



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO
EN LA SUBESPECIALIDAD DE

ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRÍA

**PREVALENCIA DE ALTERACIONES ENDÓCRINO-METABÓLICAS
EN PACIENTES CON CRANEOFARINGIOMA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

PRESENTA

DRA. MARÍA DE GUADALUPE DELGADO ONOFRE

DR. CARLOS ROBLES VALDÉS

TUTOR DE TESIS

DR. JAVIER TERRAZO Y LLUCH

DR. ROBERTO GARCÍA NAVARRETE

CO-TUTORES DE TESIS

MEXICO, D.F. 2015





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



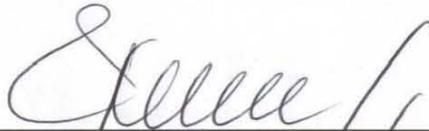
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

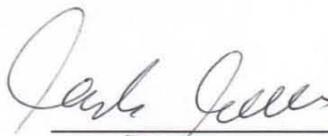
**PREVALENCIA DE ALTERACIONES ENDÓCRINO-METABÓLICAS
EN PACIENTES CON CRANEOFARINGIOMA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**



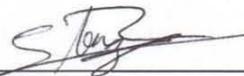
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS ROBLES VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA
TUTOR DE TESIS



DR. JAVIER TERRAZO Y LLUCH
ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGIA
CO-TUTOR DE TESIS



DR. ROBERTO GARCIA NAVARRETE
ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGIA
CO-TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

RESUMEN	4
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	5
MARCO TEÓRICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	15
Objetivo principal.....	15
Objetivos específicos.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	17
CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
RESULTADOS	19
DISCUSION	24
CONCLUSIONES	26
RECOMENDACIÓN	27
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	28
ANEXOS	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN. Los tumores intracraneales constituyen el tipo de neoplasia sólida más frecuente y la segunda causa de neoplasia maligna tras las hematológicas; representan el 20% de todas las neoplasias pediátricas. El craneofaringioma representa el 80% de las neoplasias que alteran el eje hipotálamo-hipofisario, las edades más susceptibles en la infancia son de 6-10 años, seguido del grupo de 11-15 años. La mayoría de los pacientes diagnosticados con craneofaringioma sobreviven a largo plazo pero presentan importantes secuelas endócrino-metabólicas entre las que se encuentran una alta prevalencia de panhipopituitarismo, diabetes insípida y mayor obesidad que en la población general, ésta última tiende a empeorar con el paso del tiempo y a complicarse con datos clínicos y bioquímicos de síndrome metabólico.

OBJETIVO: Describir la prevalencia de las alteraciones endócrino-metabólicas en los pacientes con craneofaringioma del Instituto Nacional de Pediatría. *MATERIAL Y*

MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo. Se revisaron expedientes de los pacientes con craneofaringioma a 5 años del diagnóstico y tratamiento, atendidos por los servicios de neurocirugía y endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría de 2000-2014. *RESULTADOS:* La media de edad 5 años posteriores al diagnóstico y tratamiento de craneofaringioma fue 13.76, con un rango de 9.3-18.2 años. El total de la muestra analizada presentó alterado al menos un eje hipotálamo-hipofisario, el de mayor prevalencia fue: GH (98.2%), seguida de ADH (89.4%), LH/FSH (87.7%), TSH (87.7%) y ACTH (86%), se integró el diagnóstico de panhipopituitarismo en el 84%; en 39 pacientes se observó obesidad asociada a panhipopituitarismo. En 59.6% se diagnosticó SM, con mayor prevalencia en mujeres.

CONCLUSIONES: Asociado a la obesidad severa que frecuentemente presentan estos pacientes se aprecia incremento de los factores de riesgo cardiovascular y de la morbimortalidad, aumentando la prevalencia de trastornos metabólicos. El diagnóstico precoz e intervención temprana de la disfunción endócrina pueden mejorar la calidad de vida a largo plazo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la prevalencia de las alteraciones endócrino-metabólicas en pacientes con craneofaringioma del Instituto Nacional de Pediatría, 5 años posteriores al diagnóstico y tratamiento?

MARCO TEÓRICO.

Los tumores intracraneales comprenden todo proceso neoplásico contenido dentro de la cavidad craneana y en las paredes internas de ésta, constituyen el tipo de neoplasia sólida más frecuente y la segunda causa de neoplasia maligna tras las hematológicas. Representan el 20% de todas las neoplasias pediátricas,¹ en la serie de Hoffman y Kestle realizada en el Hospital for Sick Children of Toronto (HSCT) esta frecuencia sube a 25%. La incidencia en edad pediátrica es de entre 2 a 5 casos por 100,000 por año.²

La localización predominante de los tumores del sistema nervioso central (TSNC) en los primeros 2 años de vida es supratentorial; en el resto de la primera década infratentorial para volver a predominar la supratentorial en la adolescencia y la edad adulta. Los tipos histológicos más frecuentes son: astrocitoma (24%), glioma (22%), meduloblastoma/tumores neuroectodérmicos primitivos (10%), tumores hipofisarios y craneofaringioma (10%), endimoma (6%) y tumores germinales (4%).

Varios tumores pueden originarse en la región selar y paraselar y desde ahí, afectar seriamente el Sistema Nervioso Central (SNC), principalmente por expansión. De estos tumores el más frecuente en niños es el craneofaringioma, tumor epitelial benigno y parcialmente quístico derivado de la bolsa de Rathke que constituye del 2-5% de todos los tumores intracraneales y el 6-10% de los intracraneales no neuroepiteliales de la infancia;³ representa el 80% de las neoplasias que alteran el eje hipotálamo-hipofisario.⁴

El término craneofaringioma fue establecido a principios del siglo XX por el Doctor Harvey Cushing y a lo largo del tiempo ha tenido diferentes denominaciones como: neoplasia del conducto hipofisario, quiste de la bolsa de Rathke, quiste craneobucal, adamantinoma, quiste cráneo-osteomodeal, tumor de la cisura de Rathke o simplemente quiste supraselar.⁵

Histológicamente se reconocen 2 variantes del craneofaringioma, ambas clasificadas con grado 1 de malignidad por la OMS: la variedad adamantinomatosa es la más frecuente de los dos tipos y es característica de la población pediátrica, surge de una posible transformación neoplásica de los remanentes epiteliales del cierre anómalo del conducto craneofaríngeo durante la embriogénesis. La variedad escamosa papilar es el segundo tipo y se presenta con predominio en el adulto, con cambios neoplásicos en la pars tuberalis de la adenohipófisis. Las dos variantes presentan, por lo tanto, un origen oncogénico distinto.^{6,7}

La proliferación celular del craneofaringioma, en su variedad adamantinomatosa, depende de: fallas en las vías de la apoptosis, activación de una vía anti-apoptótica, sensibilización a factores de crecimiento, anaplasia celular, invasión a tejidos adyacentes, interacción inmunológica y neo-angiogénesis. Se han identificado, además, anomalías en los cromosomas 2 y 12 como factores inductores.⁸

EPIDEMIOLOGÍA

El craneofaringioma es un tumor poco frecuente, en EUA tiene una incidencia estimada de 0.13 a 0.18 casos por 100,000 habitantes por año y en total se atienden menos de 350 casos al año incluyendo niños y adultos,⁹ solo el 35% corresponde a pacientes

menores de 18 años.¹⁰ En México, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), uno de los principales hospitales de referencia para pacientes oncológicos, está reportada una incidencia de craneofaringiomas quísticos de aproximadamente 5 casos por año con una media de edad de 9 años al diagnóstico.¹¹ Este tipo de tumor no presenta predilección racial o étnica y la influencia del género es poco clara variando entre países; sin embargo, se considera que la incidencia es ligeramente mayor en pacientes masculinos. Las edades más susceptibles en la infancia son entre 6-10 años, seguidos del grupo de 11-15 años.¹²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Las manifestaciones clínicas secundarias al craneofaringioma abarcan alteraciones visuales, hormonales, hipotalámicas y neurológicas. La historia natural de la lesión en niños comprende incremento del perímetro cefálico si se presenta de manera congénita, pérdida visual e hipertensión intracraneana; de no detectarse ésta última o ante la ausencia de alteraciones visuales por disposición favorable de los nervios ópticos, se evidencia como retraso en la madurez sexual y otras alteraciones hormonales durante la adolescencia.^{13, 14}

Los pacientes con craneofaringioma pueden presentar déficit visual secundario tanto a la compresión del quiasma óptico, como a consecuencia de hipertensión intracraneal crónica. Las manifestaciones dependerán de la localización del tumor con respecto al quiasma óptico; si el tumor es principalmente infra o prequiasmático se asociará a hemianopsia bitemporal y si se encuentra retroquiasmático tiende a causar ensanchamiento del punto ciego por edema papilar. La evolución es asimétrica en

comparación con los adenomas hipofisarios y solo el 5% cursa con lesión en los demás nervios craneales oculomotores. En niños, las alteraciones oftalmológicas como única manifestación se encuentran en el 30% y se puede evidenciar ceguera hasta en el 5-20% de los casos de reciente diagnóstico.

La mayoría de los craneofaringiomas, excepto por algunos casos reportados en la literatura, tiene una localización exclusivamente paraselar y no produce diseminación a través del líquido cefalorraquídeo.¹⁵ Como todos los tumores selares y paraselares, el craneofaringioma también presenta manifestaciones endocrinológicas entre 66-90% de los casos, diabetes insípida 8-24%, talla baja 23-45% de los casos, trastornos del apetito 11-18%, pubertad retrasada o precoz 2-14% e hipotiroidismo 14% según la serie de casos de Beltrand y Brauner en París; estas manifestaciones endocrinológicas pueden estar presentes desde el momento del diagnóstico en el 60% de los pacientes y aumentar hasta 75% en población pediátrica según Cohen, Syme y Hamilton en un estudio en Toronto, Canadá en 2010.¹⁶ La disfunción de las glándulas endocrinas también puede ser inducida o empeorada con tratamiento quirúrgico y/o radioterapia.¹⁷

Dentro de las endocrinopatías, la deficiencia de hormona de crecimiento (GH) es la más frecuentemente encontrada antes de la intervención quirúrgica presentándose hasta en 2/3 de los casos.¹⁸

En la adolescencia un dato muy importante es el retraso en la aparición de los caracteres sexuales secundarios que se observa hasta en el 80% de los casos, otros signos asociados a la pérdida de la capacidad sexual son amenorrea, impotencia sexual y pérdida de la libido.¹⁹

El 90% de los craneofaringiomas tiene un componente quístico identificable por imagen y llega a tener dimensiones considerables en el 60% de los casos, este es el responsable de los síntomas por efecto de masa que ejerce sobre las estructuras vasculares y neurales adyacentes. El contenido de los quistes es el resultado de la secreción activa del epitelio tumoral y de un ultrafiltrado del plasma secundario a ruptura de la barrera hemato-encefálica.²⁰

La mayoría de los pacientes diagnosticados con craneofaringioma sobreviven a largo plazo pero presentan importantes secuelas endócrino-metabólicas, entre las que se encuentran una alta prevalencia de panhipopituitarismo, diabetes insípida y mayor obesidad que en población general, ésta tiende a empeorar con el paso del tiempo debido a un menor metabolismo basal y a menor actividad física. En estrecha relación con la obesidad se aprecia un aumento de los factores de riesgo cardiovascular y de la morbimortalidad; además, los pacientes en tratamiento a largo plazo para craneofaringioma tienen secuelas permanentes que afectan diferentes esferas de salud y dañan su calidad de vida.²¹

Al momento del diagnóstico aproximadamente 60% de los pacientes tienen alguna deficiencia de las hormonas adenohipofisarias, aumentando hasta 87–95% después de la cirugía sin importar el tipo de abordaje (transesfenoidal / trascraneal) y si la resección es completa o parcial.²²

La diabetes insípida que ocurre como resultado de lesión a la neurohipófisis ya sea por el mismo tumor o como secuela posterior a la cirugía se presenta en el 70-90% de los casos de forma permanente.²³

La obesidad es otra secuela común en el seguimiento a largo plazo de los pacientes con craneofaringioma y junto con las secuelas visuales representan uno de los principales factores condicionantes para la calidad de vida y capacidad funcional.²⁴

Varias hipótesis han sido propuestas para explicar el riesgo elevado de obesidad en estos pacientes: la pérdida de la sensación de saciedad debida al daño del núcleo ventro-medial, el metabolismo basal disminuido, menor actividad física, hiperinsulinemia mediada vagalmente y disminución en la actividad simpática. El hipopituitarismo es otro factor predisponente para el aumento de peso, particularmente en la proporción de masa grasa. Las altas dosis de glucocorticoides, los niveles bajos de triyodotironina, la deficiencia de hormona de crecimiento y niveles disminuidos de esteroides sexuales también se han postulado como posibles causas de obesidad en pacientes con craneofaringioma, sin embargo, comparados con pacientes con hipopituitarismo de otro origen, esta deficiencia hormonal no parece tener tanto impacto sobre la obesidad.²⁵

Diversos estudios apoyan la obesidad observada en los pacientes con craneofaringioma posterior a su diagnóstico y tratamiento, ejemplo de ello es la cohorte realizada por Rosenfeld, Arrington y Miller en Phoenix, Arizona de 1992-2010, donde se encontró una prevalencia de obesidad del 42% al momento del diagnóstico en comparación con 54% posterior al seguimiento a 5 años.²⁶ Asociado al mayor riesgo de obesidad, se han demostrado alteraciones en la regulación del balance energético debido a una menor actividad física. Hartz, et al en un estudio en niños y adolescentes evidenciaron una ingesta calórica menor a la encontrada en grupos controles y menor actividad física.²⁷ Holmer, et al encontraron como posibles causas de esta baja

actividad física una tolerancia disminuida al ejercicio, secuelas neurológicas y visuales o alteraciones hormonales.²⁸ Otros autores describen mayor somnolencia diurna probablemente relacionada a la disminución en la secreción de melatonina y a la pérdida de regulación en el ciclo circadiano.²⁹

En los pacientes con craneofaringioma se han descrito niveles séricos de leptina mayores que los de grupo control con índice de masa corporal similar, demostrando un estado de resistencia a la leptina y una supresión inadecuada de ghrelina posterior a las ingestas.³⁰

Los pacientes con craneofaringioma e hipopituitarismo tienen más factores de riesgo cardiovascular en comparación con pacientes sanos y aquellos que tienen hipopituitarismo por otra causa.

Las tasas más altas de prevalencia de síndrome metabólico (SM), intolerancia a los carbohidratos y resistencia a la insulina son encontradas en adolescentes con craneofaringioma en comparación con los controles para edad, sexo e índice de masa corporal.³¹ Las mujeres son afectadas en mayor medida lo que probablemente está relacionado con inducción de la pubertad tardía e infradosificación en la terapia de reemplazo de estrógenos, los factores de riesgo cardiovasculares asociados a obesidad presentan una mayor prevalencia en pacientes con tumores que afectan el hipotálamo.³²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los craneofaringiomas, según la OMS, son considerados neoplasias benignas con comportamiento biológico de Grado I por su lento crecimiento y baja frecuencia de metástasis, sin embargo, a pesar de que su sobrevida a largo plazo oscila entre 80-90%, la morbilidad secundaria al tumor y al tratamiento continúa siendo importante.³³

Entre las principales complicaciones se encuentran alteraciones en la vía visual, invasión al tercer ventrículo con hidrocefalia subsecuente y endocrinopatías; el daño específico de las estructuras hipotalámicas puede ocasionar además desórdenes del sueño, distermias, hiperfagia y problemas de saciedad.³⁴

De las complicaciones endocrinológicas del craneofaringioma la que representa un mayor reto es la obesidad central o hipotalámica (OH) que ocurre entre el 60-80% de los casos y se caracteriza por ser refractaria al tratamiento dietético o con ejercicio y estar asociada a somnolencia, irritabilidad, hipogonadismo e hiperfagia.

La hiperfagia está descrita en muchos casos y contribuye a la obesidad, sin embargo, el aumento en la ingesta no necesariamente la desarrolla. Alteraciones en la actividad de las vías hipotalámicas eferentes del sistema nervioso autónomo han sido propuestas como un importante factor para su desarrollo.³⁵ La resistencia a la insulina en la obesidad infantil se asocia a un perfil metabólico desfavorable (aumento de la concentración de triglicéridos y descenso de las partículas HDL- colesterol) y con una tensión arterial elevada en niños y adolescentes; la resistencia a la insulina y la obesidad pueden ser las primeras manifestaciones de síndrome metabólico en niños con antecedentes familiares de éste síndrome. Actualmente el sobrepeso y la obesidad son considerados un problema de Salud Pública ya que predisponen al síndrome

metabólico, importante factor de riesgo para las siguientes enfermedades: cardiovasculares, diabetes tipo 2, problemas ortopédicos y otras patologías asociadas que disminuyen la calidad de vida de los pacientes.³⁶

JUSTIFICACIÓN.

Entre los tumores de sistema nervioso central, se ha reportado una prevalencia de craneofaringioma en población mexicana del 11% en el Hospital Infantil de México y del 10% en el Instituto Nacional de Pediatría³⁷.

El craneofaringioma debe considerarse como una entidad altamente compleja debido a los efectos sobre los diferentes aparatos y sistemas del organismo que se generan ya sea por la localización del tumor como por su tratamiento,³⁸ lo que aumenta la susceptibilidad de estos pacientes a desarrollar alteraciones metabólicas y endocrinológicas. En México son pocos los estudios que se han realizado para describir las alteraciones endócrino-metabólicas y su efecto a largo plazo. Se define efecto a largo plazo como cualquier consecuencia física, médica, cognitiva o psicosocial crónica que acontece pasados 5 años tras el diagnóstico de un tumor. El establecimiento de la cifra en 5 años obedece a que éste suele ser el tiempo considerado para definir supervivencia al cáncer.³⁹

El presente estudio pretende describir las alteraciones endócrino-metabólicas asociadas al craneofaringioma que en población mexicana, adquieren mayor importancia por su conocida predisposición genética para el desarrollo de síndrome metabólico.

OBJETIVOS.

GENERAL:

- Describir la prevalencia de las alteraciones endócrino-metabólicas en pacientes con craneofaringioma del Instituto Nacional de Pediatría.

ESPECÍFICOS:

- Describir la frecuencia y distribución por sexo y edad en pacientes con diagnóstico de craneofaringioma.
- Describir la prevalencia de panhipopituitarismo 5 años posteriores al diagnóstico de craneofaringioma.
- Describir la población con antecedente de craneofaringioma que presenta obesidad y síndrome metabólico.

MATERIAL Y MÉTODOS.

- Diseño del estudio: observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo.
- Población de estudio: pacientes con diagnóstico de craneofaringioma atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Población elegible: pacientes de 0-18 años con diagnóstico de craneofaringioma, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2014.
- Criterio de inclusión: pacientes diagnosticados con craneofaringioma que hayan acudido a seguimiento en la consulta externa de endocrinología durante 5 años posteriores a su diagnóstico y tratamiento.
- Criterio de exclusión: Pacientes que no hayan completado 5 años de seguimiento endocrinológico por ausencia a las citas programadas en consulta externa o por fallecimiento.
- Criterio de eliminación: Pacientes cuyos expedientes no dispongan de los datos suficientes para determinar las variables del estudio.
- Tamaño de la muestra: debido a que el craneofaringioma es poco frecuente se incluyó a todos los pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de tiempo señalado. Por lo cual, fue una muestra por conveniencia.
- Variables del estudio: las variables y sus características a utilizar son descritas en el **Anexo 1** y fueron seleccionadas con el fin de cumplir los objetivos de este estudio.

- Método e instrumento de recolección de datos: **Anexo 2**

- Procedimiento para la recolección y procesamiento de datos:

Se solicitaron en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría los expedientes de los pacientes con diagnóstico de craneofaringioma en el período señalado, en base al formato de recolección de datos se obtuvo la información de interés para el estudio. Según el consenso de la Academia Mexicana de Pediatría sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad en niños y adolescentes se determinaron los parámetros para definir obesidad, plan terapéutico de ejercicio y dieta. El IMC se ajustó para edad y género en todos los pacientes, en aquellos con edad ósea de más de un año de diferencia con la edad cronológica, se corrigió para la edad biológica (edad ósea y estadio de Tanner).

Los criterios para SM fueron considerados de acuerdo a la Federación Internacional de la Diabetes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS.

Debido a las características del diseño, los datos recabados en el presente estudio se analizaron de forma descriptiva utilizando, para las variables continuas, medidas de tendencia central y de dispersión; para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y proporciones.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

La Ley General de Salud en materia de investigación, define en el artículo 17 las investigaciones sin riesgo, por lo que este estudio está clasificado como proyecto de investigación “sin riesgo”. Dentro de las consideraciones éticas se tomaron las precauciones necesarias para evitar que la información confidencial sea expuesta a personas no relacionadas directamente con la investigación.

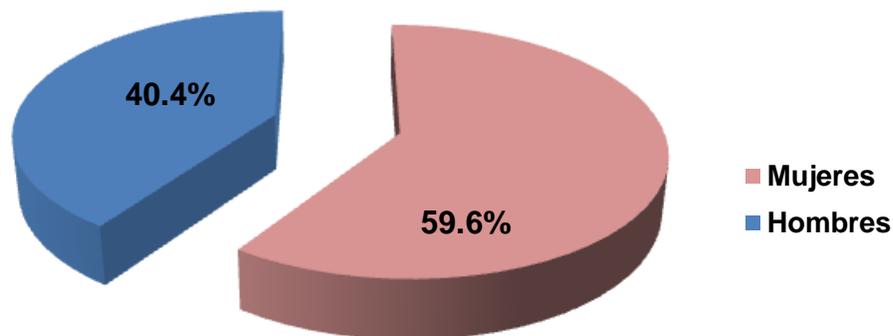
La base de datos no incluye los nombres de los pacientes, únicamente el número de expediente lo que permite guardar la confidencialidad de los datos obtenidos.

Los investigadores se comprometen a manejar con absoluta confidencialidad la identidad de los pacientes siguiendo las guías de buena práctica clínica. Los datos recolectados durante la investigación son estrictamente de carácter científico e informativo.

RESULTADOS.

Se revisaron 352 expedientes de los cuales 57 cumplieron con los criterios de inclusión, la distribución por sexo fue: 40.4% hombres y 59.6% mujeres. **(Figura 1)** La media de edad 5 años posteriores al diagnóstico y tratamiento de craneofaringioma fue 13.76, con un rango de 9.3-18.2 años.

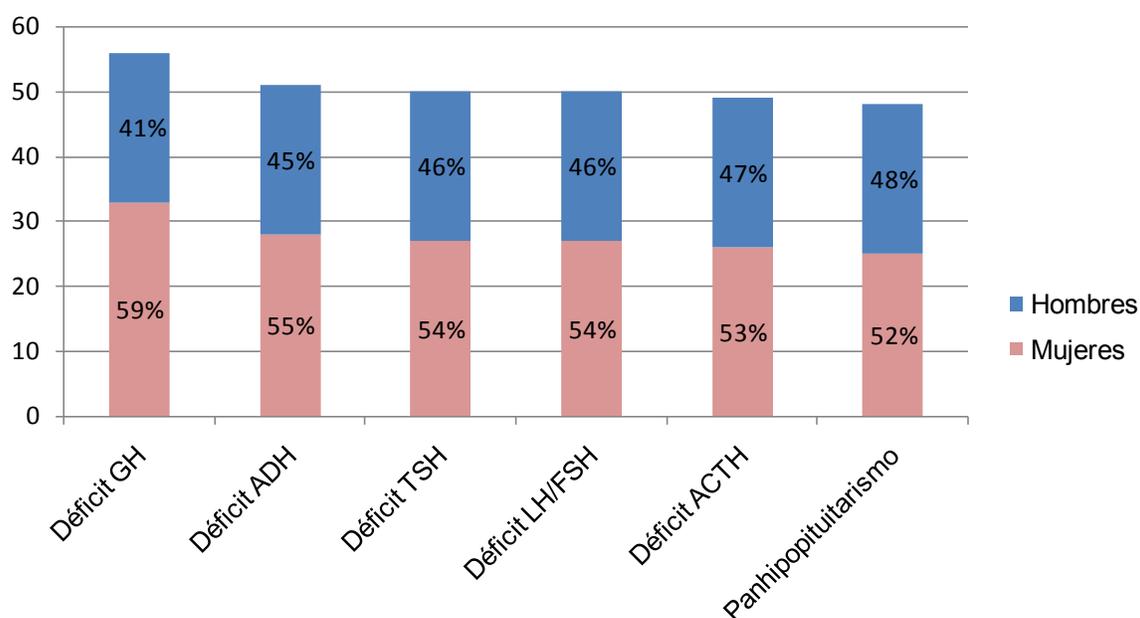
FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR SEXO.



N=57. 34 pacientes pertenecen al grupo femenino y 23 al masculino.

Al momento del estudio, el total de la muestra analizada presentó alterado al menos un eje hipotálamo-hipofisario. Entre las deficiencias hormonales la de mayor prevalencia fue: GH (98.2%), seguida de ADH (89.4%), LH/FSH (87.7%), TSH (87.7%) y ACTH (86%); se integró el diagnóstico de panhipopituitarismo en el 84%. **(Figura 2)** En 39 pacientes se observó obesidad asociada a panhipopituitarismo.

FIGURA 2. ALTERACIONES HORMONALES POR SEXO.



N=57, se observó déficit de GH en 56 pacientes, ADH en 51, TSH en 50, LH/FSH en 50 y de ACTH en 49. Se integró el diagnóstico de panhipopituitarismo en 48 pacientes.

De los pacientes en estudio, el 24.5% (14) tuvo un adecuado apego al plan alimenticio y el 38.5% (22) realizó el programa de ejercicio propuestos por los servicios de nutrición y endocrinología, únicamente el 10% cumplió con ambas pautas de tratamiento. 47 fueron los pacientes con obesidad (82%), 25 de éstos se clasificaron con obesidad severa; definida como IMC > PC 97. Del total de los individuos con obesidad, 42 presentaron datos clínicos de resistencia a la insulina caracterizados por hiperqueratosis y/o acantosis nigricans. **(Tabla 1)**

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE PACIENTES POR IMC Y SU RELACIÓN CON DIETA Y EJERCICIO.

CASO	*IMC	PERCENTIL	CLASIFICACIÓN	DIETA	EJERCICIO
1	25.8	85-90	Obesidad	2	2
2	22.5	85-90	Obesidad	2	2
3	24.4	>97	Obesidad severa	2	2
4	30.7	>97	Obesidad severa	2	2
5	23.0	75-85	Sobrepeso	2	2
6	18.75	85-90	Obesidad	2	1
7	28.3	>97	Obesidad severa	2	2
8	24.9	85-90	Obesidad	1	2
9	27.8	>97	Obesidad severa	2	1
10	22.6	97	Obesidad	2	2
11	22.6	>97	Obesidad severa	1	1
12	28.7	>97	Obesidad severa	2	2
13	28.5	>97	Obesidad severa	2	2
14	29.9	>97	Obesidad severa	2	1
15	23.9	90-97	Obesidad	1	2
16	22.1	>97	Obesidad severa	2	2
17	27.0	>97	Obesidad severa	2	2
18	27.5	90-97	Obesidad	2	1
19	24.1	10-25	Normal	1	1
20	16.3	90-97	Obesidad	2	1
21	25.8	75-85	Sobrepeso	2	1
22	22.6	>97	Obesidad severa	2	1
23	24.5	90-97	Obesidad	2	2
24	25.3	>97	Obesidad severa	2	2
25	30.2	>97	Obesidad severa	2	2
26	27.6	>97	Obesidad severa	1	2
27	25.8	>97	Obesidad severa	2	2
28	27.4	75-85	Sobrepeso	2	1
29	23.4	75-85	Sobrepeso	1	1
30	21.8	85-90	Obesidad	2	2
31	20.5	>97	Obesidad severa	2	2
32	26.4	>97	Obesidad severa	2	2
33	25.2	97	Obesidad	1	1
34	20.5	97	Obesidad	2	2
35	25.2	97	Obesidad	2	1
36	21.3	75-85	Sobrepeso	2	2
37	19.9	>97	Obesidad severa	2	1
38	26.4	50-75	Normal	1	2
39	21.0	5-10	Normal	1	1
40	14.2	90-97	Obesidad	1	1
41	26.2	85-90	Obesidad	2	2
42	22.1	>97	Obesidad severa	2	1
43	23.8	90-95	Obesidad	2	2
44	23.0	>97	Obesidad severa	2	1
45	33.2	97	Obesidad	2	2
46	25.6	>97	Obesidad severa	1	1
47	30.2	90-97	Obesidad	2	2
48	22.4	50-75	Normal	1	2
49	17.6	75-85	Sobrepeso	1	1
50	24.4	>97	Obesidad severa	2	2
51	27.9	>97	Obesidad severa	2	2
52	26.1	>97	Obesidad severa	1	2
53	28.8	>97	Obesidad severa	2	1
54	27.2	90-97	Obesidad	2	1
55	26.2	90-97	Obesidad	2	2
56	24.8	97	Obesidad	2	2
57	26.4	90-97	Obesidad	2	2

N=57. El 24.5% de los pacientes tuvo adecuado apego al plan alimenticio y 38.5% realizó el programa de ejercicio, 10% cumplió con ambas pautas de tratamiento. 47 pacientes presentaron obesidad (82%), 25 de éstos se clasificaron con obesidad severa. *IMC: Índice de masa corporal, se obtiene de dividir el peso en kilos entre el cuadrado de la estatura en metros (peso/estatura²).

Las principales alteraciones metabólicas encontradas fueron: circunferencia de cintura con una media de 88.3cm para hombres y 82.4cm para mujeres, hipertrigliceridemia en 56% de los casos (32) con un rango de 97-290mg/dl, HDL bajo en 72%, 34 pacientes pertenecieron al grupo de 10 - <16 y 7 al grupo de ≥16 años. Se observaron alteraciones en la TA en 22.8% (13), con mayor afección en la presión sistólica, rango de 100/60 – 146/96. Ninguno de ellos recibía tratamiento antihipertensivo al momento del estudio.

Los valores de glucemia en ayuno reportaron una media de 91.8 ± 14.69 DS, con rango de 74-162 mg/dl; el promedio de hemoglobina glucosilada (HbA1c) fue 5.7%; de 6 pacientes que presentaron trastornos en el metabolismo de la glucosa, en 4 se confirmó intolerancia a los carbohidratos por curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG). Ninguno presentó cifras para diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM2). En 34 pacientes (59.6%) se diagnosticó síndrome metabólico (**Tabla 2**) con base a los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (FID), 21 mujeres y 13 hombres que al clasificarlos por grupos de edad de 6 - <10, 10 - 15 y ≥16 años mostraron la siguiente distribución: 1, 27 (79.4%) y 6 pacientes, respectivamente. 88% de los individuos con SM refirieron antecedentes de obesidad y/o SM en familiares de primer grado.

De los pacientes que completaron los criterios de SM el 62% (21) presentaron obesidad severa y 68% (23) panhipopituitarismo.

TABLA 2. CRITERIOS DE SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTES CON CRANEOFARINGIOMA.

CASO	EDAD	SEXO	CINTURA	PERCENTIL	*TG	HDL	TA	GLUCOSA	**AHF
1	15.1	1	95.7	>90	132	36.0	120/80	96	1
2	13.3	1	83.0	>90	110	32.2	100/60	78	1
3	11.8	2	81.2	>90	182	37.0	140/90	83	1
4	17.6	1	102.0	>90	145	32.5	130/70	98	1
5	14.5	2	73.5	50-75	121	43.0	100/70	82	2
6	10.1	1	78.7	>90	175	36.9	126/80	91	1
7	13.2	2	88.5	>90	179	40.0	132/88	113	1
8	18.0	2	79.0	50-75	120	55.0	110/84	88	2
9	15.9	1	97.0	>90	290	36.0	130/82	108	1
10	10.5	2	77.3	>90	160	37.0	120/70	98	1
11	17.4	2	99.4	>90	158	41.0	120/80	78	1
12	13.6	1	89.3	>90	176	32.0	128/82	92	1
13	16.6	1	99.0	>90	180	38.0	120/80	90	1
14	12.2	1	86.1	>90	134	40.0	120/80	92	2
15	10.6	2	78.4	>90	183	37.0	110/80	86	1
16	12.9	2	83.5	>90	200	34.0	138/84	122	1
17	14.6	1	92.0	>90	160	34.0	120/70	80	2
18	15.2	2	92.6	>90	156	38.0	120/70	92	1
19	11.7	2	60.0	10-25	97	50.0	100/60	76	2
20	15.3	2	92.0	>90	154	36.0	120/78	81	1
21	14.7	2	74.3	50-75	122	48.0	110/80	80	2
22	11.8	1	84.6	>90	110	38.0	128/82	96	1
23	13.4	2	86.0	>90	180	35.0	120/80	87	1
24	18.2	2	101.5	>90	230	34.0	134/88	102	1
25	15.5	1	97.2	>90	123	32.0	128/70	95	2
26	10.8	2	77.0	>90	191	35.0	120/80	88	1
27	11.0	1	82.0	>90	110	40.0	120/70	82	2
28	17.4	2	86.0	75-90	133	40.0	110/78	79	2
29	13.7	2	74.0	50-75	121	37.0	120/70	78	2
30	10.9	2	68.7	75	134	40.0	120/80	84	1
31	10.9	1	79.2	>90	163	34.0	120/90	99	2
32	13.2	1	89.0	>90	152	35.0	120/86	87	1
33	10.2	1	70.3	75-90	140	47.0	110/80	83	2
34	13.7	1	89.3	>90	117	36.0	120/80	89	1
35	10.1	2	77.1	>90	176	32.0	120/70	86	1
36	12.6	2	70.3	50-75	105	40.0	110/80	82	2
37	9.3	1	76.1	>90	148	38.0	120/80	89	1
38	14.8	2	69.0	25-50	114	50.0	110/70	75	2
39	11.6	2	62.5	25-50	108	52.0	100/70	74	2
40	15.5	2	93.2	>90	189	36.0	120/76	85	2
41	14.7	2	79.0	75-90	134	50.0	120/86	91	2
42	11.0	1	83.1	>90	207	37.0	146/82	162	1
43	13.9	2	86.0	>90	197	32.0	120/80	94	1
44	18.0	2	102.0	>90	254	42.0	140/90	92	1
45	15.2	1	96.4	>90	173	38.0	120/80	87	1
46	14.3	2	90.3	>90	165	32.0	130/86	89	1
47	13.4	2	85.3	75-90	132	50.0	120/78	92	2
48	11.0	1	65.4	50	116	53.0	110/80	82	1
49	17.4	2	85.0	50-75	123	36.0	120/84	86	2
50	13.7	2	86.9	>90	179	34.0	128/86	99	2
51	10.9	2	77.2	>90	168	37.0	120/88	86	1
52	18.0	1	106.0	>90	132	36.0	128/80	88	1
53	13.7	1	91.0	>90	189	37.0	120/90	90	1
54	15.5	2	92.5	>90	173	39.0	130/80	89	1
55	12.6	2	82.9	>90	167	30.0	110/90	140	1
56	16.6	1	98.5	>90	153	38.0	120/86	89	1
57	15.0	2	92.6	>90	156	38.0	120/70	92	2

N=57. En 34 pacientes (59.6%) se diagnosticó síndrome metabólico (SM), de los cuales fueron 21 mujeres y 13 hombres, el 88% de los pacientes refirió antecedente de SM u obesidad en familiares de primer grado. *TG: triglicéridos, **AHF: antecedentes heredofamiliares.

DISCUSIÓN.

Los pacientes en tratamiento a largo plazo para craneofaringioma tienen secuelas permanentes que afectan diferentes esferas de salud y alteran su calidad de vida. El presente estudio describe las alteraciones endocrino-metabólicas de estos pacientes tras 5 años al diagnóstico y tratamiento.

Keating¹⁰ 2001, Terrazo¹¹ 2007 y Dastoli¹² 2011 coincidieron en una media de 9 años edad al diagnóstico, similar a nuestro estudio que mostró una media de 13.76 5 años posteriores.

Rosenfeld⁴ 2014 en una cohorte de 24 pacientes no encontró diferencia por sexo, los resultados encontrados por Diastoli¹² y Garrido⁴⁰ sugieren una mayor incidencia en pacientes masculinos, con variaciones entre países. Terrazo¹¹ y nosotros obtuvimos resultados similares, con mayor prevalencia en el sexo femenino.

Garrido⁴⁰ comparó las deficiencias hormonales observadas en diferentes tipos de tumores intracraneales en 97 pacientes y reportó diabetes insípida, déficit de TSH y de ACTH como las más frecuentes. Güemes¹ 2014 observó a niños y adolescentes con antecedente de TSNC durante 5 años, en el caso del craneofaringioma describió mayor prevalencia en déficits de GH, TSH y ADH; en nuestro estudio coincidimos con Güemes en la frecuencia de GH y ADH encontrando además un número importante de pacientes con déficit de LH/FSH y TSH.

Pereira²² 2005 demostró deficiencia de alguna de las hormonas adenohipofisarias hasta en el 95% de pacientes con craneofaringioma después del tratamiento quirúrgico, sin importar el tipo de abordaje ni porcentaje de tumor resecado; a diferencia de Elowe-Gruau¹⁶ 2013 que señaló mayor prevalencia de obesidad y de deficiencias hormonales en pacientes tratados con exéresis total. En nuestro estudio encontramos que varios pacientes habían recibido más de un abordaje quirúrgico, debido a recidiva del tumor, por lo que no comparamos los tipos de tratamiento con las deficiencias hormonales y presencia de obesidad. Sin tomar en cuenta el tipo de tratamiento la prevalencia de panhipopituitarismo y obesidad fueron altas.

Rosenfeld⁴ 2014 en una cohorte a 5 años realizada en pacientes americanos con diagnóstico de craneofaringioma reportó 54% con obesidad, Vinchon⁴¹ 2009 analizó 45 niños franceses con craneofaringioma durante 11 años, reportó obesidad en el 70% y obesidad severa en el 25%; a diferencia de nuestros niños mexicanos que presentaron una prevalencia de 82%, de los cuales el 53% se clasificó con obesidad severa. Aunque la prevalencia de obesidad difiere según la población de estudio probablemente debido al rol que juega la predisposición genética, el aumento del IMC es evidente en diferentes cohortes que lo comparan al diagnóstico y posterior al tratamiento.

Müller⁴² 2004 en un estudio longitudinal observó que la ingesta calórica en pacientes con craneofaringioma era normal y la obesidad se debía a un gasto calórico reducido por alteraciones en el comportamiento e hipomovilidad. Nuestro estudio apoya lo anterior ya que el programa de ejercicio fue realizado únicamente por el 38.5%, sin

embargo, también reporta una baja proporción de pacientes con apego al plan alimenticio del 24.5%. Estas dos condiciones se suman a los factores de riesgo para el desarrollo de obesidad en craneofaringioma.

Pereira²² 2005 señaló que a pesar de la sobrevida a largo plazo de los pacientes con craneofaringioma, se encontraban altas prevalencias de morbilidad cardiovascular, neurológica y psicosocial; especialmente en pacientes del género femenino, lo que coincide con nuestra serie de casos en la que se describe mayor prevalencia (62% vs 38%) del mismo género en los pacientes con síndrome metabólico.

CONCLUSIONES.

A pesar de que el craneofaringioma ha sido descrito histológicamente como un tumor benigno, su comportamiento agresivo predispone a que los pacientes que sobreviven a largo plazo desarrollen importantes secuelas como: múltiples deficiencias hormonales, obesidad y alteraciones metabólicas.

Asociado a este tipo de tumor se han observado menor metabolismo basal, menor actividad física e incumplimiento en las modificaciones de los hábitos alimenticios, aumentando el riesgo de obesidad severa.

Debido a que la obesidad es un factor primario de riesgo para morbilidad en la población general, la obesidad hipotalámica puede ser una complicación grave para los aspectos físico y psicológico de los pacientes con craneofaringioma. Cuando existe

obesidad severa se aprecia incremento de los factores de riesgo cardiovascular y de la morbimortalidad, aumentando la prevalencia de trastornos metabólicos.

El diagnóstico precoz y una intervención temprana de la disfunción endócrina reducen la morbilidad y pueden mejorar la calidad de vida a largo plazo.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes enfocado en la prevención y tratamiento de la obesidad, sus consecuencias y los factores de riesgo cardiovascular es indispensable así como el remplazo de las deficiencias hormonales en un intento por optimizar la calidad de vida de estos pacientes ya que las complicaciones pueden aparecer años tras el tratamiento.

RECOMENDACIÓN.

Considerando la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con craneofaringioma resultaría muy útil establecer una herramienta que permita predecir y clasificar el riesgo de futuras complicaciones.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad	Diciembre 2014	Enero 2015	Febrero	Marzo	Abril	Mayo 2015
Elaboración de protocolo						
Revisión y aprobación de protocolo por el Comité Académico						
Recolección de datos						
Análisis estadístico						
Informe final						
Elaboración de artículo para posible publicación						

ANEXO 1

CUADRO DE VARIABLES.

Variable	Tipo de variable	Categoría	Definición conceptual	Definición operacional
Sexo	Cualitativa nominal, dicotómica	Masculino/ Femenino	Características fenotípicas y genotípicas de un individuo.	1: Masculino 2: Femenino
Edad al diagnóstico	Cuantitativa continua	Años y meses	Edad en años y meses al momento de confirmar craneofaringioma	1: 0a - 4a11m 2: 5a- 9a11m 3:10a-14a11m 4:15a -18 ^a
Antecedentes Heredofamiliares	Cualitativa nominal, dicotómica	Positivo Negativo	Presencia de familiares de primer grado con sobrepeso, obesidad o síndrome metabólico.	1.- Si 2.-No
Centila de IMC	Ordinal	Porcentaje	Comparación del IMC del paciente con la media de IMC para la edad y sexo del paciente.	1.- Sobrepeso IMC > PC 75 2.- Obesidad IMC > PC 85 3.- Obesidad Severa IMC > PC 95
Síndrome Metabólico	Dicotómica	Presente Ausente	Conjunción de varias enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan su probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus.	1.- Si 2.- No

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Paciente N° _____

Registro _____

Sexo: _____

- 1.- Masculino
- 2.- Femenino

Edad al Diagnóstico: _____

- 1.- 0a- 4a11m
- 2.- 5a – 9a11m
- 3.- 10a – 14a11m
- 4.- 15a -18a

Antecedentes heredo-familiares _____

- 1.- SI
- 2.- NO

Centíla de Índice de Masa Corporal: _____

Peso _____ Kg /Talla _____ cms² = _____ Kg/cm²

Edad _____ Edad ósea _____ Percentil: _____

- 1.- Sobrepeso IMC > PC 75
- 2.- Obesidad IMC > PC 85
- 3.- Obesidad Severa IMC > PC 95

Cintura _____

Triglicéridos _____

HDL _____

TA _____ / _____

Glucosa _____

Criterios para síndrome metabólico en la infancia y adolescencia de la Federación Internacional de Diabetes FDI. El diagnóstico requiere la presencia de obesidad central y como mínimo 2 de los criterios restantes.

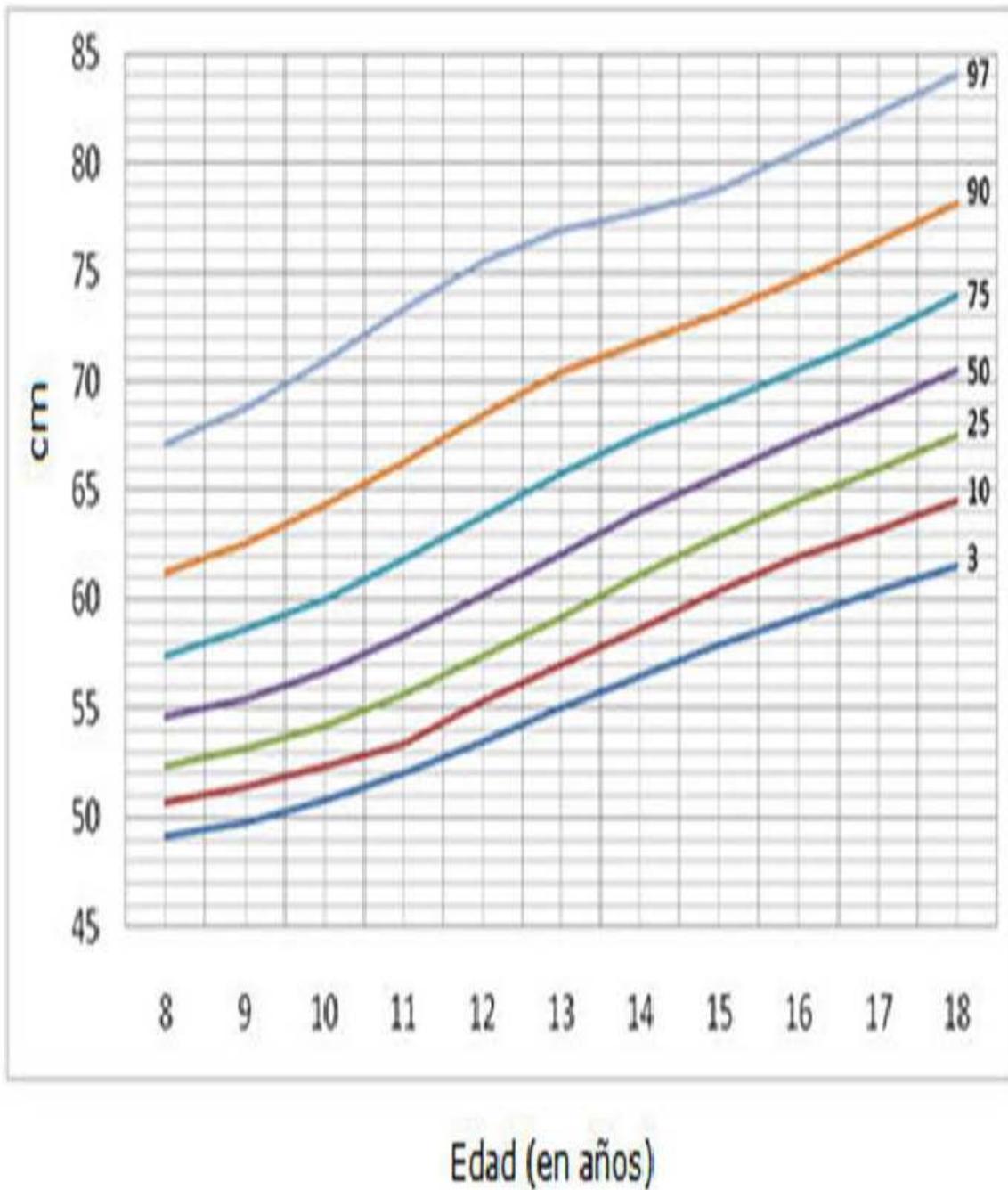
Edad	Obesidad (Cintura Abdominal)	Triglicéridos (mg/dl)	HDL Colesterol (mg/dl)	Presión Arterial (mm/Hg)	Glucosa (mg/dl)
6 < 10	>=P90	Xxx	xxx	xxx	Xxx
10 < 16	>=P90 o criterio adulto, si éste es menor	>=150	<40	Sistólica: >130 Diastólica: >85	SOG >100 o diabetes tipo 2
> 16 (Criterios del adulto)	Varones: >=94 cms. Mujeres: >=80 cms.	>=150	Varones: <40 Mujeres: <50	Sistólica: >130 Diastólica: >85	SOG >100 o diabetes tipo 2

P90: percentil 90: sobrecarga oral de glucosa.

Síndrome Metabólico _____

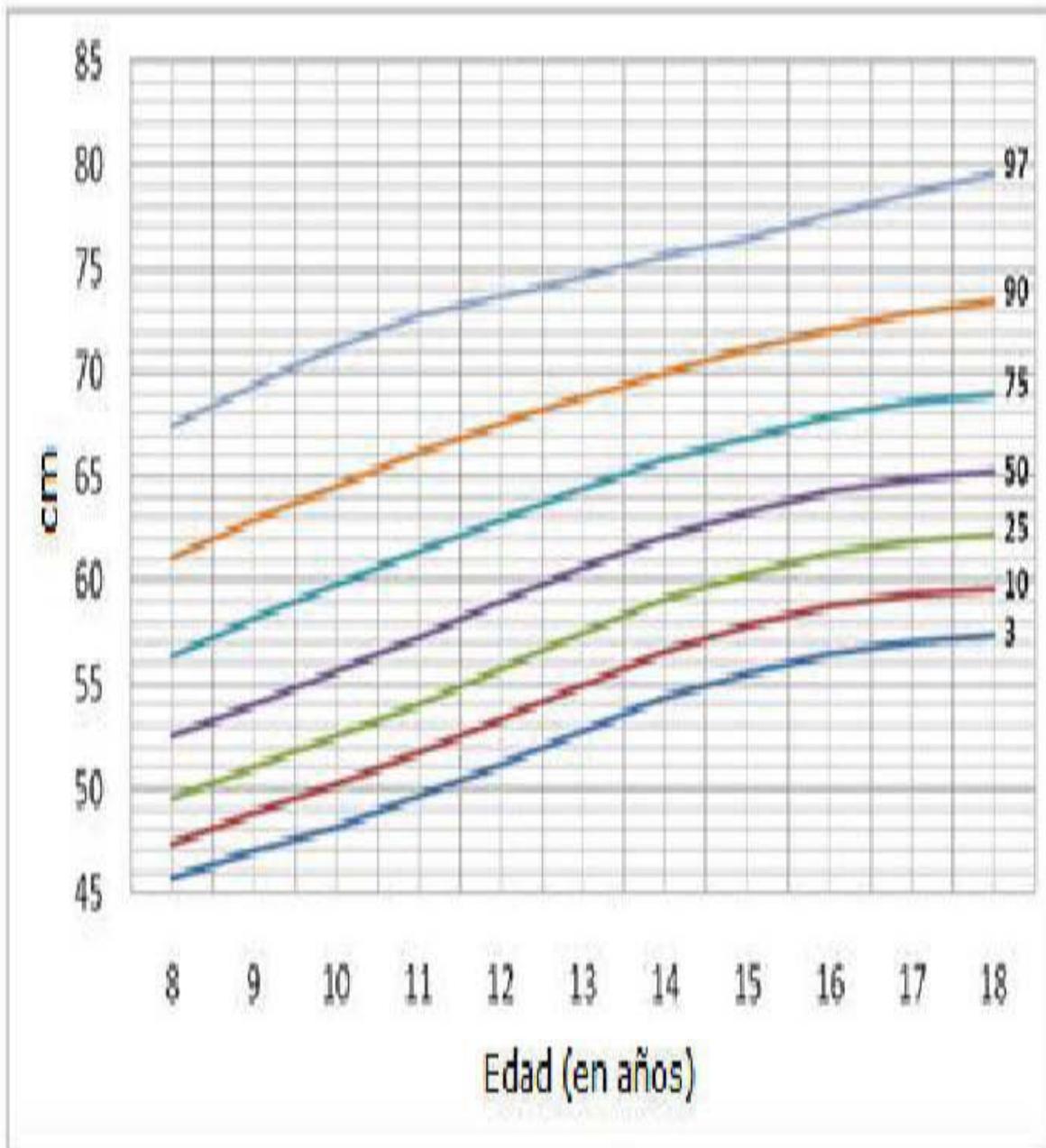
- 1.- SI
- 2.- NO

ANEXO 3



Percentiles de la circunferencia de la cintura (sexo masculino).

ANEXO 4



Percentiles de la circunferencia de la cintura (sexo femenino).

ANEXO 5

PERCENTILES PARA CINTURA OMS.

Percentilo	Varones					Mujeres				
	10°	25°	50°	75°	90°	10°	25°	50°	75°	90°
Edad (años)										
2	43,2	45,0	47,1	48,8	50,8	43,8	45,0	47,1	49,5	52,2
3	44,9	46,9	49,1	51,3	54,2	45,4	46,7	49,1	51,9	55,3
4	46,6	48,7	51,1	53,9	57,6	46,9	48,4	51,1	54,3	58,3
5	48,4	50,6	53,2	56,4	61,0	48,5	50,1	53,0	56,7	61,4
6	50,1	52,4	55,2	59,0	64,4	50,1	51,8	55,0	59,1	64,4
7	51,8	54,3	57,2	61,5	67,8	51,6	53,5	56,9	61,5	67,5
8	53,5	56,1	59,3	64,1	71,2	53,2	55,2	58,9	63,9	70,5
9	55,3	58,0	61,3	66,6	74,6	54,8	56,9	60,8	66,3	73,6
10	57,0	59,8	63,3	69,2	78,0	56,3	58,6	62,8	68,7	76,6
11	58,7	61,7	65,4	71,7	81,4	57,9	60,3	64,8	71,1	79,7
12	60,5	63,5	67,4	74,3	84,8	59,5	62,0	66,7	73,5	82,7
13	62,2	65,4	69,5	76,8	88,2	61,0	63,7	68,7	75,9	85,8
14	63,9	67,2	71,5	79,4	91,6	62,6	65,4	70,6	78,3	88,8
15	65,6	69,1	73,5	81,9	95,0	64,2	67,1	72,6	80,7	91,9
16	67,4	70,9	75,6	84,5	98,4	65,7	68,8	74,6	83,1	94,9
17	69,1	72,8	77,6	87,0	101,8	67,3	70,5	76,5	85,5	98,0
18	70,8	74,6	79,6	89,6	105,2	68,9	72,2	78,5	87,9	101,0

Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. *J Pediatr* 2004;145:439-44.

BIBLIOGRAFÍA.

- ¹Güemes-Hidalgo M., Muñoz-Calvo M.T., et. al. Secuelas endocrinológicas en niños y adolescentes supervivientes de tumores del sistema nervioso central tras 5 años de seguimiento. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80(6):357-364.
- ²Chico-Ponce de León F., Castro-Sierra E., et. al. Tumores Intracraneanos del niño. *Bol. Med.Hosp.Infant.Mex.* vol.63 no.6 nov./dic. 2006.
- ³Ortega –Aznar A., Romero-Vidal F.J. Tumores del sistema nervioso central en la infancia: aspectos clínicopatológicos. *Rev. Neurol* 2004;38 (6): 554-564.
- ⁴ Rosenfeld A., Arrington D., et.al. A Review of Childhood and Adolescent Craniopharyngomas With Particular Attention to Hypothalamic Obesity. *Pediatr Neurol* 2014; 50:4-10. 2014 Elsevier Inc.
- ⁵ Cuneo H, Rand C. Brain tumors of childhood 1st Ed. Blackwell Scientific Publications, 2012, England.
- ⁶ Pettorini BL, Tamburrini G, Massimi L, Caldarelli M, Di Rocco C. Endoscopic transventricular positioning of intracystic catheter for treatment of craniopharyngioma. Technical note. *J Neurosurg Pediatr*. 2009 Sep; 4(3): 245-8.
- ⁷WHO Classification of tumors of the central nervous system, The International Agency for Research on Cancer, D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, et al. 4th edition, 2007.
- ⁸Pettorini BL, Frassanito P, Caldarelli M, Tamburrini G, Massimi L, Di Rocco C. Molecular pathogenesis of craniopharyngioma: switching from a surgical approach to a biological one. *Neurosurg Focus*. 2010 Apr; 28(4): E1.

-
- ⁹ Wissof J, Jane J, Selman W, Fahlbusch R. Introduction: Craniopharyngioma. *Neurosurg Focus* 2010; 28 (4):1.
- ¹⁰ Keating R, Goodrich JT, Parker R. *Tumors of pediatric nervous system*. 1st ed. Thieme Ed. 2001 New York, NY.
- ¹¹ Terrazo y Lluch J, Rueda Franco F, Marhx Bracho A, Tratamiento con bleomicina por medio de reservorio de Omayá en craneofaringiomas quísticos de pacientes pediátricos, experiencia del Instituto Nacional de Pediatría, Noviembre 2006.
- ¹² Dastoli PA, Nicacio JM, Silva NS, Capellano AM, Toledo SR, Ierardi D. Cystic craniopharyngioma: intratumoral chemotherapy with alpha interferon. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011 Feb; 69(1):50-5.
- ¹³ Campbell PG, McGettigan B, Luginbuhl A, Yadla S, Rosen M, Evans JJ. Endocrinological and ophthalmological consequences of an initial endonasal endoscopic approach for resection of craniopharyngiomas.. *Neurosurg Focus*. 2010 Apr; 28(4):E8
- ¹⁴ Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev*. 2006 Jun; 27(4):371-97.
- ¹⁵ Komotar RJ, Roguski M, Bruce JN. Surgical management of craniopharyngiomas. *J Neurooncol*. 2009 May; 92(3):283-96.
- ¹⁶ Cohen M., Syme C., McCrindle B, Hamilton J. Autonomic nervous system balance in children and adolescents with craniopharyngioma and hypothalamic obesity. *European Journal of Endocrinology* (2013) 168 845-852.

-
- ¹⁷ Elowe-Gruau E., Beltrand J., Brauner R., et al. Childhood Craniopharyngioma: Hypothalamus-Sparing Surgery Decreases the Risk of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2013, 98(6): 2376-2382.
- ¹⁸ Liubinas SV, Munshey AS, Kaye AH. Management of recurrent craniopharyngioma. *J Clin Neurosci*. 2011 Apr; 18(4):451-7.
- ¹⁹ Muller HL. Childhood craniopharyngioma—current concepts in diagnosis, therapy and follow up. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Nov;6 (11):609-18.
- ²⁰ Elliott R, Wisoff J. Surgical management of giant pediatric craniopharyngiomas. *J Neurosurg pediatrics* 2010;6: 403-416.
- ²¹ Lamas Oliveira C. Metabolic consequences of craniopharyngioma and their management. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(9): 529-534. Elsevier Doyma.
- ²² Pereira AM, Schmidem, Schuttepj. High Prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62:197-204.
- ²³ Karavitaki N, Brufani C, Warner JT. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:397-409.
- ²⁴ Müller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1981-91.
- ²⁵ Lek N, Prentice P, Williams RM, Ong KK, Burke GA. Risk factors for obesity in childhood survivors of suprasellar brain tumours: a retrospective study, *Acta Paediatr*. 2010;99:1522-6

-
- ²⁶ Rosenfeld A., Arrington D., et.al. A Review of Childhood and Adolescent Craniopharyngomas With Particular Attention to Hypothalamic Obesity. *Pediatr Neurol* 2014; 50:4-10. 2014 Elsevier Inc.
- ²⁷ Harz KJ, Müller HL, Waldeck E, Pudal V, Roth C. Obesity in patients with craniopharyngioma: assessment of food intake and movement counts indicating physical activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5227-31.
- ²⁸ Holmer H, et al. Reduced energy expenditure and impaired feeding-related signals but not high energy intake reinforces hypothalamic obesity in adults with childhood onset craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5395-402.
- ²⁹ Manley PE, McKendrick K, et al. Sleep dysfunction in long term survivors of craniopharyngioma. *J. Neurooncol.* 2012;108:543-9.
- ³⁰ Roth CL, Hunneman DH, et al. Reduced sympathetic metabolites in urine of obese patients with craniopharyngioma. *Pediatr Res.* 2007;71:496-501.
- ³¹ O’Gorman Cs, Simobeauroy J, et al. Sleep-disordered breathing is increased in obese adolescents with craniopharyngioma compared with obese controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2211-8.
- ³² Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody JN, et al. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:81-6.
- ³³ Crom DB, Smith D, et al. Health status in long-term survivors of pediatric craniopharyngiomas. *J Neurosci Nurs.* 2010; 42:323-328.
- ³⁴ Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev.* 2006 Jun; 27(4):371-97.

-
- ³⁵ Cohen M., Syme C., et.al. Autonomic nervous system balance in children and adolescents with craniopharyngioma and hypothalamic obesity. *European Journal of Endocrinology* (2013); 168: 845-852.
- ³⁶ Aradillas-García C, et al. El impacto de la televisión sobre la prevalencia del síndrome metabólico en población infantil de San Luis Potosí. *Bioquímica. Mediographic Artemisa* vol33N°1 Enero-Marzo2008. p10-18.
- ³⁷ Chico-Ponce de León F., Castro-Sierra E., et. al. Tumores Intracraneanos del niño. *Bol. Med.Hosp.Infant.Mex.* vol.63 no.6 nov./dic. 2006.
- ³⁸ Pettorini BL, Frassanito P, Caldarelli M, Tamburrini G, Massimi L, Di Rocco C. Molecular pathogenesis of craniopharyngioma: switching from a surgical approach to a biological one. *Neurosurg Focus.* 2010 Apr; 28(4): E1.
- ³⁹ Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP. Endocrine and cardiovascular late effects among adults survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survey Study. *Cancer* 2003; 97:663-73.
- ⁴⁰ Garrido EP, Calzada R. Alteraciones endocrinológicas en niños con tumores intracraneanos. Julio 1996.
- ⁴¹ Vinchon M, et. al. Craniopharyngioma and hypothalamic obesity in children. *Child Nerv Syst* (2009) 25:347-352.
- ⁴² Müller HL, Enser A, Faldum A.et. al. Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 89:3298-3305.