeros meses. Si la embarazada refiere cefalea severa o compromiso visual, se deberá realizar campo visual formal, seguido de resonancia sin gadolinio. En caso de verificar crecimiento tumoral reinstituir la bromocriptina.

La cirugía especialmente en los macroprolactinomas, rara vez es curativa y está 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 usando dosis máxima de 7 mg semanal de cabergolina o disminución de menos de 50% del tumor cuando se ha usado cabergolina), intolerancia a los agonistas dopaminérgicos, apoplejía hipofisaria, rinorrea por erosión del piso selar por parte del tumor o crecimiento con amenaza visual severa y signos de hemorragia durante el embarazo (segundo trimestre).

¿Qué hacer en caso de emergencia?

Casos de emergencia: apoplejía hipofisaria, 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.

¿Cuándo sospechar un tumor de SNC por síntomas neurológicos?

Sospecha de tumor de SNC por síntomas neurológicos

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

En casos que debutan con crisis convulsivas, cefalea, o déficit neurológico, solicitar (TC o RM) de cerebro completo.

Derivar estos pacientes a endocrinólogo o 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 con biopsia diferida, que requerirá técnicas de histoquímica y/o inmunohistoquímica, de acuerdo a la necesidad en cada tumor.

1. Adenoma de Hipófisis: se requiere una preparación con tinción de hematoxilina- eosina y técnicas inmunohistoquímicas con anticuerpos para prolactina (PRL), GH, ACTH, TSH, LH-FSH. En casos específicos se requiere determinación de Ki67 y P53.
2. Meningioma: se requiere una preparación con tinción de hematoxilina-eosina y técnica histoquímica de Van Gieson. En ocasiones se requieren técnicas inmunohistoquímicas (EMA, CEA, Ki67), para precisar tipo histológico y/o grado histológico.
3. Craniofaringioma: se requiere una preparación con tinción de hematoxilina-eosina. En algunos casos se requiere descalcificación previa.
4. Hemangioblastoma: se requiere preparación con tinción de hematoxilina- eosina y ocasionalmente técnicas inmunohistoquímicas (NSE, CD56, inhibina, CD10).

¿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. (Nivel de evidencia 4. Recomendación D)

Ninguno de estos tumores se beneficia de una biopsia previa, en condiciones estereostáticas o no. Por ser lesiones extra axiales, en relación a estructuras vasculares, la biopsia estereostáticas puede ser de un riesgo mayor.

Es importante establecer la mejor estrategia dependiendo de las características del paciente, de la lesión y del lugar dónde se va a tratar. En el caso de pacientes añosos, con comorbilidades importantes, oligosintomáticos o con lesiones de hallazgo, el seguimiento es una alternativa válida.

En aquellos casos con indicación quirúrgica, el objetivo primario de la cirugía es lograr la resección completa de la lesión, con un riesgo razonable de deterioro de las funciones neurológicas o endocrinas. Es importante que se evalúe caso a caso la estrategia a seguir en el seno de un comité multidisciplinario en que se programe un plan a largo plazo y se considere tratamientos adyuvantes en el caso necesario, siguiendo protocolos de tratamiento y seguimiento.

En el caso de lesiones complejas de la base del cráneo, se deberá concentrar esta patología en centros con equipos multidisciplinarios que incluyan la presencia de acceso expedito a una unidad de intensivo, especialistas complementarios (neurorradiólogo intervencionista, orbitólogo, neuro-otorrinolaringólogo, cirujano vascular, cirujano de cabeza y cuello, cirujano plástico, fonoaudiólogo, neurofisiólogo/monitoreo intraoperatorio, neuro-rehabilitación)

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

Los Craniofaringiomas²⁵, 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.

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

²⁵ NIKI KARAVITAKI, SIMON CUDLIP, CHRISTOPHER B. T. ADAMS, AND JOHN A. H. WASS. CRANIOPHARYNGIOMAS. ENDOCRINE REVIEWS 27:371-397, 2006

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

Ver anexo 2.

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
- Ácido valproico
- Levetiracetam.

3.3. 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

- Evaluación Endocrinológica Postoperatoria:

Adenoma Funcionante de Hipófisis

En caso de macroadenoma con hipopituitarismo preoperatorio, los pacientes recibirán terapia de sustitución hormonal con cortisol AM y PM y levotiroxina ug/día.

En caso de macroadenomas con preservación preoperatoria de ejes corticotropos y tirotropos, no sustituir.

En el caso de la Acromegalia (Gigantismo) medir GH a las 48- 72 h post op.

A las 6-8 semanas evaluación por endocrinólogo: IGF-I basal y TTGO para GH.

Criterio de Curación:

Se recomiendan para efecto de esta guía los siguientes criterios de curación: nadir de GH < 0.4 ng/ml y normalización de IGF-I a valor según edad.

Evaluación resto ejes: cortisol basal sin usar cortisol el día previo a la toma de muestra. Si el cortisol es < 15 µ g/dl realizar test de ACTH midiendo cortisol 0 y 60 minutos después de una inyección iv de ACTH sintético (250 ug IM), T4 libre, prolactina, FSH/estradiol (mujeres) o testosterona/ LH (hombres). Debe solicitarse además: RM selar, evaluación neurooftalmológica. En caso de persistencia de la actividad acromegálica está indicado el uso de análogos de somatostatina (octreotide LAR o lanreotide autogel). En caso de respuesta parcial a análogos se puede agregar Cabergolina. Frente a la persistencia de la acromegalia, la indicación es el uso de antagonista del receptor de GH (Pegvisomant), efectivo en más del 90% de los pacientes (**Recomendación A**).

En caso de persistencia de enfermedad, planificación de Radioterapia o reintervención según RM selar a los 3 a 6 meses.

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 50 mg cada 8 horas y disminuirlas en 50% cada día hasta poder dar hidrocortisona oral 15-5 mg hasta conocer el resultado.

En ausencia de síntomas de Insuficiencia Suprarrenal, medición de cortisol plasmático a las 24 horas y evaluar con resultados:

Si cortisol pl. < 10 µ g/dl, mantener sustitución con hidrocortisona 10 mg

Si cortisol ≥ 10 µ g/ dl, no indicar cortisol.

Citar a control con neuroendocrino a las 6-8 semanas: si la paciente tenía cortisol post op ≥ 10 µ g/ dl realizar test de Nugent (1 mg dexametasona), (T4 libre, TSH, FSH/ Estradiol o LH/ testosterona, IGF-I y prolactina).

Si la paciente tenía cortisol post op < 10 µ g/ dl citar con test de synacthen.

Criterios de Curación

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

De no cumplir estos criterios, considerar uso de ketoconazol o RT o suprarrenalectomía bilateral.

Macroadenomas no Funcionantes de la Hipofisis

Dada la dificultad de aplicar protocolos de administración selectiva de glucocorticoides en el perioperatorio, se sugiere dejar hidrocortisona perioperatoria 50 mg cada 8 horas iv el primer día para luego disminuir 50% la dosis anterior o con cortisol 10 mg y 5 mg (8 - 16 h) en todos aquellos pacientes con macroadenomas y en aquellos que presentaban compromiso del eje corticotropo pre operatorio.

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 post ACTH sintética (sin dosis de cortisol el día previo), T4 libre, prolactina, IGFI, LH/ testosterona en varones y FSH en mujeres post menopáusica y FSH/estradiol en premenopáusicas.

Estado hormonal a las 6-8 semanas post operados, evaluación del hipopituitarismo secundario:

Déficit 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 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 a la un test para evaluar la reserva de ACTH, la dosis de remplazo es de 10 mg antes de las 8:00 AM.y 5 mg a las 16 horas.

Déficit 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 µg/k aproximadamente), en ayunas. **Nunca** se debe administrar levotiroxina si no se está seguro de la existencia de una reserva adrenal adecuada ya que se puede desencadenar una crisis adrenal. 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 sola no es útil, aconsejando al paciente que para el control de laboratorio, no debe ingerir la levotiroxina previo al examen con T4 libre.

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.

Déficit de Gonadotropinas:

Si la mujer mantiene ciclos espontáneos se asume eugonadismo. En los varones debe medirse Testosterona total y LH. Si los valores son $< 3 \text{ ng/ml}$ ($< 300 \text{ ng/dl}$) se deberá sustituir con testosterona gel o IM mensual o trimestral según preparado a elegir. Adultos > 50 años deberán contar con evaluación urológica. Medir hematocrito en cada control; si éste es $> 50 \%$ disminuir o espaciar dosis.

Déficit 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 Insípida Central²⁶:

La DI postquirúrgica, se caracteriza por un comienzo abrupto de poliuria y sed, usualmente dentro de las primeras 24h después de la cirugía, aunque también puede ser tardía. El diagnóstico se realiza si diuresis en 6 h es $> 1\text{L}$ y $\text{Na} > 145 \text{ mEq/L}$ o diuresis 24 h $> 4\text{L}$ y $\text{Na} > 145 \text{ mEq/L}$. Los pacientes que desarrollan DI más allá de las 24- 48h tienen mayor riesgo de desarrollar DI permanente.

Tratamiento de la Diabetes Insípida Post Cirugía:

El objetivo es normalizar la diuresis y Na plasmático

El tratamiento varía según la presentación de la desmopresinas: DDAVP iv. $4\mu\text{g}$ o DDAVP oral 0.2 mg o DDAVP spray un puff bucal. mEq/L , Se debe controlar Na a las 6 H y ajustar tratamiento según resultados. En el 5% de los casos, la Diabetes Insípida puede ser persistente. En el caso de haberse presentado perioperatoriamente, el control de las 6 a 8 semanas debe incluir Na pl y medición de diuresis de 24H. En el caso de Diabetes Insípida adípica, asegurar ingesta agua libre, diaria mínima de 1500 ml.

Tratamiento de la Diabetes Insípida Crónica²⁷:

²⁶ Burton D Rose, Daniel G Bichet. Treatment of central diabetes insipidus. Uptodate® 2007.

²⁷ Mohamad Maghnie. Diabetes insipidus. Horm Res 2003;59(suppl 1):42-54.

El objetivo inicial de la terapia es reducir la nicturia, 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 más 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 adípica, 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.

Rehabilitación

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. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

4.1 Evaluación del cumplimiento de la guía

Se recomienda evaluar la adherencia a las recomendaciones de la presente guía y los desenlaces de los pacientes mediante alguno(s) de los indicadores siguientes:

Indicadores de proceso

Tasa de infección post operatoria.

$$\frac{\text{Nº de pacientes operados Tu. 1ºSNC infectados}}{\text{Nº total de pacientes operados por Tu. 1ºSNC, período de tiempo x}} \times 100$$

FOD: Comité IIH.

Letalidad operatoria y post operatoria.

$$\frac{\text{Nº de pacientes operados Tu. 1ºSNC fallecidos durante la intervención quirúrgica y durante el post operatorio}}{\text{Nº total de pacientes operados por Tu. 1ºSNC, en período de tiempo x}} \times 100$$

FOD: REM, INE.

Indicadores de resultados

Sobrevida global y por estadios a 2 y 5 años.

FOD: Base de datos Registros Hosp. de Tumores

5. DESARROLLO DE LA GUÍA

5.1 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.

Grupo de Trabajo 2012

Nelson Wohlk	Endocrinólogo Coordinador Clínico del Grupo Instituto Neurocirugía-Hospital del Salvador
David Rojas	Neurocirujano Instituto Neurocirugía
César del Castillo	Oncólogo Médico Hospital San Borja Arriarán
Ariel Fariña	Oncólogo Radioterapeuta Instituto Nacional del Cáncer
Ana María Ciudad	Oncólogo Radioterapeuta Jefe Radioterapia oncológico. Instituto Nacional del Cáncer Coordinadora Macrored Radioterapia
Carmen Carrasco	Endocrinóloga Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile
Claudia Tissera	Anátomo Patólogo Instituto de Neurocirugía
Alejandra Barahona	QF. Coordinadora Farmacia oncológica del adulto H. del Salvador
María Elena Varela	Redes asistenciales alta complejidad. Div. Gestión de Redes Asistenciales Subsecretaría de Redes Asistenciales
Patricia Fuentes - Jessica Villena	Redes asistenciales alta complejidad. Div. Gestión de Redes Asistenciales Subsecretaría de Redes Asistenciales
Patricia Kraemer	Documentalista Secretaría Técnica Auge División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría Salud Pública Ministerio de Salud
María Lea Derio	Enfermera Especialista en Oncología Adulto, Coordinadora Grupo Encargada Cáncer del Niño y del Adulto.

	División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría Salud Pública Ministerio de Salud
María Dolores Tohá	Médico Neonatólogo Encargada Secretaría Técnica Auge División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría Salud Pública Ministerio de Salud

Grupo de Trabajo 2007

Antonio Orellana	Médico Neurocirujano Representante Sociedad de Neurocirugía Hospital van Buren de Valparaíso
Felipe Valdivia	Médico Neurocirujano Instituto de Neurocirugía - Clínica Alemana de Santiago
César del Castillo	Oncólogo Médico Hospital San Borja Arriarán
Mauricio Reyes	Oncólogo Radioterapeuta Instituto Nacional del Cáncer
Nelson Wohllk	Endocrinólogo Instituto Neurocirugía-Hospital del Salvador
Carmen Carrasco	Endocrinóloga Pontificia Universidad Católica de Chile
Renato Chiorinno	Anatómo Patólogo Instituto de Neurocirugía
Marcela Gallegos	Anatómo Patóloga Sociedad de Anatomía Patológica Clínica Alemana
Andrés Córdova	Oncólogo Radioterapeuta Sociedad de Radioterapia oncológica Clínica Alemana
María Lea Derio	Enfermera Encargada PANDA y PINDA División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
María Dolores Tohá	Médico Neonatólogo Revisión Evidencia División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Miguel Araujo A.	Revisión Evidencia, Edición documento final División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
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
Patricia Morgado	Enfermera Matrona Coordinadora Grupo División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud

Diseño y diagramación de la Guía

Lilian Madariaga S.

Secretaría Técnica GES

División de Prevención y Control de Enfermedades

Subsecretaría de Salud Pública

Ministerio de Salud

5.2 Declaración de conflictos de interés

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

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

5.3 Revisión sistemática de la literatura

La mayor parte de la bibliografía fue aportada por los miembros del panel de expertos y profesionales del Ministerio de Salud.

- Se realizó una búsqueda de literatura secundaria (revisiones sistemáticas y guías Health & Clinical Excellence³, Centre for Reviews and Dissemination U. York⁴, Institute of Neurological Disorders (NINDS)⁷.
- Palabras clave: Brain Tumor; Primary Brain Neoplasm; Benign Brain Neoplasms.
- La búsqueda abarcó desde 2000 a la fecha.

Fuentes de información consultadas:

Medline, Lilacs, Base de datos del CRD de la Universidad de York.

Idiomas: inglés o español.

Tipos de estudios seleccionados: revisiones sistemáticas guías de práctica clínica e informes de evaluación de tecnología sanitaria, ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, estudios de cohortes y series de casos.

5.4 Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron elaboradas por consenso simple del grupo de expertos.

5.5 Validación de la guía

No se realizaron aplicaciones piloto de la guía, ni fue entregada a revisores externos previos a su publicación.

5.6 Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 3 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.

ANEXO 1. Glosario de Términos y Abreviaturas

Prolactinoma	Tumor de hipófisis productor de prolactina
Somatotropo	Tumor de hipófisis secretor de hormona de crecimiento y generan el cuadro clínico de acromegalia
Corticotropo	Tumor de hipófisis secretor ACTH y generan el cuadro clínico de Cushing
Tirotropinoma	Tumor de hipófisis secretor TSH
ACTH	Hormona adrenocorticotropina (ACTH, por sus siglas en inglés)
TSH	Hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés)
GPC	Guía de Práctica Clínica
HCG	Gonadotropina coriónica
IC	Intervalo de confianza
LDH	Deshidrogenasa láctica
OMS	Organización Mundial de la Salud
PS	Performance status, estado general del paciente
QT	Quimioterapia
DDAVP	Desmopresina
RM	Resonancia Magnética
RR	Riesgo relativo
S	Sensibilidad
SG	Sobrevida global
TC	Tomografía computarizada
US	Ultrasonido

ANEXO 2. 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 TC y RM de alta calidad para la planificación de la terapia. Las imágenes de TC 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 o 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 TC 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 lobos 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 2 - 3 cm de diámetro, y siempre que la lesión esté al menos a 3 mm de distancia de estructuras críticas (quiasma óptico, nervios ópticos, etc.)

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

B. ADENOMA DE HIPÓFISIS

La indicación de radioterapia complementaria deberá evaluarse caso a caso. Los parámetros a considerar son: recurrencia con crecimiento demostrado en RM, compromiso de senos cavernosos, residuo supraselar no resecable, tumor funcionante sin respuesta a los tratamientos previamente mencionados.

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 TC 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 arco terapia. Se deberá considerar las dosis de tolerancia de los órganos a riesgo (lóbulos temporales, 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.

[Radiocirugía en adenomas hipofisarios](#)

Se podría efectuar en casos seleccionados, donde el residuo tumoral sea menor a 3 - 4 cm de diámetro, y siempre que la lesión esté al menos a 3 mm de distancia de estructuras críticas (quiasma óptico, etc.). En caso de estar a menos de 3 mm de estructuras críticas, se podría plantear radiocirugía fraccionada en 3 a 5 fracciones, mediante el uso de máscara termoplástica y cámaras infrarrojas que permitan posicionar y detectar movimientos del paciente al momento y durante cada sesión de tratamiento.

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

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 irreseccable 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 TC 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, donde el residuo tumoral sea menor a 3 - 4 cm de diámetro, y siempre que la lesión esté al menos a 3 mm de distancia de estructuras críticas (quiasma óptico, nervios ópticos, tronco cerebral, etc.). Dada la conformación de dosis que se

logra con esta técnica, se podría privilegiar el uso de radiocirugía en meningiomas adyacentes al seno cavernoso o donde la cirugía resectiva pudiera tener riesgo importante de daño o secuela neurológica. En caso de estar a menos de 3 mm de estructuras críticas, se podría plantear radiocirugía fraccionada en 3 a 5 fracciones, mediante el uso de máscara termoplástica y cámaras infrarrojas que permitan posicionar y detectar movimientos del paciente al momento y durante cada sesión de tratamiento.

En caso de recaída luego de Radioterapia externa conformacional se podrá evaluar en comité, la posibilidad de Radiocirugía.

ANEXO 3. AUGÉ. Tumores Primarios del Sistema Nervioso Central

AUGE 43
TUMORES PRIMARIOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Servicio de Salud	Sospecha	Confirmación	Intervención Quirúrgica	Intervención Quirúrgica de Mayor Complejidad y/o que requiere de procedimiento endovascular conjunto
Arica	Todos los establecimientos de la red, Atención Primaria, Secundaria, Unidades de Emergencia Hospitalaria, SAPUS y SAMUS	H. Juan Noé, Arica / H. Ernesto Torres, Iquique / H. Leonardo Guzmán, Antofagasta	H. Juan Noé, Arica / H. Ernesto Torres, Iquique / H. Leonardo Guzmán, Antofagasta	Instituto Nacional de Neurocirugía
Iquique		H. Ernesto Torres, Iquique / H. Leonardo Guzmán, Antofagasta	H. Ernesto Torres, Iquique / H. Leonardo Guzmán, Antofagasta	Instituto Nacional de Neurocirugía
Antofagasta		H. Leonardo Guzmán, Antofagasta	H. Leonardo Guzmán, Antofagasta	Instituto Nacional de Neurocirugía
Atacama		H. San Pablo, Coquimbo / H. Carlos Van Buren, Valparaíso	H. San Pablo, Coquimbo / H. Carlos Van Buren, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso
Coquimbo		H. San Pablo, Coquimbo	H. San Pablo, Coquimbo	H. Carlos Van Buren, Valparaíso
Valparaíso - San Antonio		H. Carlos Van Buren, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso
Viña del Mar - Quillota		H. Carlos Van Buren, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso	H. Carlos Van Buren, Valparaíso
Aconcagua		H. San Camilo, San Felipe	H. San Camilo, San Felipe	H. Carlos Van Buren, Valparaíso
Metropolitano Norte		H. San José, M. Norte	Hospital San José, M. Norte	Instituto Nacional de Neurocirugía
Metropolitano Occidente		Instituto Nacional de Neurocirugía	Instituto Nacional de Neurocirugía	Instituto Nacional de Neurocirugía
Metropolitano Central		H. San Borja Arriarán	H. San Borja Arriarán	Instituto Nacional de Neurocirugía
Metropolitano Oriente		Instituto Nacional de Neurocirugía	Instituto Nacional de Neurocirugía	Instituto Nacional de Neurocirugía
Metropolitano Sur		H. Barros Luco	H. Barros Luco	H. Barros Luco
Metropolitano Sur Oriente		H. Sotero del Río	H. Sotero del Río	Instituto Nacional de Neurocirugía
O'Higgins		H. de Rancagua	H. de Rancagua	Instituto Nacional de Neurocirugía
Maule		H. César Caravagno, Talca / H. de Rancagua	H. César Caravagno, Talca / H. de Rancagua	Instituto Nacional de Neurocirugía
Nuble		H. Herminda Martín, Chillán	H. Herminda Martín, Chillán / H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción
Concepción		H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción
Arauco		H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción
Talcahuano		H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción
Bío Bío		H. Víctor Ríos, Los Angeles	H. Víctor Ríos, Los Angeles	H. Guillermo Grant, Concepción
Araucanía Norte		H. Víctor Ríos, Los Angeles	H. Guillermo Grant, Concepción	H. Guillermo Grant, Concepción
Araucanía Sur		H. Hernán Henríquez, Temuco	H. Hernán Henríquez, Temuco	H. Guillermo Grant, Concepción
Valdivia		H. de Valdivia	H. de Valdivia / H. Puerto Montt	Instituto Nacional de Neurocirugía
Osorno	H. Osorno / H. Puerto Montt	H. Osorno / H. Puerto Montt	Instituto Nacional de Neurocirugía	
Reloncaví	H. de Puerto Montt.	H. de Puerto Montt.	Instituto Nacional de Neurocirugía	
Chiloé	H. de Puerto Montt.	H. de Puerto Montt.	Instituto Nacional de Neurocirugía	
Aysén	H. de Puerto Montt.	H. de Puerto Montt.	Instituto Nacional de Neurocirugía	
Magallanes	H. Lautaro Navarro, Punta Arenas	H. Lautaro Navarro, Punta Arenas	Instituto Nacional de Neurocirugía	

ANEXO 4. 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

-
- i Department of Health (2005) National Service Framework for long term conditions. London: Department of Health. Available from: www.dh.gov.uk
 - ii 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
 - iii 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.
 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.
 18. Pablo Saborio, MD, Gary A. Tipton, James C.M. Chan. Diabetes Insipidus Pediatrics in Review Vol. 21 No. 4 April 2000.
 22. Sekhar L., Fessler R. Atlas of Neurosurgical Techniques. Thieme Medical Publishers, Inc., 2006



EORTC QLQ - BN20

Patients sometimes report that they have the following symptoms. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week.

During the past week:		Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
31.	Did you feel uncertain about the future?	1	2	3	4
32.	Did you feel you had setbacks in your condition?	1	2	3	4
33.	Were you concerned about disruption of family life?	1	2	3	4
34.	Did you have headaches?	1	2	3	4
35.	Did your outlook on the future worsen?	1	2	3	4
36.	Did you have double vision?	1	2	3	4
37.	Was your vision blurred?	1	2	3	4
38.	Did you have difficulty reading because of your vision?	1	2	3	4
39.	Did you have seizures?	1	2	3	4
40.	Did you have weakness on one side of your body?	1	2	3	4
41.	Did you have trouble finding the right words to express yourself?	1	2	3	4
42.	Did you have difficulty speaking?	1	2	3	4
43.	Did you have trouble communicating your thoughts?	1	2	3	4
44.	Did you feel drowsy during the daytime?	1	2	3	4
45.	Did you have trouble with your coordination?	1	2	3	4
46.	Did hair loss bother you?	1	2	3	4
47.	Did itching of your skin bother you?	1	2	3	4
48.	Did you have weakness of both legs?	1	2	3	4
49.	Did you feel unsteady on your feet?	1	2	3	4
50.	Did you have trouble controlling your bladder?	1	2	3	4