

Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la apoplejía hipofisaria

M. CATALÀ^a, A. PICÓ^a, F. TORTOSA^a, C. VARELA^a, A. GILSANZ^a, T. LUCAS^a, B. MORENO^a, G. OBIOLS^a, C. PÁRAMO^a, E. TORRES^a, A. ZUGASTI^a Y C. VILLABONA (COORDINADOR)^{a,b}

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PITUITARY APOPLEXY

Pituitary apoplexy (PA) is an ischemic or hemorrhagic phenomenon that is usually found in the context of a pituitary adenoma. PA is produced as a result of an infarction with subsequent hemorrhage and edema of the tumor. The acute form is considered a neuroendocrinological emergency. Onset is abrupt and this form is characterized by thunderclap headache together with nausea, vomiting, visual disturbances and cranial nerve involvement. The more frequent subclinical form is clinically silent.

The diagnosis of PA is based on typical clinical findings in the context of a pituitary tumor. PA can provoke any type of transitory or permanent pituitary hormone deficiency. The most important of these is abrupt ACTH and cortisol deficiency as it can be life-threatening.

When AP is suspected, endocrinological evaluation should be performed with baseline and peripheral pituitary hormone determinations. Subsequently endocrinological evaluation should be performed in the stabilization phase to evaluate remaining hormonal hypersecretion in the case of prior functioning tumors and diagnosis of possible permanent hypopituitarism as a sequel of PA.

To confirm clinical diagnostic suspicion, a neuroimaging test –computerized axial tomography or magnetic resonance imaging of the pituitary– should be performed.

Consensus on the optimal treatment of PA is lacking. Classically, given that the determining feature of AP is increased intra-parasellar pressure, decompressive surgery used to be considered the treatment of choice. However, in the last few years, conservative medical treatment with steroids has been used, especially when visual impairment is absent.

Key words: Pituitary tumor. Pituitary apoplexy. Apoplectic stroke.

^aGrupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

^bServei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

La apoplejía hipofisaria (AH) es un fenómeno isquémico o hemorrágico que aparece generalmente en un adenoma hipofisario. La AH se produce como consecuencia de un infarto con aparición posterior de hemorragia y edema del tumor. La forma aguda se considera una urgencia neuroendocrinológica, ocurre de forma brusca y se caracteriza por un cuadro de cefalea brusca, junto con náuseas, vómitos, alteraciones del campo visual y afección de pares craneales. La forma subclínica es más frecuente y es silente.

El diagnóstico de la AH se basa en un cuadro clínico típico en el contexto de un tumor hipofisario. La AH puede provocar cualquier deficiencia hormonal hipofisaria transitoria o permanente. El déficit brusco de corticotropina y de cortisol es el más importante, por el riesgo vital que conlleva.

En el momento de la sospecha diagnóstica se debe llevar a cabo una evaluación endocrinológica con determinación de las hormonas basales hipofisarias y las correspondientes periféricas. Posteriormente, se realizará una valoración endocrinológica en la fase de estabilización encaminada a evaluar el funcionamiento remanente de la hipersecreción hormonal, en el caso de tumores funcionantes previos, y al diagnóstico de un posible hipopituitarismo permanente como secuela de la AH. Para la confirmación de la sospecha diagnóstica clínica se debe realizar una prueba de neuroimagen, una tomografía computarizada o una resonancia magnética hipofisarias.

No existe un consenso sobre el tratamiento óptimo de la AH. Clásicamente, dado que el determinante de la lesión por AH es el aumento de la presión intraparaselar, la cirugía descompresiva se consideraba el tratamiento de elección. Sin embargo, en los últimos años se ha utilizado el tratamiento médico conservador con esteroides, especialmente si no existen déficit visuales.

Palabras clave: Tumor hipofisario. Apoplejía hipofisaria. Ictus apopléctico.

CONCEPTO

La denominación *apoplejía hipofisaria* (AH) se utiliza para describir el fenómeno tanto isquémico como hemorrágico, que se puede producir en un adenoma hipofisario, aunque también puede ocurrir en una glándula hipofisaria normal¹.

Correspondencia: Dr. C. Villabona.
 Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge.
 Feixa Llargà, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
 Correo electrónico: 13861cva@comb.es

Manuscrito recibido el 17-10-2005; aceptado para su publicación el 19-10-2005.

FORMAS DE PRESENTACIÓN

La AH se puede presentar de 2 formas:

– Aguda: aparece de forma brusca en 24-48 h y se considera una urgencia neuroendocrinológica, potencialmente mortal, que en ocasiones precisa de descompresión neuroquirúrgica.

– “Silente” o subclínica: de evolución más insidiosa, con manifestaciones clínicas leves o ausentes, generalmente producida por hemorragia intratumoral. Suele evidenciarse por técnicas de imagen: tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), o en el estudio histológico del material procedente de la cirugía de los tumores hipofisarios.

PREVALENCIA

La forma aguda es poco frecuente, descrita tan sólo en el 1-2% de los adenomas de hipófisis. La forma subclínica es más frecuente. En más del 10% de los adenomas hipofisarios intervenidos, el estudio anatómopatológico evidencia hemorragia, necrosis o cambios quísticos². La edad media de presentación de la AH es de 51-52 años, y es más frecuente en el varón (60%)³⁻⁵.

BASES FISIOPATOLÓGICAS Y CRONOLOGÍA

Los mecanismos por los que un adenoma hipofisario puede desarrollar una AH no están claramente establecidos. Se sugiere que la necrosis isquémica, el rápido crecimiento tumoral, las anomalías vasculares del tumor y la compresión de la arteria hipofisaria superior contra el diafragma selar son mecanismos que contribuyen a la apoplejía⁶.

La AH se inicia, habitualmente, con un infarto del tumor y las estructuras vecinas y, posteriormente, aparece hemorragia y edema. El rápido aumento de la presión intraparaselar (47 mmHg de mediana en la AH frente a los 7-15 mmHg en condiciones normales) y del volumen tumoral origina una súbita expansión, que produce una compresión mecánica de las vías ópticas y de las estructuras internas del seno cavernoso⁷. La hemorragia suele encapsularse dentro del tumor, pero con frecuencia se produce extravasación de sangre al espacio subaracnoideo. En los grandes macroadenomas con extensión supraselar se puede producir una hidrocefalia obstructiva como complicación de una AH.

La destrucción glandular puede ser variable: parcial o total, y transitoria o permanente, según las características de la apoplejía, y será una destrucción glandular del 75-90% para que se produzcan déficit hormonales permanentes.

En la fase aguda, las concentraciones en sangre de las hormonas hipofisarias pueden ser normales y evolucionar durante los siguientes días o meses a:

TABLA 1. Factores predisponentes de la apoplejía hipofisaria

Hipertensión arterial
Tratamiento con bromocriptina
Empleo de estrógenos
Traumatismo craneal
Cetoacidosis diabética
Tratamiento con anticoagulantes y ácido acetilsalicílico
Radioterapia hipofisaria
Pruebas diagnósticas con TRH, GnRH y TRH + GnRH + insulina
Administración de gadolinio para la realización de una resonancia magnética
Anestesia
Acromegalia
Síndrome de Cushing

TRH: hormona liberadora de tirotropina; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina.

– Hipopituitarismo, que puede ser de diversos grados: transitorio o permanente. La mayoría de los pacientes presentan deficiencias de hormona de crecimiento (GH), y de hormona luteinizante (LH) y de hormona foliculoestimulante (FSH) (75-90%), y en un número significativo (40-50%) de corticotropina (ACTH) o tirotropina (TSH)⁸.

– Silla turca vacía, con o sin deficiencias hormonales⁹.

La hipófisis posterior no suele afectarse, aunque se han descrito casos de diabetes insípida¹⁰. No se han descrito alteraciones en la secreción de prolactina⁸.

FACTORES DE RIESGO

Se sugiere que los adenomas productores de GH y de ACTH, así como los grandes adenomas no funcionantes, especialmente los corticotropinomas silentes, tienen un riesgo elevado de presentar una apoplejía^{2,11}. Se han descrito casos durante la gestación³. En la tabla 1 se exponen los factores predisponentes, si bien en la mayoría de los casos no está presente ninguno de ellos¹².

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas dependen del mecanismo subyacente predominante. Es decir, de tipo tumoral expansivo, con extravasación de sangre al espacio subaracnoideo, o de tipo destructivo, con destrucción parcial o completa de la hipófisis. Una oftalmoplejía extraocular asociada a una masa supraselar sugiere de forma consistente la existencia de una AH¹³. Tras la apoplejía, la hipofunción hipofisaria parcial o completa es su forma de expresión funcional más habitual¹⁴.

La manifestación clínica más frecuente es la cefalea que suele ser de localización retroorbitaria. Su instauración es brusca e intensa y precede a los otros síntomas y signos que se enumeran en la tabla 2. La alteración visual es frecuente y se manifiesta como paresia oculomotora, con diplopía en un número elevado de casos (67%)^{15,16}.

TABLA 2. Síntomas y signos de la apoplejía hipofisaria

Síntomas y signos	Porcentaje
Cefalea	95
Náuseas	80
Reducción del campo visual	71
Afección de pares craneales	
III	67
IV	4
VI	29
Reducción de la agudeza visual	66
Vómitos	57
Fotofobia	49
Pirexia	20
Descenso del grado de conciencia	11

Las manifestaciones propiamente endocrinológicas son menos frecuentes y son, de mayor a menor frecuencia: descenso de la libido, intolerancia al frío, letargia, alteraciones menstruales, impotencia y galactorrea.

La diplopía y el hipopituitarismo pueden mejorar tras la descompresión quirúrgica, o bien, espontáneamente, en el curso de semanas o meses al reabsorberse la hemorragia. Si no se actúa de forma rápida y adecuada, el paciente puede fallecer por hemorragia subaracnoidea aguda o precisar tratamiento del hipopituitarismo de por vida.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la AH es a menudo difícil, debido a que puede mimetizar otras situaciones. Se trata especialmente de un diagnóstico clínico basado en la presencia de síntomas típicos en el contexto de un tumor hipofisario. Tiene más importancia el estudio radiológico, ya que éste sí puede aportar datos específicos que orienten al diagnóstico. Sin embargo, algunos estudios analíticos pueden ser útiles.

Una AH puede provocar cualquier deficiencia hormonal hipofisaria transitoria o permanente, pero el déficit brusco de ACTH y en consecuencia de cortisol, es el más importante por el riesgo vital que conlleva. En un 44% de los casos se objetiva hiponatremia como consecuencia de una secreción inapropiada de hormona antidiurética (ADH) y del déficit de ACTH y de TSH. En un 20-30% de los casos, el déficit hormonal hipofisario precede a la AH^{15,16}.

Si bien la frecuencia de las diferentes alteraciones hormonales hipofisarias es variable, según las series, puede situarse alrededor de¹⁴:

- Hipogonadismo: 100%.
- Déficit de GH: 88%.
- Hiperprolactinemia: 67%.
- Insuficiencia adrenal aguda: 66%.
- Hipotiroidismo: 42%.
- Diabetes insípida: 3%.

La evaluación endocrinológica debe ir dirigida a detectar las alteraciones endocrinológicas descritas.

Debido a que, con frecuencia, la AH se comporta como una verdadera urgencia endocrinológica y a que se dispone de métodos analíticos hormonales de alta sensibilidad, que pueden aportar casi tanta información como las pruebas de estímulo, es preciso diferenciar 2 situaciones:

1. El momento agudo de la sospecha diagnóstica.
2. Tras el tratamiento, bien sea éste conservador o descompresivo.

Evaluación endocrinológica en el momento de sospecha diagnóstica

Se recomienda obtener y guardar una muestra de suero y otra de plasma para la determinación de:

- Cortisol, tiroxina (T₄) libre, FSH, LH, prolactina, testosterona total, globulina transportadora de la hormona sexual (SHBG) e índice de testosterona libre (en varones) o estradiol (en mujeres) y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) en suero.
- ACTH y alícuota de archivo para ADH en plasma.

Las determinaciones de cortisol y ACTH deberán interpretarse de acuerdo con los valores de normalidad, en función de la hora de extracción. Debido a la urgencia que supone el trastorno, no debe demorarse el tratamiento con glucocorticoides una vez establecida la sospecha clínica, por lo que, de no haberse extraído una muestra de sangre antes del inicio de los glucocorticoides, el diagnóstico bioquímico de insuficiencia suprarrenal secundaria debe retrasarse a la fase de estabilización del proceso.

Evaluación durante la fase de estabilización

Irà dirigida a evaluar el funcionamiento remanente de la hipersecreción hormonal en el caso de tumores funcionantes previos sobre los que haya asentado la hemorragia y a diagnosticar un posible hipopituitarismo permanente como secuela del acontecimiento. A tal fin, procede realizar una evaluación endocrinológica estándar para diagnosticar un hipopituitarismo.

Evaluación de la función suprarrenal

Determinación basal del cortisol sérico y la ACTH en plasma a las 8.00 h, tras un mínimo de 36 h sin recibir hidrocortisona (si el paciente recibe tratamiento con glucocorticoides sintéticos, éstos deberían sustituirse por hidrocortisona, por su menor vida media, a dosis sustitutivas, con anterioridad a la evaluación del eje hipofisario-suprarrenal)¹⁷.

- Si la concentración sérica de cortisol es inferior a 6 µg/dl (con concentración plasmática de ACTH baja o inapropiadamente baja) o superior a 17 µg/dl (inde-

pendientemente de las concentraciones de ACTH), es suficiente para establecer o descartar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, y no será necesario realizar ninguna prueba de estímulo.

– Por el contrario, si la concentración sérica de cortisol se encuentra entre 6 y 17 µg/dl, se recomienda la realización de una prueba de provocación mediante hipoglucemia insulínica (HI) (0,1 U/kg de peso), con extracción de sangre (suero y plasma) para cortisol y ACTH en los tiempos –15, 0, 15, 30, 60 y 90 min. Una respuesta de cortisol sérico superior a 20 µg/dl descartaría una insuficiencia suprarrenal.

– Si estuviera contraindicada la prueba de la HI, se recomienda la realización de un estímulo con ACTH sintética (1 o 250 µg, por vía intravenosa) con extracción de sangre (suero) para la determinación de cortisol a los 0, 15, 30 y 60 min. Una respuesta de cortisol sérico superior a 20 µg/dl descartaría una insuficiencia suprarrenal.

Evaluación del eje somatotropo

– Si existe afección de 2 o más ejes (p. ej., adrenal, tiroideo y gonadal), es suficiente la constatación de una concentración de IGF-1 < 2 desviaciones estándar para la edad y el sexo del paciente, para documentar el déficit de GH.

– Si existe 1 sólo eje afectado se recomienda, junto a la determinación de las concentraciones de IGF-1, la realización de una prueba de estímulo, preferentemente una HI, si no está contraindicada. Una respuesta de GH < 3 ng/ml, junto a concentraciones de IGF-1 inferiores a 2 desviaciones estándar para la edad y el sexo, son diagnósticas de déficit de GH.

– Si no hay ningún eje afectado, es recomendable la realización de 2 pruebas de estímulo (HI y una segunda elegida entre las de mayor experiencia en el servicio que atiende al paciente, con la excepción de la prueba de estímulo con clonidina) más la determinación de las concentraciones de IGF-1¹⁸. El umbral de respuesta de GH a la segunda prueba de estímulo depende de la prueba utilizada. Si se utiliza el estímulo con glucagón, el punto de corte de la respuesta de GH sérica debe situarse también en 3 ng/ml.

Evaluación del resto de ejes hipofisarios

Es suficiente con la determinación basal de hormonas hipofisarias junto con las correspondientes periféricas: TSH, T₄ libre, LH, FSH, testosterona total (índice de testosterona libre o testosterona libre) en varones, o estradiol en mujeres, y prolactina.

Evaluación de la función neurohipofisaria

Es muy infrecuente la presencia de diabetes insípida en la apoplejía hipofisaria (< 3%), por lo que su estudio exhaustivo no debe ser una práctica sistemática. No obstante, la constatación de una natremia superior a 145 mmol/l debería alertar de la posibilidad de dia-

betes insípida. En este caso, procede cuantificar, una vez realizada la sustitución tiroidea y suprarrenal, la diuresis diaria y, en caso de ser ésta elevada, realizar una prueba clásica de deshidratación. Lo esperable en la situación aguda es encontrar hiponatremia, por una secreción inapropiada de ADH o como resultado de la hipersensibilidad a la ADH condicionada por el hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Es la más importante para confirmar la sospecha diagnóstica clínica. La introducción de la TC cerebral permitió la detección de los adenomas hipofisarios y de la hemorragia intratumoral. Aun así, en la mayoría de la series, la TC tan sólo evidenciaba hemorragia en un 20 a un 30% de los casos. Realizada 24-48 h tras el inicio del cuadro clínico, muestra típicamente una captación no homogénea del contraste o una intensidad elevada. Ocasionalmente, se puede ver un anillo resaltado o un nivel líquido de alta densidad. Sin embargo, no existen signos patognomónicos de apoplejía en la TC hipofisaria. La incorporación posterior de la RM ha aumentado el porcentaje de evidencia de tumor hipofisario y de hemorragia intratumoral en los casos clínicos con sospecha de AH con sensibilidades cercanas al 100 y al 88%, respectivamente, lo que confirma la superioridad de la RM frente a la TC hipofisaria en la confirmación de la sospecha clínica de la AH. Característicamente, muestra un aumento de la intensidad en las secuencias SE-T₁. Las secuencias SE-T₁ posgadolinio no aportan datos adicionales al diagnóstico. Las secuencias SE-T₂ pueden mostrar áreas de baja densidad junto con otras de alta densidad en relación con la presencia de elementos de degradación de la sangre, de forma que una AH puede presentarse con diferentes hallazgos en la RM en función del tiempo pasado desde el episodio hasta la realización de la técnica radiológica. Junto a ello, permite describir el volumen y la extensión supraselar del tumor, la compresión de las estructuras adyacentes, estimar el tiempo pasado desde que ocurrió la apoplejía y diferenciar la poco frecuente, pero importante, apoplejía optoquiasmática subsidiaria de evacuación intracraneal^{14,17,18}. Finalmente, debería realizarse una angiografía para descartar un aneurisma intracraneal con hemorragia subaracnoidea en los casos con diagnóstico clínico de apoplejía y ausencia de evidencia de hemorragia intratumoral en la RM hipofisaria.

TRATAMIENTO

La principal decisión en el manejo de la AH se centra en la elección entre el tratamiento médico conservador o quirúrgico^{7,12,19-24}. Históricamente, la decisión se decantó por la cirugía descompresiva^{19,21-23}. Ello se basaba, empíricamente, en la presunción, demostrada recientemente, de que el determinante de los daños

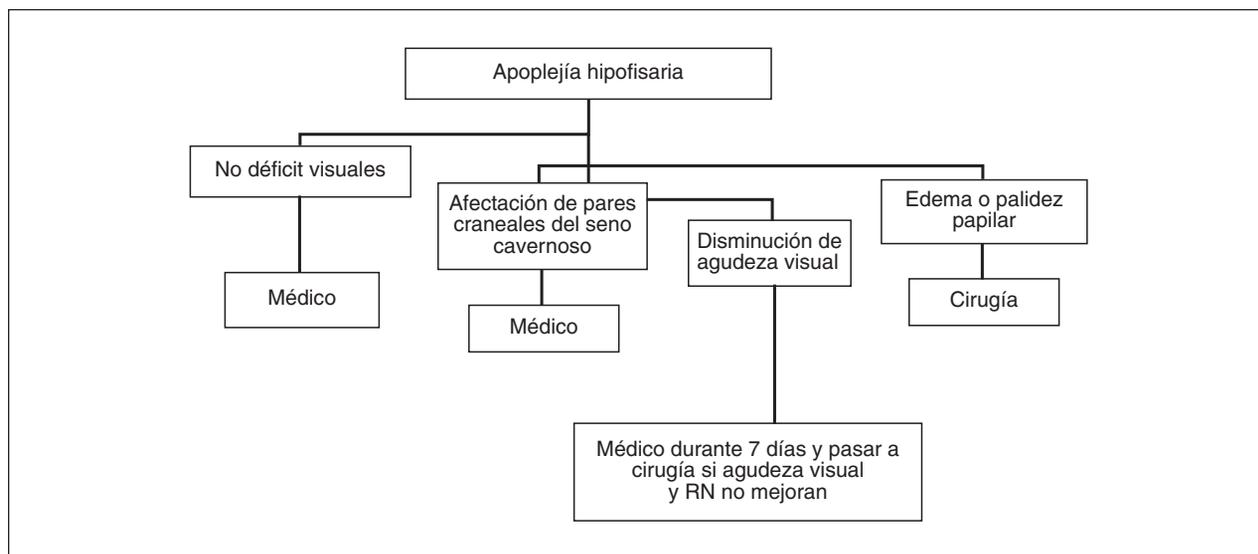


Fig. 1. Guía del manejo terapéutico de la apoplejía hipofisaria.

por AH era el aumento de la presión intraparaselar⁷. Autores de nuestro medio han seguido, en el pasado, este criterio^{21,22}. Una serie de 35 casos, publicada por la universidad Oxford, en 1999, demostró que la descompresión quirúrgica, llevada a cabo en los primeros 8 días de ingreso, conseguía una mejoría significativa de la agudeza y del campo visual¹⁹. Sin embargo, no mejoraban las parálisis oculares producidas por compresión de los senos cavernosos¹⁹. En la reciente serie de Ayuk et al⁵ se estudiaron 33 casos de AH. Los pacientes que tenían defectos visuales (46%) fueron tratados con cirugía descompresiva y los que no los tenían (54%) se trataron médicamente. Los resultados visuales y hormonales fueron iguales en ambos grupos. Sin embargo, apenas existen análisis de peso sobre los resultados del tratamiento de la AH, ya que no se dispone de suficientes datos, basados en la evidencia, ni líneas de consenso sobre su tratamiento óptimo.

No obstante, pueden establecerse algunos criterios. Los daños de la AH sobre la función hipofisaria con frecuencia son permanentes^{21,23,24}. En algunas series se conocía previamente que los pacientes incluidos presentaban adenomas hipofisarios así como los déficit funcionales antes del episodio de AH. Las deficiencias nuevas tras la AH persistieron con independencia de la forma de tratamiento. Por tanto, la función hipofisaria no es determinante en la elección del tratamiento²⁴.

El principal determinante de la forma de tratamiento es el efecto “masa en caja cerrada” de la AH; es decir, los defectos visuales.

– El *defecto campimétrico* puede ser reversible con tratamiento médico y no es indicación de cirugía descompresiva^{7,12,19,21-24}.

– La *agudeza visual* puede ser criterio quirúrgico, pero es abordable actualmente con tratamiento médi-

co, gracias a la posibilidad de medirla semanalmente junto con la RM¹⁹.

– El *edema o palidez de papila* es indicación de cirugía descompresiva^{7,12,19,21-24}.

El tratamiento médico conservador consiste en la aplicación de medidas antiinflamación y antiedema, como esteroides (prednisona, 60-80 mg/día, o deflazacort, 30 mg/día, durante 15 días o más). Puede añadirse manitol, según las necesidades. Las deficiencias hipofisarias deben sustituirse en cualquier caso. En la figura 1 se expone la guía del abordaje terapéutico de la AH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnold AC. Neuro-ophthalmologic evaluation of pituitary disorders. En: Melmed S, editor. The pituitary. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2002. p. 687-708.
2. Thapar K, Kovacs K. Morphology of the pituitary in health and disease. En: Becker KL, editor. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: Lippincott JP; 1995. p. 103-29.
3. De Heide LJ, Van Tol KM, Doorenbos B. Pituitary apoplexy presenting during pregnancy. Neth J Med. 2004;62:393-6.
4. Semple PL, Webb MK, De Villiers JC, Laws ER. Pituitary apoplexy. Neurosurgery. 2005;56:65-72.
5. Ayuk J, McGregor EJ, Mitchell RD, Gittoes NSL. Acute management of pituitary apoplexy Surgery or conservative management? Clin Endocrinol (Oxf). 2004;61:747-52.
6. Cardoso ER, Peterson EW. Pituitary apoplexy: a review. Neurosurgery. 1984;14:363-73.
7. Zayour DH, Selman WR, Arafah BM. Extreme elevation of intrasellar pressure in patients with pituitary tumor apoplexy: relation with pituitary function. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:5649-54.
8. Abboud CH F. Anterior pituitary failure. En: Melmed S, editor. The pituitary. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2002. p. 349-401.
9. Alatakis S, Malham GM, Fabinjiyi GC. Spontaneous haemorrhage into an empty sella turcica mimicking pituitary apoplexy. J Clin Neurosci. 2000;7:557-60.

10. Sweeney AT, Blake MA, Adelman SL, Habeebulla S, Nachtigall LB, Duff JM, et al. Pituitary apoplexy precipitating diabetes insipidus. *Endocr Pract.* 2004;10:135-8.
11. Lagares A, González P, Miranda S, Cabrera A, Lobato RD, Ramos A, et al. Adenomas corticotropos silentes: presentación de 2 casos que han presentado apoplejía hipofisaria. *Neurocirugía.* 2004;15:159-64.
12. Biouse V, Newman NJ, Oyesiku N. Precipitating factors in pituitary apoplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71: 542-5.
13. McFadzean RM, Doyle D, Rampling R, Teasdale E, Teasdale G. Pituitary apoplexy and its effect on vision. *Neurosurgery.* 1991;29:669-75.
14. Veldhuis JD, Hammond JM. Endocrine function after spontaneous infarction of the human pituitary: report, review and reappraisal. *Endocr Rev.* 1980;1:100-7.
15. Randeve HS, Schoebel J, Byrne J, Esiri M, Adams CB, Wass JA. Classical pituitary apoplexy: Clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51:181-8.
16. Wakai S, Fukushina T, Teramoto A, Sano K. Pituitary apoplexy; its incidence and clinical significance. *J Neurosurgery.* 1981;55:187-93.
17. Alfayate R, Mauri M, De Torre M, Pardo C, Picó A. Prueba de hipoglucemia insulínica en la exploración del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal. *Med Clin (Barc).* 2002;118:441-5.
18. Gómez JM, Espadero RM, Escobar-Jiménez F, Hawkins F, Picó A, Herrera-Pombo JL, et al. Growth hormone release after glucagon as reliable test of growth hormone assessment in adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:329-34.
19. Chanson P, Lepeintre JF, Ducreux D. Management of pituitary apoplexy. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5:1287-98.
20. Lubina A, Olchovsky D, Berezin M, Ram Z, Hadani M, Shimon I. Management of pituitary apoplexy: clinical experience with 40 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147: 151-7.
21. Carral San Laureano F, Gavilán Villarejo I, Olivera Fuster G, Ortego Rojo J, Aguilar Diosdado M. Apoplejía pituitaria: análisis retrospectivo en 9 pacientes con adenomas hipofisarios. *An Med Interna.* 2001;18:582-6.
22. Fernández-Real JM, Villabona CM, Montaña E, Acebes JJ, Ricart W, Sahún de la Vega M, et al. Apoplejía hipofisaria: análisis clínico-radiológico y curso clínico en 18 pacientes. *Neurología.* 1993;8:4-7.
23. Fernández-Real JM, Villabona CM, Montaña E, Acebes JJ, Ricart W, Sahún M, et al. Apoplejía hipofisaria: análisis de la función endocrina en 17 casos. *Med Clin (Barc).* 1991;96: 521-4.
24. Estopiñán V, Varela C, Riobó P, Melian E, Sánchez Franco F. Efectos de la apoplejía hipofisaria y su tratamiento en el cuadro hormonal. *Med Clin (Barc).* 1987;89:470-2.