

Dexametasona y edema cerebral peritumoral ¿Cuándo, cuánto y hasta cuándo?

Zaira Iraís Lara Lino,* Jesús Salvador Sánchez Díaz,* Enrique Antonio Martínez Rodríguez,† Samuel Pascual Epigmenio,* José Antonio Asiain Velázquez,* Karla Gabriela Peniche Moguel,* Rosalba Carolina García Méndez,* María Verónica Calyeca Sánchez*

RESUMEN

Los esteroides se han usado desde 1960 y, aunque están vinculados a efectos secundarios potenciales, desempeñan un papel decisivo en el tratamiento del edema cerebral asociado con tumores cerebrales de origen primario o secundario. Por otro lado, los esteroides juegan un rol de suma importancia dentro del manejo inicial, considerando que la mayoría de los tumores desencadena edema vasogénico. Presentamos el caso de una mujer de 48 años de edad con desviación de la comisura labial, hemiparesia hemicorporal izquierda y somnolencia secundarias a tumoración temporal derecha; fue tratada con 8 mg de dexametasona intravenosa cada ocho horas, con mejoría de sus signos y síntomas (reversión de la hemiparesia fasciocorporal izquierda y mejoría del estado de conciencia). Debido a sus propiedades farmacológicas, la dexametasona se considera el esteroide de elección para el tratamiento del edema cerebral peritumoral, tiene un mínimo efecto mineralocorticoide, alta potencia y una vida media más prolongada que el resto, aunque cualquier otro esteroide podría ser eficaz si se administra en dosis equivalentes. Actualmente, no se tiene definida la dosis, el tiempo de tratamiento y el esquema de reducción ideal respecto al uso de dexametasona en el paciente con edema cerebral peritumoral; las recomendaciones encontradas son dispares.

Palabras clave: Esteroides, edema cerebral peritumoral.

SUMMARY

Steroids have been used since 1960, and even though they are associated with potential side effects, they play a decisive role in treating cerebral edema associated with primary or secondary brain tumors. On the other hand, steroids play a very important role within the initial management, considering that most tumors trigger vasogenic edema. We present the case of a 48-year-old woman with deviation of the labial commissure, left hemicorporal hemiparesis and somnolence secondary to a right temporal tumor; she was treated with dexamethasone 8 mg intravenously every eight hours, with the improvement of signs and symptoms (reversal of left fasciocorporal hemiparesis and improvement of the state of consciousness). Due to its pharmacological properties, dexamethasone is considered the steroid of choice for the treatment of peritumoral cerebral edema; it has a minimal mineralocorticoid effect, high potency and a longer half-life than the rest, although any other steroid could be effective if administered in equivalent doses. Currently, the dose, treatment time and ideal reduction scheme regarding the use of dexamethasone in the patient with cerebral peritumoral edema have not been defined, and the recommendations found are very different.

Key words: Steroids, peritumoral cerebral edema.

RESUMO

Os esteróides têm sido usados desde 1960, e embora eles estão associados com os efeitos colaterais potenciais desempenham um papel decisivo no tratamento do edema cerebral associado a tumores cerebrais primários ou secundários. Por outro lado, os esteróides desempenham um papel muito importante no tratamento inicial, considerando que a maioria dos tumores desencadeiam edema vasogénico. Apresentamos o caso de uma mulher de 48 anos de idade, com desvio da comissura labial, hemiparesia hemicorporal esquerda e sonolência secundária à tumorção temporal direita tratada com 8 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 8 horas com melhora dos sinais e sintomas (reversão de hemiparesia fasciocorporal esquerda e melhora do estado de consciência). Devido a suas propriedades farmacológicas, a dexametasona é considerado o esteroide de eleição para o tratamento de edema cerebral peritumoral, tem um efeito mineralocorticoide mínimo, alta potência e uma vida média mais longa do que o resto, embora qualquer outro esteroide poderia ser eficaz se

administrado em doses equivalentes. Atualmente não foram definidas a dose, o tempo de tratamento e o esquema de redução ideal em relação ao uso de dexametasona no paciente com edema cerebral peritumoral, encontrando diferentes recomendações.

Palavras-chave: Esteróides, edema cerebral peritumoral.

INTRODUCCIÓN

Los esteroides se han usado desde 1960 y, aunque están asociados a efectos secundarios potenciales, desempeñan un papel decisivo en el tratamiento del edema cerebral asociado con tumores cerebrales de origen primario o secundario. La introducción de la terapia con esteroides a principios de la década de los 60 va de la mano con la disminución en los índices de morbimortalidad.^{1,2} El tratamiento de los tumores del sistema nervioso central es múltiple y, definitivamente, la cirugía ocupa un lugar primordial. Por otro lado, los esteroides juegan un rol de suma importancia dentro del manejo inicial, considerando que la mayoría de los tumores desencadena edema vasogénico. Está bien documentado que los esteroides controlan el edema que se presenta en torno a las neoplasias cerebrales; por esta razón, mejora la sintomatología, pero en la mayoría de los casos no atacan el tumor.³ En ocasiones, la respuesta terapéutica posterior a la administración de esteroides se produce de manera rápida, pero por lo general —aproximadamente en 75% de los pacientes— ocurre entre 24 y 72 horas después del inicio del fármaco.⁴ Hace más de 50 años se demostró que la dexametasona disminuye de forma efectiva el edema cerebral condicionado por tumores, lo cual revolucionó el tratamiento en este tipo de pacientes.⁵ La dexametasona se sintetizó por primera vez en 1958 y hasta la fecha continúa siendo el fármaco que ofrece un beneficio único.⁶ Posteriormente, otros esteroides (prednisona, prednisolona, metilprednisolona) han demostrado efectos antineoplásicos.⁷ Este trabajo tiene como objetivo informar la respuesta clínica al uso de la dexametasona y las variedades posológicas en su uso.

CASO CLÍNICO

Femenino de 48 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial sistémica de un mes de diagnóstico, en tratamiento con losartán 50 mg cada 12 horas. Inició su padecimiento el día 06 de diciembre de 2016, con cefalea continua, holocraneal, intensidad 7/10, que no

* Centro Médico Nacional «Adolfo Ruiz Cortines», IMSS, UMAE Núm. 14, Veracruz.

† Centro Médico ABC. Ciudad de México. México.

Recepción: 11/07/2017. Aceptación: 13/12/2017.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinacritica>

cedía a la administración de analgésicos, se acompañaba de náusea y vómito; progresó con desviación de la comisura labial, hemiparesia hemicorporal izquierda y somnolencia; por estas razones fue llevada al Servicio de Urgencias a valoración. Se realizó una TAC de cráneo, en la cual se observó a nivel temporal derecho una lesión ovoidea de bordes parcialmente definidos (*Figuras 1 y 2*), predominio isodenso y con áreas de mayor densidad en su interior (38 a 41 UH), con dimensiones de 42 × 39 mm, la cual reforzó a nivel periférico tras la administración de medio de contraste endovenoso. Alrededor de la lesión se observaba zona irregular, hipodensa, relacionada con edema cerebral; además, desplazamiento de la línea media de 18 mm y compresión del ventrículo lateral derecho. El diagnóstico fue tumoración temporal derecha. Se inició manejo en el Servicio de Urgencias, el cual incluyó uso de esteroides (dexametasona 8 mg IV cada ocho horas), con mejoría de signos y síntomas (reversión de la hemiparesia facio-corporal izquierda y mejoría del estado de conciencia). Ingresó a piso de Neurocirugía; posteriormente, se realizó exéresis completa de la tumoración, con reporte de probable glioblastoma. Ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde se brindó manejo neurocrítico. Durante su estancia se mantuvo con dexametasona.

DISCUSIÓN

Se conoce la asociación entre el edema cerebral peritumoral y el comportamiento maligno, principalmente en gliomas, meningiomas y metástasis. Los mecanismos por los cuales ocurre edema cerebral peritumoral aún no son completamente conocidos, principalmente radica en una barrera hematoencefálica (BHE) incompleta, careciendo de uniones fuertes a nivel de la microvasculatura cerebral.⁸ El edema cerebral no es una entidad clínica como tal, sino un estado clínico-patológico caracterizado por un exceso de acúmulo de agua en el parénquima cerebral, donde los mecanismos de compensación como el líquido cefalorraquídeo y el volumen sanguíneo (teoría de Monro-Kellie) han fallado.^{9,10} En 1967 Klatzo realizó una clasificación para edema cerebral, donde los dividió en dos grandes grupos: de tipo vasogénico y de tipo citotóxico.¹¹ Diversos estudios^{12,13} se han enfocado en demostrar la existencia de más tipos de edema basados en la integridad de la BHE, en su localización (intra- o extracelular), lesión directa a la célula, dilatación ventricular o sitio (sustancia gris o blanca); sin embargo, la mejor forma de integrar el entendimiento del edema cerebral es dividiéndolo en dos grandes grupos: intracelular y extracelular, con sus respectivos subtipos. El edema de tipo intracelular es el resultado de una lesión con daño directo a la célula nerviosa (citotóxica), descrita como un fallo de ener-

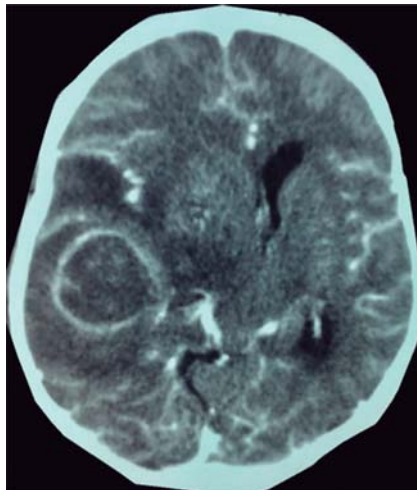


Figura 1.

Lesión temporal derecha (reforzamiento con medio de contraste).

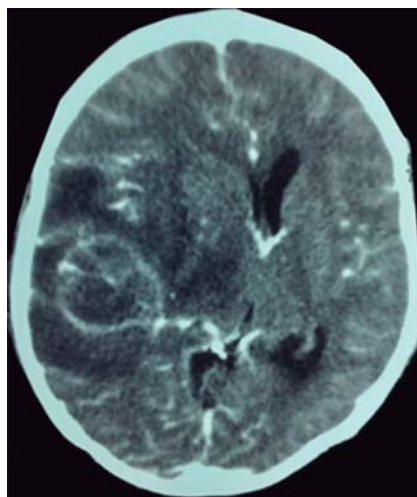


Figura 2.

Zona hipodensa relacionada con edema cerebral.

gía celular por interrupción en la función de la bomba iónica; esto se produce por una irrigación disminuida que altera la función de bomba Na-K-ATPasa (movimiento de sodio y potasio a los compartimentos extra- e intracelulares); al no poder movilizarse el sodio al espacio extracelular se acumula en el intracelular, con el consiguiente transporte de agua al intracelular, lo que finaliza en su acumulación y edema; la BHE se mantiene íntegra. En cuanto al edema extracelular, el líquido puede provenir tanto del líquido cefalorraquídeo como del mismo líquido intersticial; se subclasifica en edema vasogénico, hidrocefálico, osmótico, estasis y por proceso hidrodinámico¹⁴ (*Cuadro I*).

Antaño nos enseñaron a clasificar patologías específicas a algún tipo de edema (por ejemplo, isquemia cerebral aguda con edema citotóxico), hoy en día es un error suponer que no puedan coexistir dos o más tipos de edema en cualquier patología cerebral.¹⁵ La BHE es parte fundamental en el tejido nervioso, ya que es un filtro para moléculas tóxicas y permeable a sustancias

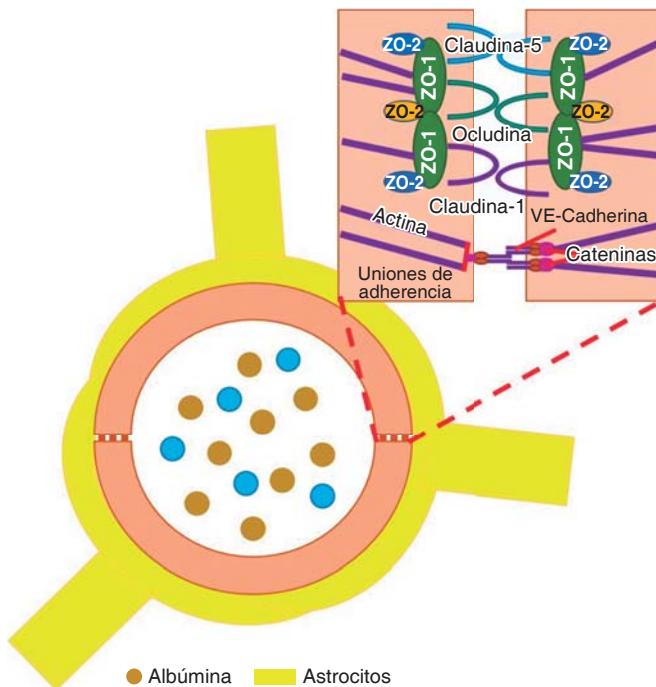
nutritivas para el sistema nervioso; consta de uniones estrechas para estas acciones, formadas de proteínas transmembrana llamadas claudinas y ocludinas que dan soporte a estas uniones (Figura 3).¹⁶

Está descrito que existen moléculas que son las responsables del edema extracelular entre las que des-

Cuadro I. Tipos de edema cerebral.

Localización	Tipo de edema	Fisiopatología	Ejemplos
Intracelular	Citotóxico	Fallo en la bomba Na-K-ATPasa	Hipoxia/anoxia
Extracelular	Vasogénico	Pérdida de integridad de la BHE	Tumores del SNC
	Hidrocefálico	Obstrucción del LCR, aumentando la presión hidrostática	HSA
	Osmótico	Por Osm sérica disminuida u Osm intersticial cerebral aumentada	SIHAD
	Estasis	Tumor que comprime el sistema de drenaje, con estasis y edema peritumoral	Compresión vascular por tumoración
	Hidrodinámico	Líquido proveniente del propio tumor	Tumores del SNC

Na-K-ATPasa = Bomba de sodio-potasio-ATPasa; BHE = Barrera hematoencefálica; SNC = Sistema nervioso central; LCR = Líquido cefalorraquídeo; HSA = Hemorragia subaracnoidea; Osm = Osmolaridad; SIHAD = Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.



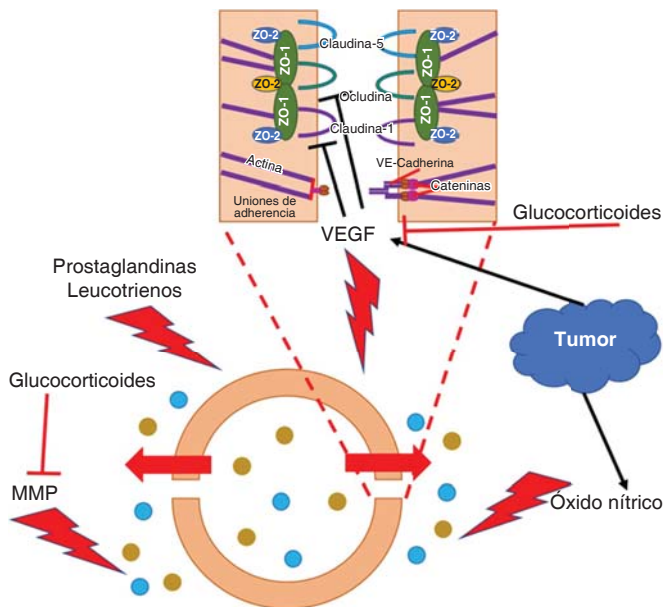
ZO = Zonula occludens; VE = Cadherina: Cadherina de endotelio vascular.

Las uniones estrechas entre las células endoteliales comprenden la barrera hematoencefálica. Claudina-5, claudina-1 y ocludina son proteínas importantes de la unión estrecha en esta barrera. Las proteínas zonula occludens (ZO) ZO-1, ZO-2 y ZO-3 anclan estas proteínas de unión estrecha al citoesqueleto de actina de células endoteliales. La cadherina endotelial vascular (VE-cadherina) es el componente principal de las uniones adherentes y está anclada al citoesqueleto de actina por las cateninas.

Figura 3. Barrera hematoencefálica, claudinas y ocludinas.

tafan factores de permeabilidad vascular, canales de membrana, transportadores y receptores, donde se ha centrado la atención en el uso de medicamentos que los atenúen. Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF) son factores angiogénicos, que en el sistema nervioso central (SNC) son producidos por neuronas, astrocitos y células endoteliales, cuya función es la proliferación y migración de células endoteliales en los tejidos. En condiciones normales no generan daño a la célula nerviosa; sin embargo, su aumento provoca una lesión directa y altera la homeostasis. Los tumores del SNC producen VEGF; este aumento genera un desbalance que altera la estructura de las claudinas y ocludinas, con lo que ocurre una hiperpermeabilidad de la BHE.^{17,18} A su vez, los VEGF inducen la síntesis y liberación de óxido nítrico, lo que genera vasodilatación, mayor flujo y edema.¹⁹ Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son responsables de la degradación de moléculas de la matriz extracelular, ayudando en la reparación de células nerviosas; a niveles altos (observados en tumores cerebrales), dañan la integridad de la BHE y contribuye aún más a la hiperpermeabilidad de dicha barrera.²⁰ Otros mecanismos moleculares implicados en la fisiopatología del edema extracelular están siendo estudiados; entre ellos se encuentran prostaglandinas y leucotrienos.²¹ Es un hecho que los glucocorticoides disminuyen los niveles de VEGF por parte de las células tumorales, demostrado por una disminución en la expresión de mRNA (RNA mensajero) de VEGF *in vitro* utilizando dexametasona.²² El uso de glucocorticoides ha demostrado aumentar la expresión de ocludinas y claudinas, aunque de los dos tipos de claudinas (1 y 5), sólo se ve beneficiada la claudina-5 por el uso de glucocorticoides, igualmente ayudado por la disminución de los VEGF.²³ Las MMP regresan a su estado basal al inhibir su sobreexpresión por los glucocorticoides tanto endógenos como exógenos (Figura 4).²⁴

Debido a sus propiedades farmacológicas, la dexametasona se considera el esteroide de elección para el tratamiento del edema cerebral peritumoral; tiene un mínimo efecto mineralocorticoide, alta potencia y una vida media más prolongada que el resto, aunque cualquier otro esteroide podría ser eficaz si se administra en dosis equivalentes.²⁵ A pesar de su uso común, ha sido difícil determinar la dosis óptima de la dexametasona en pacientes con edema cerebral peritumoral.²⁶⁻²⁸ Su principal indicación va en relación con el control de los síntomas y el manejo preoperatorio.²⁹ La respuesta clínica que presente el paciente será el criterio principal para evaluar la respuesta al tratamiento con esteroides. Se ha demostrado que la administración 24 a 48 horas previas al procedimiento quirúrgico tiene efecto potencial sobre el edema cerebral peritumoral y la condición clínica del paciente en el momento de la craneotomía.³⁰ Tras el evento



Mecanismo fisiopatológico donde el tumor aumenta la expresión de los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), alterando la estructura de claudinas y ocludina. Otros mecanismos moleculares inflamatorios ocasionan daño a la barrera hematoencefálica (BHE) y mayor edema extracelular. Los glucocorticoides inhiben los VEGF, mejorando la permeabilidad de la BHE.

Figura 4. Glucocorticoides y edema cerebral.

quirúrgico, los esteroides pueden discontinuarse en forma progresiva. En el caso de radiocirugía, el edema cerebral peritumoral puede persistir mayor tiempo y el requerimiento de esteroides puede prolongarse.³¹ Reducciones en la dosis deben ser consideradas después de siete a 10 días de administración. La interrupción abrupta después de este tiempo puede ser causa de hipocortisolismo, en particular, en escenarios clínicos de estrés (incremento de la demanda de esteroides endógenos), como la fiebre y el estrés físico. En presencia de hipocortisolismo, se debe administrar hidrocortisona (15-25 mg/día).³² Una gran variedad de esteroides sintéticos se encuentran disponibles para su uso terapéutico, en comparación con el cortisol, se caracterizan por diferentes propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas.^{15,33} A pesar del uso generalizado de la dexametasona para el manejo del edema cerebral peritumoral, no existe acuerdo respecto a la dosis, tiempo de tratamiento y esquema de reducción.³⁴ La administración de 4 mg/día de dexametasona para el tratamiento del edema cerebral peritumoral tiene el mismo grado de mejoría (evaluado por Karnofsky) que la administración de 16 mg/día después de una semana de tratamiento en pacientes sin signos de herniación inminente. Los efectos tóxicos son dependientes de la dosis y, durante un periodo de cuatro semanas, ocurrieron con más frecuencia en pacientes que usaban 16 mg/día $p = 0.03$.³⁵ La presencia o au-

sencia de síntomas, el tipo de los mismos, el tipo de déficit neurológico y el grado de edema observado en los estudios de imagen deben ser considerados para la prescripción de la dosis de dexametasona.³⁶ A través de una revisión sistemática se documentó que la dosis de dexametasona empleada para el tratamiento del edema cerebral peritumoral, reportada en los diferentes estudios, varía en un rango de ocho a 16 mg/día.³⁷ Sigue siendo dudoso si dosis superiores a 16 mg/día de dexametasona proporcionan beneficio adicional. La administración de los 16 mg/día se puede dar en dos a cuatro dosis. La dexametasona se puede discontinuar de manera lenta o rápida posteriormente a la cirugía. **Esquema de reducción lenta:** 4 mg dos veces al día por siete días, 2 mg dos veces al día por siete días, 1 mg dos veces al día por siete días y, finalmente, 1 mg al día por siete días; **esquema de reducción rápida:** la dexametasona puede ser suspendida tres días después de la cirugía. El criterio médico es importante en la toma de decisiones.³⁸

El uso de dexametasona es probablemente uno de los avances más importantes en el cuidado de pacientes neuroquirúrgicos, y ha mejorado su morbilidad y mortalidad en los últimos 50 años. En una época en que la supervivencia se ha incrementado en la población de pacientes, surgen las incógnitas respecto a dosis, duración y reducción del tratamiento.³⁹ Los efectos secundarios de la dexametasona son comunes, incrementan su gravedad dependiendo de la dosis y el tiempo de tratamiento. La mayoría de los efectos secundarios son manejables, pero algunos pueden ser fatales. La hipertensión arterial secundaria ocurre en 20% de los casos, la osteoporosis acompaña al 50% de los pacientes, la diabetes mellitus inducida por esteroides aparecerá en 50% de la población tratada, la miopatía ha sido descrita en 60% de los pacientes, incluso con una sola dosis, efectos psiquiátricos se han descrito en 60% de los casos, supresión inmunológica y vulnerabilidad frente a infecciones oportunistas son algunas de las complicaciones más temidas.⁴⁰

CONCLUSIÓN

Actualmente no se tiene definida la dosis, tiempo de tratamiento y esquema de reducción ideal respecto al uso de dexametasona en los pacientes con edema cerebral peritumoral; las recomendaciones encontradas son dispares, las dosis varían desde los 4 u 8 mg, hasta los 16 mg al día, divididas en dosis múltiples dependiendo de la severidad de los síntomas y el juicio médico. No existe evidencia clara para recomendar dosis superiores a 16 mg/día. La administración previa al evento quirúrgico tiene beneficios potenciales, pero el tiempo que se prolongará la terapia tras la cirugía es tema de controversia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruderman N, Hall T. Use of glucocorticoids in the palliative treatment of metastatic brain tumors. *Cancer*. 1965;18:298-306.
2. Jelsma R, Bucy PC. The treatment of glioblastoma multiforme of the brain. *J Neurosurg*. 1967;27(5):388-400.
3. Guinto G, Ortega CJ, Palacios BA. *Manual de diagnóstico para el consultorio*. Editorial Litoral. México, DF; 2004. pp. 135-138.
4. Boyd TS, Mehta MP. Stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Oncology (Williston Park)*. 1999;13(10):1397-1409.
5. Galicich JH, French LA, Melby JC. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *J Lancet*. 1961;81:46-53.
6. Murayi R, Chittiboina P. Glucocorticoids in the management of peritumoral brain edema: a review of molecular mechanisms. *Childs Nerv Syst*. 2016;32(12):2293-2302.
7. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1096-1106.
8. Papadopoulos MC, Saadoun S, Binder DK, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. Molecular mechanisms of brain tumor edema. *Neuroscience*. 2004;129(4):1011-1020.
9. Mahajan S, Bhagat H. Cerebral oedema: pathophysiological mechanisms and experimental therapies. *J Neuroanaesthesiol Crit Care*. 2016;3(4):22-28.
10. Rodríguez-Boto G, Rivero-García M, Gutiérrez-González M, Márquez-Rivas J. Conceptos básicos sobre la fisiopatología cerebral y la monitorización de la presión intracraneal. *Neurología*. 2015;30(1):16-22.
11. Klatzo I. Evolution of brain edema concepts. *Acta Neurochirurgica*. 1994;60:3-6.
12. Fishman RA. Brain edema. *N Engl J Med*. 1975;293(14):706-711.
13. Bingaman WE, Frank JI. Malignant cerebral edema and intracranial hypertension. *Neurol Clin*. 1995;13(3):479-509.
14. Bhardwaj A, Ulatowski JA. Cerebral edema: hypertonic saline solutions. *Curr Treat Options Neurol*. 1999;1(3):179-188.
15. Kaal EC, Vecht CJ. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol*. 2004;16(6):593-600.
16. Nag S, Manias JL, Stewart DJ. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema. *Acta Neuropathol*. 2009;118(2):197-217.
17. Tsukita S, Furuse M. Claudin-based barrier in simple and stratified cellular sheets. *Curr Opin Cell Biol*. 2002;14(5):531-536.
18. Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):9949-9975.
19. Esquenazi Y, Lo VP, Lee K. Critical care management of cerebral edema in brain tumors. *J Intensive Care Med*. 2017;32(1):15-24.
20. Broholm H, Rubin I, Kruse A, Braendstrup O, Schmidt K, Skriver EB, et al. Nitric oxide synthase expression and enzymatic activity in human brain tumors. *Clin Neuropathol*. 2003;22(6):273-281.
21. Chio CC, Baba T, Black KL. Selective blood-tumor barrier disruption by leukotrienes. *J Neurosurg*. 1992;77(3):407-410.
22. Heiss JD, Papavassiliou E, Merrill MJ, Nieman L, Knightly J, Walbridge S, et al. Mechanism of dexamethasone suppression of brain tumor-associated vascular permeability in rats. Involvement of the glucocorticoid receptor and vascular permeability factor. *J Clin Invest*. 1996;98(6):1400-1408.
23. Förster C, Silwedel C, Golenhofen N, Burek M, Kietz S, Mankertz J, et al. Occludin as direct target for glucocorticoid-induced improvement of blood-brain barrier properties in a murine *in vitro* system. *J Physiol*. 2005;565:475-486.
24. Yang JT, Lee TH, Lee IN, Chung CY, Kuo CH, Weng HH. Dexamethasone inhibits ICAM-1 and MMP-9 expression and reduces brain edema in intracerebral hemorrhagic rats. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(11):2197-2203.
25. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2009;96(1):103-114.
26. Miller JD, Leech P. Effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume-pressure relationships in patients. *J Neurosurg*. 1975;42(3):274-281.
27. Miller JD, Sakalas R, Ward JD, Young HF, Adams WE, Vries JK, Becker DP. Methylprednisolone treatment in patients with brain tumors. *Neurosurgery*. 1977;1(2):114-117.
28. Yeung WT, Lee TY, Del Maestro RF, Kozak R, Bennett J, Brown T. Effect of steroids on iopamidol blood-brain transfer constant and plasma volume in brain tumors measured with X-ray computed tomography. *J Neurooncol*. 1994;18(1):53-60.
29. Hardwidge C, Hettige S. Tumours of the central nervous system. *Surgery*. 2012;30(3):155-161.
30. Bell BA, Smith MA, Kean DM, McGhee CN, MacDonald HL, Miller JD, et al. Brain water measured by magnetic resonance imaging. Correlation with direct estimation and changes after mannitol and dexamethasone. *Lancet*. 1987;1(8524):66-69.
31. Sneed PK. Metastatic brain tumors. *Brain Cancer Atlas of Clinical Oncology of the American Cancer Society*. 2002;375-390.
32. Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(6):597-602.
33. Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer*. 2002;10(4):322-328.
34. Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(2):233-242.
35. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*. 1994;44(4):675-680.
36. Sturdza A, Millar BA, Bana N, Laperriere N, Pond G, Wong RK, et al. The use and toxicity of steroids in the management of patients with brain metastases. *Support Care Cancer*. 2008;16(9):1041-1048.
37. Millar BM, Beziak A, Tsao M, Sturdza A, Laperriere N. Defining the impact and contribution of steroids in patients receiving whole-brain irradiation for cerebral metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16(5):339-344.
38. Kostaras X, Cusano F, Kline GA, Roa W, Easaw J. Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2014;21(3):493-503.
39. Kotsarini C, Griffiths PD, Wilkinson ID, Hoggard N. A systematic review of the literature on the effects of dexamethasone on the brain from *in vivo* human-based studies: implications for physiological brain imaging of patients with intracranial tumors. *Neurosurgery*. 2010;67(6):1799-1815.
40. Roth P, Happold C, Weller M. Corticosteroid use in neurooncology: an update. *Neurooncol Pract*. 2015;2(1):6-12.

Correspondencia:

Dr. Jesús Salvador Sánchez Díaz
 Miguel Ángel de Quevedo Esq. Raz y Guzmán S/N,
 Col. Formando Hogar, 91859, Veracruz, Ver.
 E-mail: drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com