

PERFIL HIPOFISIARIO EN PACIENTES CON TRAUMA CRANEO ENCEFALICO
SEVERO EN UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO

JUAN CAMILO CIFUENTES GONZALEZ
GUILLERMO ANDRES GONZALEZ DIAZ

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2017

PERFIL HIPOFISIARIO EN PACIENTES CON TRAUMA CRANEO ENCEFALICO
SEVERO EN UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO

JUAN CAMILO CIFUENTES GONZALEZ
GUILLERMO ANDRES GONZALEZ DIAZ

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
Especialista en Medicina Interna

Asesor Clínico
ALEJANDRO PINZON TOVAR
Especialista en Medicina Interna- Endocrinología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
NEIVA - HUILA
2017

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Enero del 2017.

DEDICATORIA

A Dios por permitirnos realizar nuestros sueños.

A nuestros padres por el apoyo permanente

*GUILLERMO ANDRES
JUAN CAMILO*

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

Al Doctor ALEJANDRO PINZON TOVAR, Asesor Clínico, Especialista en Medicina Interna- Endocrinología, por su apoyo constante.

A los docentes especialistas en Medicina Interna por las experiencias y enseñanzas recibidas en forma permanente.

Al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, por facilitarnos los espacios para realizar esta investigación.

A todos, Mil Gracias...

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	17
1. JUSTIFICACION	18
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
3. OBJETIVOS	22
3.1 OBJETIVO GENERAL	22
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	22
4. ANTECEDENTES	24
5. MARCO TEORICO	26
5.1 EMBRIOLOGIA	26
5.2 ANATOMIA	27
5.2.1 Irrigación	29
5.3 DESARROLLO Y CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DE LAS CELULAS DE LA HIPOFISIS	30
5.3.1 Células somatotropas	30
5.3.2 Células lactotropas	31
5.3.3 Células tirotropas	31
5.3.4 Células corticotropas	31
5.3.5 Células gonadotropas	31
5.3.6 Otros tipos de células	31
5.4 FISIOLOGIA DEL EJE HIPOTALAMO- HIPOFISIS	32
5.4.1 Adrenocorticotropina	32
5.4.1.1 Síntesis	32
5.4.1.2 Secreción	33
5.4.1.3 Acción	34
5.4.2 Tirotropina (TSH)	35

	Pág.	
5.4.2.1	Síntesis	35
5.4.2.2	Secreción	35
5.4.2.3	TRH	36
5.4.2.4	Somatostatina	36
5.4.2.5	Control neural	36
5.4.2.6	Efectos del cortisol y los estrógenos	36
5.4.2.7	Acción	37
5.4.3	Somatotropina (GH)	37
5.4.3.1	Síntesis	37
5.4.3.2	Secreción	37
5.4.3.3	Hormona liberadora de hormona de crecimiento	37
5.4.3.4	Somatostatina	38
5.4.3.5	Secretagogos de hormona de crecimiento	38
5.4.3.6	Control neural	38
5.4.3.7	Control metabólico	38
5.4.3.8	Efectos de otras hormonas	39
5.4.3.9	Efectos de agentes neurofarmacológicos	39
5.4.3.10	Acción	39
5.4.4	Gonadotropinas: hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH)	41
5.4.4.1	Síntesis	41
5.4.4.2	Secreción	41
5.4.4.3	Acción	43
5.4.5	Prolactina	43
5.4.5.1	Síntesis	43
5.4.5.2	Secreción	44
5.4.5.3	Acción	45
5.4.6	Neurohipofisis	46
5.5	RESPUESTA ENDOCRINA AL TRAUMA Y AL ESTRÉS	47
5.6	EPIDEMIOLOGIA DEL PANHIPOPITUITARISMO	51
5.7	MANIFESTACIONES CLINICAS DEL PANHIPOPITUITARISMO	52
5.7.1	Deficiencia de adrenocorticotropina (ACTH)	53
5.7.2	Deficiencia de tirotropina (TSH)	54
5.7.3	Deficiencia de gonadotropinas (HIPOGONADISMO ECUNDARIO)	55
5.7.4	Deficiencia de somatotropina (GH)	56

5.7.5	Deficiencia de prolactina	57
5.7.6	Deficiencia de hormonas neurohipofisarias	57
5.8	CAUSAS INSUFICIENCIA HIPOFISIARIA	57
5.8.1	Neoplasias intracraneales	57
5.8.1.1	Tumores benignos	57
5.8.1.2	Tumores malignos primarios	58
5.8.1.3	Enfermedad metastasica	59
5.8.2	Quistes	59
5.8.3	Radiación	59
5.8.4	Lesiones infiltrativas	60
5.8.5	Infecciones	60
5.8.6	Hemocromatosis hereditaria	60
5.9	CAUSAS VASCULARES	60
5.9.1	Enfermedad cerebrovascular	60
5.9.1.2	Infarto hipofisario. (Síndrome de Sheehan)	60
5.9.1.3	Apoplejia hipofisaria	61
5.9.2	Hipofisitis	61
5.9.2.1	Hipofisitis linfocitica	61
5.9.2.2	Hipofisis granulomatosa	61
5.9.2.3	Hipofisis asociada A IgG4	61
5.9.3	Causas genéticas	61
5.9.4	Silla turca vacía	62
5.9.5	Trauma craneoencefálico	62
5.10	DIAGNOSTICO DE HIPOPITUITARISMO	65
5.10.1	Resonancia magnética	65
5.10.2	Valoración hormonal de los ejes hipofisarios	66
5.10.2.1	Corticotropina	66
5.10.2.2	Test de metirapona	66
5.10.2.3	Test de hipoglicemia inducida por insulina	67
5.10.2.4	Test de estimulación con consintropina	67
5.11	EVALUACION DE TIROTROPINA	67
5.12	EVALUACION DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO	67
5.13	EVALUACION DE GONADOTROPINAS	68
5.14	EVALUACION DE DEFICIENCIA DE ADH	69
5.15	TRATAMIENTO DEL HIPOPITUITARISMO	69
5.16	SEGUIMIENTO	71

	Pág.	
5.17	PRONOSTICO	71
6.	HIPOTESIS	75
7.	METODOLOGIA	76
7.1	TIPO DE ESTUDIO	76
7.2	MUESTRA	76
7.3	POBLACION DE ESTUDIO	76
7.3.1	Criterios de inclusión	76
7.3.2	Criterios de exclusión	76
7.4	RECOLECCION DE DATOS	76
7.5	EVALUACION HORMONAL	79
7.5.1	Cortisol	80
7.5.2	ACTH	80
7.5.3	TSH Y T4 Libre (TIROXINA)	80
7.5.4	Testosterona, estradiol, FSH Y LH	80
7.6	HISTORIA CLINICA	80
7.7	DIAGNOSTICO DE HIPOPITUITARISMO	82
7.8	ANALISIS DE RESULTADOS	85
7.9	ASPECTOS ÉTICOS	85
7.10	INSTRUMENTO DE MEDICION	86
8.	RESULTADOS	89
8.1	PACIENTES Y VARIABLES DEMOGRAFICAS	89
8.2	VARIABLES CLINICAS	90
8.3	VARIABLES ASOCIADAS	92
8.4	DESENLACES ASOCIADOS AL TRAUMA CRANEOENCEFALICO	94
8.5	VALORACION DE LA FUNCION HIPOFISIARIA	95
8.6	TIEMPO DE HOSPITALIZACION	97
8.7	ANALISIS POR EJE HIPOFISIARIO COMPROMETIDO	99
8.7.1	Eje adrenocorticotropo	99
8.8	EJE TIROTROPO	105
8.9	EJE GONADOTROPO	110
8.10	EJE SOMATOTROPO	114

		Pág.
8.11	EVALUACIÓN EN MÚLTIPLES EJES HIPOFISIARIOS	118
8.12	ESTANCIA HOSPITALARIA	120
8.13	MORTALIDAD	123
9.	DISCUSION	125
10.	CONCLUSIONES	133
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	135

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Operacionalización de variables	78
Tabla 2	Valores y rangos de referencia normales del perfil hipofisiario	84
Tabla 3	Instrumento de medición	86
Tabla 4	Mecanismos de lesión	89
Tabla 5	Variables sociodemográficas	90
Tabla 6	Escala Glasgow	91
Tabla 7	Hallazgos tomográficos	91
Tabla 8	Distribución de edad	93
Tabla 9	Variables asociadas	93
Tabla 10	Intervenciones adicionales	94
Tabla 11	Mortalidad asociada al trauma	95
Tabla 12	Características de las alteraciones hipofisarias aisladas	96
Tabla 13	Caracterización del hipopituitarismo múltiple y panhipopituitarismo	97
Tabla 14	Tiempos de hospitalización general, en UCI y tiempo de muerte	98
Tabla 15	Evaluación eje adrenocorticotropo variables cualitativas	100
Tabla 16	Medidas de tendencia central y dispersión de las variables cualitativas eje adrenocorticotropo	103
Tabla 17	Medidas de tendencia central y dispersión de sodio y potasio en eje adrenocorticotropo	104

	Pág.
Tabla 18 Evaluación del eje tirotrupo variables cualitativas	106
Tabla 19 Medidas de tendencia central y dispersión de las variables cualitativas eje tiroideo	108
Tabla 20 Medidas de tendencia central y dispersión de sodio y potasio en eje tiroideo	109
Tabla 21 Evaluación eje gonadotropo variables cualitativas	111
Tabla 22 Medidas de tendencia central y dispersión de las variables cualitativas eje gonadotropo	113
Tabla 23 Evaluación eje somatotropo variables cualitativas	115
Tabla 24 Medidas de tendencia central y dispersión de las variables cualitativas eje somatotropo	117
Tabla 25 Relación hipopituitarismo múltiple con Glasgow y APACHE	119
Tabla 26 Relación panhipopituitarismo con Glasgow y APACHE	119
Tabla 27 Relación hipopituitarismo múltiple con tiempos hospitalarios	121
Tabla 28 Relación panhipopituitarismo con tiempos hospitalarios	122
Tabla 29 Relación hipopituitarismo múltiple y panhipopituitarismo con mortalidad, tipo de lesión intracraneal y trauma asociado	124

GLOSARIO

ACTH: adrenocorticotropina

APACHE: acute physiology and chronic health evaluation II

ADH: hormona antidiurética

AMPc: monofosfato de adenosin cíclico

AVP: vasopresina

A1c: hemoglobina glucosilada.

BTF: brain trauma foundation

CRH: hormona liberadora de corticotropina

DMO: densidad mineral ósea

DRS: escala de clasificación de delirium

FSH: hormona foliculoestimulante

GH: hormona de crecimiento

GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento

GHS-R: Receptor secretagogo de la hormona de crecimiento

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas.

HCG: gonadotropina coriónica humana

HPA: hipotálamo- pituitaria- adrenal

IMC: índice de masa corporal

hPL: lactogeno placentario

HSA: hemorragia subaracnoidea

IGF-1: Factor de crecimiento insulinico tipo 1 o somatomedina

IgG4: inmunoglobulina G 4

LH: hormona luteinizante

LPH: lipotropina

mRNA: ácido ribonucleico mensajero

MSH: hormona estimulante de melanocitos.

MW: peso molecular

NB: neurocomportamental

OCM: oculomotor común

OMS: organización mundial de la salud

POMC: proopiomelanocortina

PRL: prolactina

PVN: núcleo paraventricular

QoL: escala para medición calidad de vida (quality of life)

SNC: sistema nervioso central

TAC: tomografía axial computarizada

TCE: trauma craneoencefálico

TNF: factor de necrosis tumoral

TRH: hormona liberadora de tirotrópina

TSH: hormona tirotrópica

TVP: trombosis venosa profunda

T4L: tiroxina.

UCI: unidad de cuidado intensivo.

RESUMEN

La presencia de hipopituitarismo secundario a trauma craneoencefálico (TCE) es una entidad que se ha reconocido ampliamente en las últimas 2 décadas. La identificación de estas alteraciones en la fase aguda son indispensables para poder llevar a cabo un seguimiento posterior e instaurar tratamiento en aquellos casos en los que se necesita.

Estudio ambispectivo, transversal y analítico. Durante un periodo de 23 meses se evaluaron 64 pacientes que ingresaron con trauma craneoencefálico severo determinando un perfil hipofisiario dentro de las primeras 72 horas. Los resultados de 64 pacientes (57 hombres, 7 mujeres), que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo con TCE severo, (media de la edad 34,5 años; rango 16-63). El 100% de los pacientes presentaba alteración en al menos un eje hipofisiario. De estos la insuficiencia somatotropa fue la más común (65.6%) seguido de la insuficiencia en el eje gonadotropo (57,8), tiroideo (51,6) y corticotropo (6,3%). La deficiencia en 2 ejes se encontró en (36%) y en 3 ejes en (17,18%), panhipopituitarismo en 9,4%.

No se encontró relación entre la severidad del trauma, los hallazgos imagenológicos intracraneales o la escala APACHE II.

La insuficiencia somatotropa se relacionó con mayor mortalidad ($p=0,05$), sin embargo no se demostró esto en los demás ejes evaluados.

La insuficiencia gonadotropa se asoció con aumentos en los tiempos de hospitalización; en UCI ($p=0,014$), general ($p=0,004$).

Es clara la alta prevalencia de insuficiencia hipofisiaria en pacientes con trauma craneoencefálico en la fase aguda. Existen posibles asociaciones respecto al pronóstico y desenlace de estos pacientes, sin embargo se requieren mayores estudios prospectivos que permitan esclarecer estas asociaciones, así como evaluar la persistencia de estos déficits a largo plazo y sus implicaciones en morbilidad y mortalidad.

Palabras clave. Trauma encefálico severo, hipopituitarismo, hipófisis, deficiencia de hormona de crecimiento.

SUMMARY

The presence of hipopituitarismo secondary to trauma craneoencefálico (TCE) is an entity that has been recognized widely in the last 2 decades. The identification of these alterations in the phase they are sharp are indispensable to be able to carry out a later follow-up and restore treatment in those cases in which he needs.

I study ambispectivo, trasversal and analytical During a period of 23 months there were evaluated 64 patients who entered with trauma craneoencefalico severely determining a profile hipofisiario in the first 72 hours. The results of 64 patients (57 men, 7 women), that entered to the unit of intensive care with severe TCE, (average of the age 34,5 years; range 16-63). 100 % of the patients was presenting alteration in at least an axis hipofisiario. Of these the insufficiency somatotropa was the most common (65.6 %) followed of the insuficiencia in the axis gonadotropo (57,8), thyroid (51,6) and corticotropo (6,3 %). The deficiency in 2 axes was in (36 %) and in 3 axes in (17,18 %), panhipopituitarismo in 9,4 %.

One did not find relation between the severity of the trauma, the findings imagenologicos intracraneales or the scale APACHE the IIInd.

The insufficiency somatotropa related to major mortality ($p=0,05$), nevertheless this was not demonstrated in other axes evaluated.

The insufficiency gonadotropo associated with increases in the times of hospitalization; in UCI ($p = 0.014$), general ($p=0.004$).

Discharge is clear prevalencia of insufficiency hipofisiaria in patients with trauma craneoencefálico in the sharp phase. Possible associations exist with regard to the forecast and conclusion of these patients, nevertheless there are needed major market studies that these associations allow to clarify, as well as to evaluate the persistence of these long-term deficits and his implications in morbimortalidad.

Key words. Encephalic severe trauma, hipopituitarismo, hypophysis, deficiency of hormone of growth.

INTRODUCCION

El trauma craneoencefálico es una patología frecuente a la cual los profesionales de la salud deben enfrentarse en el servicio de urgencias. Presentando una gran tasa de mortalidad y morbilidad física, psicológica y social.

Estas alteraciones fisiológicas y neurocognitivas dependerán en gran parte de la severidad del trauma craneoencefálico y el área encefálica comprometida. Sin embargo, en años más recientes, se ha establecido la importancia de las alteraciones neuroendocrinas asociadas al trauma craneoencefálico afectación de eje hipotalamo-hipofisiario. Que pueden originar o influir en la aparición de secuelas neurológicas y en la rehabilitación en general. Así mismo, el cuadro clínico secundario a una deficiencia hipofisiaria puede ser enmascarado o atribuido al evento traumático, afectando de esta manera la calidad de vida de nuestros pacientes. De igual forma no depende exclusivamente de los TCE severos, pudiéndose presentar con traumas de menor intensidad o incluso con traumas extracraneales.

Esta problemática y su desenlace no está del todo comprendida, y los hallazgos en la literatura son contradictorios respecto al grado de compromiso hipofisiario que se puede presentar en la fase aguda.

Por tanto, se decide realizar este estudio, en el que se pretende establecer esta problemática. Ya que en nuestro medio, no hay estudios similares ni que aborden esta temática. De igual forma se espera generar una base de datos que permita realizar estudios prospectivos posteriores y seguimiento a largo plazo de estos pacientes, permitiendo de esta forma evaluar la verdadera incidencia y prevalencia del hipopituitarismo secundario al trauma craneoencefálico.

1. JUSTIFICACION

Aunque la presencia de hipopituitarismo fue descrito hace casi 100 años en 1918, el entendimiento de esta condición solo se ha llevado a cabo en la última década. Algunos estudios han puesto de manifiesto la relación existente entre el trauma craneoencefálico y la presencia de hipopituitarismo que puede ser parcial o completa, generando un aumento en la mortalidad, alterando los resultados cognitivos y neuroconductuales finales^(1,2). Los pacientes con trauma craneoencefálico presentan síntomas neurológicos y cognitivos inherentes a la injuria cerebral que en la fase crónica se pueden sobreponer o enmascarar respecto a los cambios relacionados con la insuficiencia hipofisaria. Dentro de las alteraciones hormonales agudas se evidencia principalmente el compromiso de la neurohipofisis, con alteraciones en la arginina vasopresina, ya sea generando diabetes insípida o síndrome inadecuado de hormona antidiurética⁽³⁾, las cuales son condiciones que ponen en peligro la vida y por lo tanto nos encontramos a la expectativa de su presentación y ejercemos una búsqueda activa de estas condiciones, sin embargo no siempre tenemos en cuenta que asociado a esto se puede presentar compromiso de otras hormonas hipofisarias que pueden generar un gran impacto en el curso clínico del paciente aumentando la gravedad de la afección y generando un detrimento en los mecanismo de adaptación y respuesta al trauma⁽²⁾.

Los niveles bajos de testosterona se han relacionado con disminución de la calidad de vida, alteraciones en la fluidez verbal, memoria visual, verbal y procesamiento visoespacial, el déficit de hormona de crecimiento se ha asociado con mayores tasas de depresión y alteraciones emocionales. De igual manera efectos neuroprotectores a través del estradiol, efecto de mielinización y protección de oligodendrocitos por factor de crecimiento ⁽¹⁾.

El hipopituitarismo ha sido establecido como factor independiente de deterioro en la calidad de vida en concreto con alteraciones del sueño, disminución de la energía y mayor aislamiento social. Así mismo se ha relacionado con un deterioro en la recuperación funcional durante la rehabilitación, efectos directos sobre la función vascular y reparación posterior a lesiones hipoxicas a través del déficit de hormona de crecimiento, elevado riesgo cardiovascular y mayor compromiso metabólico, en particular alteración en los niveles de glucosa, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia a los 12 meses posterior al trauma⁽⁴⁾.

Durante la fase aguda del trauma se presenta un importante déficit hormonal que es esperable y que por lo general regula durante los primeros 12 meses.

Especialmente del eje somatotropo y gonadotropo los cuales suelen presentarse de manera transitoria.

La sobreestimación del déficit hipofisario en la fase aguda del trauma craneoencefálico, genera la necesidad de realizar un seguimiento adecuado y control al año de presentación del trauma en general para evaluar el déficit hormonal que no requieren un reemplazo urgente. Tales como la hormona de crecimiento y las gonadotropinas⁽⁵⁾ Si posterior a estos 12 meses el déficit persiste, la probabilidad de remisión es mínima, lo que demarcaría un déficit hormonal permanente. Tal condición ejerce un claro efecto negativo en la recuperación y rehabilitación de los pacientes con trauma craneoencefálico.

La concientización de la prevalencia e incidencia de hipopituitarismo postraumático y el posible impacto en la recuperación aguda como a largo plazo nos abre un interrogante sobre la importancia de la incorporación rutinaria del perfil hormonal hipofisario en nuestros pacientes. Así mismo al establecer una adecuada terapia con reemplazo hormonal podría resolver los síntomas causados por cada deficiencia hormonal además de lograr un impacto significativo en la calidad de vida mejorando los tiempos de recuperación y el pronóstico de los pacientes traumatizados a largo plazo. Por ejemplo, en el estudio – the Pfizer international metabolic database publicado en el 2008 reporta una significativa mejoría en la calidad de vida de estos pacientes con el reemplazo de hormona de crecimiento⁽⁶⁾

Solo en la última década se han puesto los ojos en los trastornos neuroendocrinos asociado al trauma y sus potenciales consecuencias en la recuperación de los pacientes. Y son muy pocos los estudios que muestran de manera prospectiva la problemática expuesta, evidenciando que no necesariamente se guarda relación entre la presencia de hipopituitarismo en fase aguda y posterior a 12 meses ^{7,8}

Sin embargo en nuestra población no existen estudios que expongan el comportamiento hormonal hipofisario de estos pacientes, la incidencia, los factores de riesgo y tiempos de recuperación. Por lo que nos suscita a realizar este proyecto en aras de clarificar y delimitar el problema, lo cual abriría una puerta a futuras investigaciones que puedan establecer datos concisos congruentes y objetivos que logren influenciar un manejo integral adecuado, con el propósito de mejorar las tasas de recuperación y rehabilitación neurofuncional.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los eventos traumáticos cerebrales son la principal causa de mortalidad personas menores de 45 años. Según la BTF (brain trauma foundation) en estados unidos asisten a los servicio de urgencias cada año cerca de 1.5 millones de pacientes con lesión cerebral, generando cerca de 52000 muertes. Debiéndose principalmente a los accidentes de tránsito, lesiones deportivas y accidentes laborales y domésticos ^{2,9}

Se estima que en estados unidos cerca de 5.3 millones de habitantes “aproximadamente el 2% de la población” viven con secuelas derivadas del trauma. Así mismo se ha relacionado un incremento de 2.3 a 4.5 veces el riesgo de presentar enfermedad de Alzheimer en pacientes con trauma craneo encefálico moderado- severo⁽⁹⁾.

Estableciendo unos costos aproximados de 600000 a 1.9 millones de dólares en costos médicos por paciente traumatizado. Y una estimación de 10 billones de dólares en costo del tratamiento en fase aguda y rehabilitación por año⁽¹⁰⁾

Al 2012 la OMS publica sus estadísticas mostrando las lesiones asociadas al tránsito como la 8 causa de mortalidad con una proporción mayor al doble de los hombres respecto a las mujeres.

En Neiva según un reporte publicado por el doctor lozano la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, del Hospital Universitario de Neiva, en el periodo comprendido entre Enero de 1997 y Diciembre de 2003 se hospitalizaron 2027 pacientes, de los cuales el 21% correspondían al servicio de Neurocirugía y de estos el 60% estaban relacionado con TCE, con una mortalidad del 30% ⁽¹¹⁾.

El Traumatismo craneoencefálico genera múltiples alteraciones fisiológicas y neurocognitivas que dependerá del grado o severidad del trauma. El espectro de alteraciones producto estas lesiones abarca desde deterioro cognitivo sin alteraciones físicas hasta el coma y la muerte. También se asocia con alteraciones en la memoria, la concentración, demencia de alzheimer, enfermedad de Parkinson y disfunción endocrina. El daño hipotalámico e hipofisario puede ser secundario a mecanismos de hipoxia, hipotensión y vasoespasmo, o presentarse daño directo por lesión axonal en eje hipotálamo-hipófisis⁽³⁾

Respecto a este último tópico, los estudios han sido escasos y reportando rangos muy variables de prevalencia que van desde un 15% hasta un 68%, encontrando las principales deficiencias en el eje somatotropo y gonadotropo. Sin embargo con un compromiso importante en las demás hormonas hipofisarias. Lo que podría causar una menor respuesta a la condición de estrés fisiológico del paciente crítico (12)

Solo en el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2014 ingresaron a la unidad de cuidado intensivo 88 pacientes con diagnóstico de trauma craneoencefálico severo con requerimiento de soporte respiratorio.

Teniendo en cuenta lo previamente expuesto por estudios internacionales consideraríamos que alrededor de 30% de estos pacientes presentarían algún tipo de deficiencia hipofisaria, lo cual afectaría directamente sus metas de rehabilitación, con un impacto notable en su entorno social y familiar, sin contar las pérdidas económicas.

Por lo tanto surge la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la frecuencia de alteraciones hormonales hipofisarias en pacientes que ingresan con trauma craneoencefálico severo a la unidad de cuidado intensivos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, en un periodo comprendido de 23 meses?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar las alteraciones hormonales hipofisarias en la fase aguda del trauma de los pacientes que ingresan con trauma craneoencefálico severo a la unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en un periodo de 24 meses comprendido entre el 1 de febrero de 2015 y 1 de enero de 2017.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir los cambios hormonales presentes y alteraciones asociadas en pacientes con trauma craneoencefálico severo dentro de las primeras 72 horas del trauma.

Caracterizar las alteraciones electrolíticas en referencia al sodio y potasio con relación en las alteraciones hipofisarias en los pacientes con trauma craneoencefálico severo dentro de las primeras 72 horas del trauma.

Describir las características sociodemográficas como edad, sexo, mecanismo del trauma en los pacientes que cumplieron criterios de inclusión.

Correlacionar la mortalidad global de los pacientes que presentan trauma craneoencefálico severo con los datos de insuficiencia hipofisaria asociada.

Identificar la correlación del tipo de lesión cerebral primaria con el grado de alteración hormonal hipofisaria.

Evaluar la asociación de déficit hipofisario con la presencia de diabetes insípida durante la estancia en unidad de cuidado intensivo.

Identificar la relación entre el nivel de Glasgow y la presencia de alteraciones hipofisarias.

Evaluar la asociación de déficit hipofisario con el tiempo de estancia hospitalaria global, estancia en unidad de cuidado intensivo y tiempo de muerte.

Establecer un registro inicial de las alteraciones hipofisarias que permita realizar estudios posteriores de seguimiento, permitiendo correlacionar el déficit hormonal con síntomas enmascarados por las secuelas del trauma craneoencefálico.

Generar modificaciones en las guías de manejo de trauma craneoencefálico severo, permitiendo incluir la valoración de los ejes hormonales hipotálamo-hipofisarios.

4. ANTECEDENTES

Los eventos traumáticos cerebrales presentan una alta incidencia en Colombia, con una elevada mortalidad previamente establecida. Son muchas las publicaciones que ponen de manifiesto estas características epidemiológicas.

Sin embargo son muy pocas las que se enfocan en el seguimiento de estos pacientes y en el grado de discapacidad que se presenta.

Se han generado y evaluado múltiples estrategias y guías de práctica clínica para objetivar adecuadamente el tratamiento de estos pacientes en la fase aguda, sin embargo no se estipula ni delimita el impacto que puede producir el hipopituitarismo en estos pacientes.

En Colombia algunos estudios nos muestran las secuelas neuropsiquiátricas asociadas. Evidenciando claramente las alteraciones en la evocación de memoria, funciones ejecutivas, aprendizaje atención⁽¹³⁾ así como depresión mayor, ansiedad, estrés postraumático, psicosis⁽¹⁴⁾. Sin embargo es prácticamente nulo el conocimiento epidemiológico sobre la incidencia y prevalencia de las alteraciones endocrinológicas hipofisarias postraumáticas en nuestro medio.

En el 2006 Tariverdi y col realizan un estudio prospectivo con 52 pacientes con trauma craneoencefálico severo, evaluando un perfil hormonal a las 24 horas del ingreso y un año posterior al trauma encontrando un mayor compromiso en niveles de hormona de crecimiento y gonadotrofinas. Así mismo se encontró que al año el 50.9 % de los pacientes presentaba al menos deficiencia en un componente hormonal⁽⁷⁾ Como mencionamos previamente, la prevalencia publicada ha sido muy variable.

Probablemente debido a la diferencia en el tiempo respecto al trauma de la evaluación del perfil hormonal. Es así como vemos en un estudio multicentrico holandés de Kokshorn y col. En 2011, que evalúa 112 pacientes con evolución de 1 año del traumatismo. Encontrando una baja prevalencia, con solo 5.4% (6 pacientes) de los pacientes presentando algún tipo de alteración hipofisaria. Tres de estos con deficiencia severa de hormona de crecimiento. uno con hipogonadismo y dos con insuficiencia adrenal. (15) Por otro lado encontramos el estudio de Prodam y col, quien también evalúa pacientes con trauma craneoencefálico moderado – severo a los 12 meses posterior al evento. Encontrando que el 27.8% presentaba varios grados de hipopituitarismo. De estos

un 9.3% presentaban pan hipopituitarismo. Demostrando la importancia del problema en las alteraciones metabólicas. Particularmente de los carbohidratos y ácidos grasos⁽⁴⁾

La deficiencia pituitaria no la vemos manifestada únicamente en pacientes con trauma craneoencefálico. También se refleja esta condición en lesiones intracraneales de origen no traumático. Como queda reflejado en el estudio de Kronvall y col Que demuestra hipopituitarismo en al menos 1 eje en 37% de los pacientes en fase aguda del sangrado intracraneal aneurismático y en 27% de los pacientes al seguimiento a 3 y 6 meses. Datos que son congruentes con las estadísticas generales. Con lo cual podríamos extrapolar de cierto modo los hallazgos de los pacientes traumatizados a los pacientes con lesiones intracraneales hemorrágicas no traumáticas⁽¹⁶⁾

Se ha mencionado la estrecha relación entre trauma craneoencefálico, hipopituitarismo y cambios neuropsicológicos. No obstante en el 2009, Watcher y col reportan 55 pacientes con trauma craneoencefálico que presentaban alteraciones psicológicas las cuales se consideraban en relación a déficit pituitario. Sin embargo encontró que aunque un 25% de los pacientes presentaba insuficiencia pituitaria los cambios neuropsicológicos estaban en mayor relación con las lesiones intracerebrales hemorrágicas y su localización que con el déficit hipofisario⁽¹⁷⁾

Un estudio de similares características al planteado en este proyecto es realizado en una institución de cuidado intensivo neurotraumatologica, valorando el eje hipotálamo hipofisario en la fase precoz del TCE severo. Se tomaron 136 pacientes de los cuales el 74.2% presento disfunción hipofisaria. Como vemos en este estudio se presenta una mayor incidencia a la prevista de manera global en los distintos estudios. Sus resultados una vez más confirman que el principal eje comprometido es el gonadotropo (63.7%) y el corticotropo el menos comprometido con tan solo el (0.7%) de los pacientes ⁽¹⁸⁾

En el 2008 también se llevó a cabo un estudio con 70 pacientes de los cuales un 21% presento al menos una alteración hormonal mayor. Incluyendo 16% de los pacientes con alteraciones en la hormona de crecimiento, 10.5% mostro déficit con hipogonadismo y 1.4% diabetes insípida. De igual manera evidenciaron en el estudio que aquellos pacientes con déficit hormonal presentaban mayores tasas de depresión y peor calidad de vida⁽⁹⁾

5. MARCO TEORICO

El eje hipotálamo-hipófisis es considerado el centro coordinador del sistema endocrino. El hipotálamo consolida señales provenientes de la corteza cerebral, la función autonómica, el ambiente (luz, temperatura) y la retroalimentación endocrina periférica; y libera señales precisas a la glándula hipófisis, la cual a su vez produce hormonas que influyen a la mayoría de sistemas endocrinos del cuerpo. La hipófisis tiene por lo tanto importantes funciones en la regulación del metabolismo, el crecimiento y la reproducción⁽¹⁹⁾

5.1 EMBRIOLOGIA

Embriológicamente, la neurohipófisis junto con el hipotálamo deriva del diencefalo y la parte anterior de la hipófisis (adenohipófisis), de origen no neurogénico, es una evaginación de la orofaringe primitiva, de origen ectodérmico, conocida como bolsa de Rathke desarrollándose ésta dorsalmente y encontrándose hacia abajo con una extensión del diencefalo, el infundíbulo que forma el tallo y la hipófisis posterior. La luz de la bolsa es eventualmente reemplazada por células proliferativas, aunque su persistencia produce craneofaringiomas o quistes de la bolsa de Rathke.

El primordio de la parte anterior de la hipófisis del feto humano se reconoce inicialmente a las cuatro a cinco semanas de gestación, y la diferenciación citológica rápida lleva a una unidad hipotálamo-hipofisaria madura a las 20 semanas ⁽²⁰⁾

La porción de la bolsa de Rathke que está en contacto con la neurohipófisis se desarrolla de manera menos extensa y forma el lóbulo medio. Este lóbulo permanece intacto en algunas especies, pero en seres humanos sus células quedan entremezcladas con las del lóbulo anterior y adquieren la capacidad para sintetizar proopiomelanocortina (POMC) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y secretarlas.

Pueden persistir remanentes de la bolsa de Rathke en el límite de la neurohipófisis, lo que da por resultado pequeños quistes coloides. Además, pueden persistir células en la porción inferior de la bolsa de Rathke debajo del hueso esfenoideas, la parte faríngea de la hipófisis.

Los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis derivan de una invaginación dorsal del epitelio faríngeo (bolsa de Rathke), en respuesta a señales inductivas del neuroepitelio suprayacente del diencéfalo ventral. Las células precursoras en la bolsa siguen pasos de determinación orgánica y compromiso del destino celular a un fenotipo, proliferación y migración hipofisarios durante el desarrollo. En el ser humano, con la edad el lóbulo intermedio disminuye de tamaño; en el adulto se encuentra representado por un conjunto relativamente pequeño de células POMC. En algunas especies, estas células son responsables de la secreción de la hormona estimuladora de los melanocitos (α -MSH).

5.2 ANATOMIA

En el ser humano, la glándula hipófisis (pituitaria) puede dividirse en dos partes principales: la adenohipófisis (también conocida como pars distalis) y la neurohipófisis, que se distinguen fácilmente entre sí por resonancia magnética potenciada en T1.

A su vez, la adenohipófisis puede dividirse en tres lóbulos: la pars distalis (lóbulo anterior), la pars intermedia (lóbulo medio) y la denominada parstuberális. Aunque en la mayoría de los mamíferos se encuentra un lóbulo intermedio bien desarrollado, en el ser humano adulto se detectan tan sólo unos vestigios rudimentarios de este lóbulo (la masa de células del lóbulo intermedio se encuentra dispersa en los lóbulos anterior y posterior).

La neurohipofisis está formada por la denominada pars nerviosa (también conocida como lóbulo posterior neural), el tallo infundibular y la eminencia media.

El tallo infundibular está rodeado por la parstuberális y ambos forman el denominado tallo hipofisario.

La glándula en sí yace en la base del cráneo en una porción del hueso esfenoides llamada la silla turca, por debajo de la base del hipotálamo. La porción anterior, el tubérculo de la silla turca, está flanqueada por proyecciones posteriores de las alas del esfenoides, las apófisis clinoides anteriores. El dorso selar forma la pared posterior, y sus esquinas superiores se proyectan hacia las apófisis clinoides posteriores. La glándula está rodeada por duramadre, y el techo está formado por un reflejo de la duramadre fijo a la apófisis clinoides, el diafragma de la silla turca, el cual evita que la membrana aracnoidea y, por ende, el líquido cefalorraquídeo, entren en la silla turca.

El tallo hipofisario y sus vasos sanguíneos pasan por una abertura en este diafragma. Las paredes laterales de la glándula se encuentran en aposición directa con los senos cavernosos, y están separadas de ellos por membranas durales. El quiasma óptico se encuentra 5 a 10 mm por arriba del diafragma de la silla turca y delante del tallo.

La hipófisis está asociada íntimamente al hipotálamo gracias a ricas terminaciones neuronales y vasculares que viajan dentro del tallo o infundíbulo. Existe en la proximidad un gran número de estructuras importantes: inmediatamente superior a la hipófisis se encuentra el quiasma óptico que está separado de la glándula por una reflexión de la duramadre conocido como diafragma selar.

Lateral a la hipófisis está el seno cavernoso que es atravesado por la arteria.

Carótida interna y varios nervios craneales: el oculomotor común OCM (III) el troclear (IV) el abducens (VI) las ramas oftálmica y maxilar del nervio trigémino. Todas estas estructuras son particularmente importantes cuando existe expansión de los contenidos de la silla turca.

El tamaño de la hipófisis, de la cual el lóbulo anterior constituye dos terceras partes, varía considerablemente. En los adultos, pesa aproximadamente 600 mg (límites, 400-900 mg). Su diámetro transversal (el más largo) es de unos 13 mm. su altura vertical de 6-9 mm y en dirección antero posterior mide unos 9 mm. En las mujeres multíparas se observan a veces variaciones estructurales, y el volumen de la glándula cambia a si mismo durante el ciclo menstrual. En el embarazo, estas medidas pueden aumentar en todas las direcciones, y la hipófisis puede llegar a pesar hasta 1 g.

La silla turca tiende a conformarse a la forma y el tamaño de la glándula, y por esa razón su contorno muestra considerable variabilidad⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾

En contraste con la adenohipófisis, el lóbulo hipofisario posterior o neurohipófisis está inervado directamente por los tractos nerviosos supraóptico-hipofisarios y tubero hipofisarios del tallo posterior.

La neuro hipófisis sólo contiene axones (no células nerviosas) que terminan en el espacio perivascular y no existe barrera sangre-sistema nervioso. Los tractos nerviosos de los núcleos supra óptico y para ventricular hipotalámicos terminan en la neuro hipófisis tras atravesar el infundíbulo (eminencia media) segregando la Arginina vasopresina o AVP o la Hormona antidiurética ADH y la oxitocina. Por tanto, las lesiones de las neuronas hipotalámicas, la interrupción del tallo hipofisario o las metástasis directas de origen sistémico se asocian a menudo con una disminución de la secreción de vasopresina (diabetes insípida), oxitocina o de ambas hormonas.⁽²¹⁾

Desde el punto de vista endocrinológico, la adenohipófisis segrega la tiotropina o TSH (hormona estimulante del tiroides) la Corticotropina o ACTH, la hormona de crecimiento o GH, la prolactina (PRL) la Hormona luteinizante (LH), la Folículo estimulante (FSH), la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y las beta endorfinas. Existen también terminaciones dopaminérgicas que terminan en células glandulares.

La secreción de las hormonas hipofisarias es pulsátil y refleja el estímulo ejercido por un conjunto de factores liberadores hipotalámicos específicos. Cada una de estas hormonas hipofisarias provoca respuestas específicas en otros tejidos glandulares periféricos. A su vez, las hormonas producidas por estas glándulas periféricas regulan la función de la hipófisis por retroalimentación al nivel del hipotálamo y de la misma hipófisis.⁽²²⁾

5.2.1 Irrigación. La parte anterior de la hipófisis es el más ricamente vascularizado de todos los tejidos de mamífero; recibe 0.8 ml/g/min desde una circulación portal que conecta la eminencia media del hipotálamo y la parte anterior de la hipófisis. El riego arterial es proporcionado por las arterias carótidas internas mediante las arterias hipofisarias superior, media e inferior. Las arterias hipofisarias superiores forman una red capilar en la eminencia media del hipotálamo que se recombina en venas porta largas que drenan en dirección descendente por el tallo hipofisario hacia el lóbulo anterior, donde se dividen hacia otra red capilar y vuelven a formar conductos venosos. El tallo hipofisario y la parte posterior de la hipófisis están regados de manera directa por ramas de las arterias hipofisarias media e inferior

El drenaje venoso de la hipófisis, la ruta mediante la cual las hormonas de la parte anterior de la hipófisis llegan a la circulación sistémica, es variable, pero los conductos venosos finalmente drenan mediante el seno cavernoso en posición posterior hacia los senos petrosos superior e inferior hasta el bulbo y la vena yugulares. Los axones de la neurohipófisis terminan en capilares que drenan

mediante las venas del lóbulo posterior y los senos cavernosos hacia la circulación general. El sistema de capilares porta hipofisario permite el control de la función de la parte anterior de la hipófisis por hormonas hipofisotrópicas hipotalámicas secretadas hacia los vasos porta hipofisarios. Esto proporciona una conexión corta y directa con la parte anterior de la hipófisis desde el hipotálamo ventral y la eminencia media. También puede haber flujo sanguíneo retrógrado entre la hipófisis y el hipotálamo, lo que proporciona un posible medio de retroacción directa entre hormonas hipofisarias y sus centros de control neuroendocrinos⁽²¹⁾⁽²³⁾

5.3 DESARROLLO Y CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DE LAS CELULAS DE LA HIPOFISIS

Las células de la parte anterior de la hipófisis originalmente se clasificaron como acidófilas, basófilas y cromóforas con base en la tinción con hematoxilina y eosina. Técnicas de inmunocitoquímica y de microscopia electrónica ahora permiten clasificar las células con base en sus productos secretores específicos: células somatotropas (células que secretan hormona de crecimiento [GH]), células lactotropas (células secretoras de prolactina [PRL]), células tirotropas (células que secretan hormona estimulante de la tiroides [tirotropina; TSH]), células corticotropas (células secretoras de ACTH [corticotropina] y péptidos relacionados), y células gonadotropas (células secretoras de hormona luteinizante [LH] y hormona estimulante del folículo [FSH]).

El desarrollo de la hipófisis y el surgimiento de los distintos tipos de células a partir de células primordiales comunes están controlados por un grupo limitado de factores de transcripción, entre los que destacan Prop1 y Pit1. Las células secretoras de hormona individuales surgen en un orden específico y a partir de líneas distintas. Las anomalías de factores de transcripción específicos para hipófisis y para línea se han relacionado con la aparición de hipopituitarismo. Si bien, en forma tradicional la hipófisis se ha conceptualizado como una glándula con células separadas y muy especializadas que muestran respuesta a hormonas hipotalámicas y periféricas específicas, ha quedado claro que factores locales (esto es, paracrinos) también participan en el funcionamiento normal de la hipófisis.

5.3.1 Células somatotropas. Las células secretoras de GH son acidófilas y por lo general se encuentran en las porciones laterales del lóbulo anterior. La microscopia electrónica revela que los gránulos miden 150 a 600 nm de diámetro. Estas células explican alrededor de 50% de las células adenohipofisarias.

5.3.2 Células lactotropas. La célula secretora de PRL es una segunda célula de tinción acidófila distribuida al azar en la parte anterior de la hipófisis. Estas células explican 10 a 25% de las células de la parte anterior de la hipófisis. El tamaño de los gránulos promedia aproximadamente 550 nm en la microscopia electrónica. Hay dos tipos de células lactotropas: escasamente granuladas y densamente granuladas. Estas células proliferan durante el embarazo como resultado de concentraciones altas de estrógeno, y explican la duplicación del tamaño de la glándula.

5.3.3 Células tirotropas. Estas células secretoras de TSH, debido a su producto glucoproteínico, son basófilas y muestran también una reacción positiva con tinción con ácido peryódico de Schiff. Las células tirotropas son el tipo de células hipofisarias menos común; constituyen menos de 10% de las células adenohipofisarias. Los gránulos de las células tirotropas son pequeños (50 a 100 nm), y estas células por lo general están ubicadas en las porciones anteromedial y anterolateral de la glándula. Durante estados de insuficiencia tiroidea primaria, las células demuestran notoria hipertrofia, lo que aumenta el tamaño general de la glándula.

5.3.4 Células corticotropas. La ACTH y sus péptidos relacionados son secretados por células basófilas que desde el punto de vista embrionario se originan en el lóbulo medio, y por lo general están ubicadas en la porción anteromedial de la glándula. Las células corticotropas representan 15 a 20% de las células de la adenohipófisis. La microscopia electrónica muestra que estos gránulos de secreción miden alrededor de 360 nm de diámetro. En estados de exceso de glucocorticoide, las células corticotropas muestran desgranulación y una hialinización microtubular conocida como degeneración hialina de Crooke.

5.3.5 Células gonadotropas. La LH y la FSH se originan a partir de células con tinción basófila, cuyos gránulos de secreción miden alrededor de 200 nm de diámetro. Estas células constituyen 10 a 15% de las células de la parte anterior de la hipófisis, y están localizadas en todo el lóbulo anterior. Se hipertrofian y hacen que la glándula sea grande durante estados de insuficiencia gonadal primaria, como la menopausia, el síndrome de Klinefelter y el síndrome de Turner.

5.3.6 Otros tipos de células. Algunas células, por lo general cromóforas, contienen gránulos de secreción, pero no presentan tinción inmunocitoquímica de las principales hormonas de la parte anterior de la hipófisis. Estas células se han llamado células nulas; pueden dar lugar (al parecer) a los adenomas no funcionantes. Algunas pueden representar células secretoras primitivas indiferenciadas, y otras (p. ej., células parecidas a glía o folículo estrelladas)

pueden producir uno o más de los muchos factores paracrinos que se han descrito en la hipófisis. Las células mamosomatotropas contienen tanto GH como PRL; estas células bihormonales se observan más a menudo en tumores hipofisarios. La gonadotropina coriónica humana también es secretada por la parte anterior de la hipófisis, pero su célula de origen e importancia fisiológica son inciertas.⁽²³⁾

5.4 FISILOGIA DEL EJE HIPOTALAMO- HIPOFISIS

La hipófisis está regulada por tres elementos interrelacionados: los estímulos procedentes del hipotálamo (factores de liberación o bien hormonas hipofisotrópicas), los efectos de retroalimentación de las hormonas circulantes, y las secreciones autocrinas y paracrinas de la propia hipófisis.

El resultado neto de estos tres escalones de señales intracelulares complejas es la secreción pulsátil controlada de las seis hormonas tróficas hipofisarias ACTH, GH, PRL, TSH, FSH y LH a través del seno cavernoso, las venas petrosas y, finalmente, la circulación sistémica por la vena cava superior. El control temporal y cuantitativo de la secreción hormonal hipofisaria es fundamental para la integración fisiológica de los sistemas hormonales periféricos, como en el ciclo menstrual, basado en un complejo control de pulsos regulado de manera muy precisa.⁽¹⁹⁾

Las seis principales hormonas de la parte anterior de la hipófisis (ACTH, GH, PRL, TSH, LH y FSH) pueden clasificarse en tres grupos: péptidos relacionados con ACTH (la ACTH misma, la lipotropina [LPH], hormona estimulante de los melanocitos [MSH], y endorfinas); las proteínas somatomamotropina (GH y PRL), y las glucoproteínas (LH, FSH y TSH).

A continuación se mencionaran las características principales (síntesis, secreción y función) de cada una de estas hormonas⁽¹⁹⁾

5.4.1 Adrenocorticotropina.

5.4.1.1 Síntesis. Las células corticotrofas secretoras de ACTH constituyen alrededor de 20% de la población celular hipofisaria; es el tipo de célula hipofisaria que aparece más precozmente en el feto humano hacia la octava semana.

La ACTH es una hormona peptídica de 39 aminoácidos (peso molecular [MW] de 4 500) procesada a partir de una molécula precursora grande, la proopiomelanocortina –POMC- (MW de 28 500, 266 aminoácidos), que también genera otros péptidos como la lipotropina β (β -LPH), endorfina β , metencefalina, hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH) y la proteína del lóbulo medio similar a la corticotropina (CLIP). Casi todos estos péptidos están glucosilados, lo que explica las diferencias que existen entre sus pesos moleculares que se han determinado. La coloración basófila de las células corticotropas depende de estas porciones carbohidrato.⁽²³⁾ Dos de estos fragmentos están contenidos dentro de la estructura de la ACTH: la α -MSH es idéntica a la ACTH 1 a 13, y el péptido del lóbulo medio similar a la corticotropina (CLIP) representa ACTH 18 a 39. Si bien estos fragmentos se encuentran en especies con lóbulo medio desarrollado (p. ej., la rata), no se secretan como hormonas separadas en seres humanos. La β -LPH, un fragmento con 91 aminoácidos ⁽¹⁻⁹¹⁾, es secretada por las células corticotropas en cantidades equimolares con ACTH. Dentro de la molécula de β LPH existe la secuencia de aminoácidos para β -MSH (41-58), γ -LPH (1-58) y β -endorfina ⁽⁶¹⁻⁹¹⁾.⁽²³⁾

Los glucocorticoides ejercen un poderoso efecto supresor sobre el gen POMC, en tanto que hay inducción por acción de CRH, arginina-vasopresina (AVP) y citosinas proinflamatorias, entre ellas IL-6, y el factor inhibidor de la leucemia.

La CRH, péptido hipotalámico de 41 aminoácidos sintetizado en el núcleo para ventricular y en los centros cerebrales superiores, es el principal estimulador de la síntesis y liberación de ACTH. El receptor de CRH es un GPCR que se expresa en las células corticotrofas e induce la transcripción de la POMC.⁽²²⁾

5.4.1.2 Secreción. La secreción fisiológica de ACTH está mediada por influencias neurales por medio de un complejo de hormonas, la más importante de las cuales es la Hormona liberadora de corticotropina (CRH).

La CRH estimula la ACTH de una manera pulsátil: la ritmicidad diurna causa un máximo antes de despertarse y una declinación a medida que avanza el día, con un mínimo a media noche. El ritmo diurno es un reflejo de control neural y desencadena secreción diurna concordante de cortisol desde la corteza suprarrenal. Esta liberación episódica de ACTH es independiente de la concentración circulante de cortisol (esto es, la magnitud de un impulso de ACTH no se relaciona con la concentración plasmática precedente de cortisol). Superpuestos a este ritmo endógeno, el ejercicio, las enfermedades agudas, el estrés físico, psicológico y químico, como dolor, traumatismo, hipoxia, hipoglucemia aguda, exposición a frío, intervención quirúrgica, depresión y

administración de interleucina-1 y de vasopresina, estimulan la secreción de ACTH y cortisol.

El aumento de la concentración de ACTH durante estrés está mediado por vasopresina, así como por CRH. La secreción de ACTH también aumenta en respuesta a la alimentación tanto en seres humanos como en animales

Si bien la concentración fisiológica de cortisol no disminuye la respuesta de la ACTH al estrés, los corticosteroides exógenos en dosis altas la suprimen.⁽²³⁾

Cuando se pierde la inhibición por retroalimentación que realiza el cortisol, como sucede en la insuficiencia suprarrenal primaria, la concentración de ACTH es excesiva. La regulación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) mediada por los glucocorticoides es resultado tanto de la supresión de la CRH hipotalámica como de la atenuación directa de la expresión del gen POMC en la hipófisis y de la liberación de ACTH. La inflamación aguda o la septicemia activan el eje HPA a través de las acciones integradas de las citocinas proinflamatorias, toxinas bacterianas y señales nerviosas. La superposición de efectos de las citosinas [factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, 2 y 6 y factor inhibidor de la leucemia] inductoras de la ACTH activan la secreción de CRH y AVP en el hipotálamo, la expresión del gen POMC en la hipófisis y las redes de citosinas hipofisarias paracrinias locales. La consiguiente elevación del cortisol limita la respuesta inflamatoria y confiere protección al hospedador. Al mismo tiempo, la resistencia, mediada por las citocinas, del receptor central de glucocorticoides dificulta la supresión de estas hormonas a través del eje HPA. Así pues, la respuesta neuroendocrina al estrés refleja el resultado neto de la estrecha integración de las acciones de hormonas hipotalámicas, intrahipofisarias y periféricas, así como de señales supeditadas a las citosinas.⁽¹⁹⁾

5.4.1.3 Acción. La función principal del eje HPA es conservar la homeostasis de metabolismo y mediar la reacción neuroendocrina al estrés

La ACTH estimula la secreción de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos, todos esteroides de la corteza suprarrenal. Esta actividad biológica depende del extremo amino terminal (residuos 1-18). La ACTH se une a receptores en la corteza suprarrenal, e induce esteroidogénesis por medio de un mecanismo dependiente de cAMP. La hiperpigmentación que se observa en estados de hipersecreción de ACTH (p. ej., enfermedad de Addison, síndrome de Nelson) parece deberse principalmente a unión de ACTH al receptor de MSH, porque la α -MSH y la β -MSH no existen como hormonas separadas en seres

humanos. No se entiende por completo la función fisiológica de la β -LPH y su familia de hormonas peptídicas, incluso la β -endorfina. Empero, tanto la β -LPH como la β -endorfina tienen la misma dinámica secretora que la ACTH.⁽²³⁾

5.4.2 Tirotropina (TSH).

5.4.2.1 Síntesis. Las células tirotrofas secretoras de TSH representan 5% de la población celular de la adenohipófisis.

La TSH es una glucoproteína (MW de 28 000) compuesta de dos subunidades alfa y beta enlazadas de manera no covalente. La estructura de la subunidad alfa de la TSH es idéntica a la de las otras moléculas de glucoproteína —FSH, LH y gonadotropina coriónica humana (hCG), pero las subunidades beta difieren en estas glucoproteínas y son la causa de su especificidad biológica e inmunitaria.

La Hormona estimuladora de tirotropina (TRH) es un tripéptido hipotalámico (piroglutamihistidilprolinamida) que actúa a través de un GPCR, estimulando la secreción y síntesis de TSH y también la secreción de PRL por las células lactotrofas. La TRH estimula la secreción de TSH, mientras que las hormonas tiroideas, dopamina, somatostatina y glucocorticoides la inhiben, contrarrestando la inducción provocada por aquélla.

Cuando se elimina la inhibición por retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas se induce el crecimiento de las células tirotrofas y la secreción de TSH. De esta manera, las lesiones de la tiroides (incluso la tiroidectomía quirúrgica), el hipotiroidismo provocado por la radiación, la tiroiditis crónica y la exposición prolongada a elementos bociógenos, se acompañan de elevación de la TSH. El hipotiroidismo prolongado sin tratamiento induce hiperplasia de las células tirotrofas, con un aumento de tamaño de la hipófisis identificable en la resonancia magnética.

5.4.2.2 Secreción. La secreción de TSH es pulsátil, aunque sus variaciones son moderadas en comparación con las de las demás hormonas hipofisarias por la amplitud relativamente baja de las pulsaciones y a la semivida relativamente larga de la TSH. Por tanto, basta una sola medición de la hormona para valorar sus niveles circulantes.

Su producción está controlada por influencias tanto estimuladoras (TRH) como inhibitoras (somatostatina) provenientes del hipotálamo, y es modulada además

por la inhibición por retroacción de la hormona tiroidea sobre el eje hipotálamo hipófisis.⁽¹⁹⁾

5.4.2.3 TRH. La respuesta de la TSH a la TRH está modulada por la concentración circulante de hormonas tiroideas. Cambios pequeños de la concentración sérica (incluso dentro del rango fisiológico) causan alteraciones considerables de la respuesta de la TSH a la TRH. La administración de T3 (15 µg) y T4 (60 µg) a personas sanas durante tres a cuatro semanas suprime la respuesta de la TSH a la TRH a pesar de sólo incrementos pequeños de las concentraciones circulantes de T3 y T4. De este modo, la secreción de TSH es inversamente proporcional a la concentración de hormona tiroidea.

El valor establecido (la cifra a la cual se mantiene la secreción de TSH) está determinado por la TRH. Las desviaciones desde este valor establecido dan por resultado cambios apropiados de la liberación de TSH.

5.4.2.4 Somatostatina. Este péptido hipotalámico inhibidor aumenta el efecto inhibidor directo de la hormona tiroidea sobre las células tirotropas. La administración de somatostatina por vía intravenosa lenta aminora el incremento repentino de la secreción de TSH temprano por la mañana, y suprime las concentraciones altas de TSH en el hipotiroidismo primario. El acetato de octreótido, un análogo de la somatostatina, se ha usado con éxito para inhibir la secreción de TSH en pacientes con tumores hipofisarios secretores de TSH.

5.4.2.5 Control neural. Además de estas influencias hipotalámicas sobre la secreción de TSH, factores mediados neuralmente pueden tener importancia. La dopamina inhibe de manera fisiológica la secreción de TSH. La administración de dopamina por vía intravenosa disminuye la TSH en sujetos tanto sanos como hipotiroideos, y aminora la respuesta de la TSH a la TRH. Así, como es de esperarse, los agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina inhiben la secreción de TSH, y los agonistas dopaminérgicos como la metoclopramida aumentan la secreción de TSH en sujetos eutiroideos.

5.4.2.6 Efectos del cortisol y los estrógenos. Se ha mostrado que el exceso de glucocorticoide altera la sensibilidad de la hipófisis a la TRH y puede disminuir la TSH sérica hasta cifras indetectables. Sin embargo, los estrógenos aumentan la sensibilidad de las células tirotropas a la TRH; las mujeres tienen mayor respuesta de TSH a la TRH que los varones, y el tratamiento previo de varones con estradiol aumenta su respuesta de TSH inducida por TRH.⁽²³⁾

5.4.2.7 Acción. La subunidad beta de la TSH se fija a receptores de alta afinidad en la tiroides, lo que estimula la captación de yodo, la hormonogénesis y la liberación de T4 y T3. Esto ocurre mediante activación de la adenililciclase, y la generación de cAMP. La secreción de TSH también causa aumento del tamaño y la vascularidad de la glándula al promover la síntesis de mRNA y de proteína.⁽¹⁹⁾⁽²³⁾

5.4.3 Somatotropina (GH)

5.4.3.1 Síntesis. La GH o somatotropina es una hormona polipeptídica de 191 aminoácidos (MW de 21 500), que se sintetiza y secreta en las células somatotropas de la parte anterior de la hipófisis. Su péptido precursor de mayor tamaño, la pre-GH (MW de 28 000), también se secreta, pero carece de importancia fisiológica.

La hormona del crecimiento (GH) es la hormona más abundante de la adenohipófisis y las células somatotrofas secretoras de GH constituyen 50% de la población celular total de la adenohipófisis. Las células mammosomatotrofas, que expresan simultáneamente PRL y GH, se identifican con técnicas inmuno histoquímicas dobles. El desarrollo somatotrofo y la transcripción de GH dependen de la expresión del factor de transcripción nuclear Pit-1 específico de la célula. Cinco genes distintos codifican a la GH y otras proteínas relacionadas. El gen GH hipofisario (hGH-N) produce dos cortes distintos que generan una GH de 22 kDa (191 aminoácidos) y otra menos abundante, de 20 kDa, con actividad biológica similar.⁽²³⁾

5.4.3.2 Secreción. La secreción de GH está mediada de manera predominante por dos hormonas hipotalámicas: Hormona liberadora de GH (GHRH) y somatostatina (hormona inhibidora de GH), ambas contribuyen al patrón episódico de la secreción de GH. Estas influencias hipotalámicas están estrechamente reguladas por un sistema integrado de factores neurales, metabólicos y hormonales.

5.4.3.3 Hormona liberadora de hormona de crecimiento. La GHRH se une a receptores específicos, lo que estimula la producción de cAMP por células somatotropas y estimula tanto la síntesis como la secreción de GH. La somatostatina bloquea parcialmente los efectos de la GHRH. La administración de GHRH a seres humanos normales lleva a liberación rápida de GH (en cuestión de minutos); las concentraciones alcanzan un máximo a los 30 min, y se sostienen durante 60 a 120 min. Otras hormonas peptídicas, como la ADH, ACTH y α -MSH,

pueden actuar como factores liberadores de GH cuando están presentes en cantidades farmacológicas. Incluso la TSH y la GnRH a menudo causan secreción de GH en pacientes con acromegalia; sin embargo, hay dudas respecto a si alguno de estos efectos está mediado por el hipotálamo, o representa efectos directos sobre las células somatotropas. La regulación de la GHRH está principalmente bajo control neural, pero también hay retroacción negativa de asa corta por la GHRH misma.

5.4.3.4 Somatostatina. La somatostatina, un tetradecapéptido, es un potente inhibidor de la secreción de GH. Disminuye la producción de cAMP en células secretoras de GH, e inhibe la secreción tanto basal como estimulada de GH. Las concentraciones altas de GH e IGF-1 aumentan la secreción de somatostatina. Análogos de la somatostatina de acción prolongada se han usado con fines terapéuticos en el manejo de exceso de GH y en enfermedades como tumores pancreáticos y carcinoides que causan diarrea.

5.4.3.5 Secretagogos de hormona de crecimiento. Los secretagogos no GHRH actúan para liberar GH, no por medio del receptor de GHRH, sino mediante un receptor separado, el receptor secretagogo de la hormona de crecimiento (GHS-R). Se han descrito varios secretagogos sintéticos, tanto peptídicos como no peptídicos. La grelina, un péptido circulante sintetizado por células endocrinas en el estómago, se identificó en 1999 como el ligando endógeno para el GHS-R. Su ubicación en el estómago sugiere un nuevo mecanismo para la regulación de la secreción de GH.

5.4.3.6 Control neural. El control neural de la secreción basal de GH da por resultado liberación irregular e intermitente relacionada con sueño, y que varía con la edad. La concentración máxima ocurre 1 a 4 h después del inicio del sueño (durante las etapas 3 y 4). Estos aumentos nocturnos de secreción durante el sueño, que explican casi 70% de la secreción diaria de GH, son mayores en niños y tienden a disminuir con la edad. La administración de glucosa no suprime esta liberación episódica. El estrés emocional, físico y químico, incluso intervención quirúrgica, traumatismo, ejercicio, terapia con electrochoque, y administración de pirógeno, desencadena la liberación de GH. Además, en niños con privación emocional grave se ha documentado bien el deterioro de la secreción que lleva a insuficiencia del crecimiento.

5.4.3.7 Control metabólico. Los factores metabólicos que afectan la secreción de GH son todas las sustancias combustibles: carbohidratos, proteína y grasa. La administración de glucosa, por vía oral o intravenosa, disminuye la GH en sujetos sanos, y proporciona una maniobra fisiológica simple, útil en el diagnóstico de

acromegalia. En contraste, la hipoglucemia estimula la liberación de GH. Este efecto depende de glucopenia intracelular, porque la administración de 2-desoxiglucosa (un análogo de la glucosa que causa deficiencia intracelular de glucosa) también aumenta la GH. Esta respuesta a la hipoglucemia depende tanto de la tasa de cambio de la glucosa sanguínea como de la concentración absoluta alcanzada. Una comida proteínica o la administración de aminoácidos (p. ej., arginina) por vía intravenosa lenta causa la liberación de GH. Paradójicamente, los estados de malnutrición proteínico-calórica también aumentan la GH, posiblemente como resultado de decremento de la producción de IGF-1 y falta de retroacción inhibitoria. Los ácidos grasos suprimen las respuestas de GH a ciertos estímulos, entre ellos arginina e hipoglucemia. El ayuno estimula la secreción de GH, posiblemente como un medio para movilizar grasa como una fuente de energía y prevenir pérdida de proteína.

5.4.3.8 Efectos de otras hormonas. Las respuestas a estímulos están aminoradas en estados de exceso de cortisol y durante hipotiroidismo e hipertiroidismo. El estrógeno aumenta la secreción de GH en respuesta a estimulación.

5.4.3.9 Efectos de agentes neurofarmacológicos. Muchos neurotransmisores y agentes neurofarmacológicos afectan la secreción de GH. Los agonistas y antagonistas de aminas biogénicas actúan en el ámbito hipotalámico y alteran la liberación de GHRH o de somatostatina. Los agentes dopaminérgicos, alfa-adrenérgicos y serotoninérgicos estimulan la liberación de GH. Los agonistas de la dopamina, como la levodopa, la apomorfina y la bromocriptina aumentan la secreción de GH, mientras que los antagonistas dopaminérgicos como las fenotiazinas inhiben la GH.⁽¹⁹⁾

Los agonistas beta-adrenérgicos inhiben la GH, y los antagonistas beta adrenérgicos, como el propranolol, aumentan la secreción en respuesta a estímulos provocadores.

5.4.3.10 Acción. La función primaria de la GH es la promoción del crecimiento lineal. Sus efectos metabólicos básicos sirven para lograr este resultado, pero casi todos los efectos promotores del crecimiento están mediados por el factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-I, antes conocido como somatomedina C).⁽²²⁾

El hígado y el cartílago son los órganos con mayor número de receptores de GH. La unión de GH a dímeros preformados de receptores es seguida de la rotación interna y de señales por la vía de JAK/STAT. Las proteínas STAT activadas

translocan al núcleo, donde modulan la expresión de los genes blanco regulados por la GH.

Aunque la GH ejerce efectos directos en los tejidos efectores, muchas de sus acciones fisiológicas se llevan a cabo de forma indirecta a través de IGF-I, un potente factor de crecimiento y diferenciación. El hígado es el principal productor de IGF-I circulante. En los tejidos periféricos, IGF-I posee acciones paracrinas locales que al parecer dependen y no dependen de GH. Por esta razón, la administración de GH induce la aparición de IGF-I circulante y también estimula la producción local de IGF-I en diversos tejidos.

La GH, por medio del IGF-I, aumenta la síntesis de proteína al mejorar la captación de aminoácido y acelerar de manera directa la transcripción y traducción de mRNA. Además, la GH tiende a disminuir el catabolismo de proteína al movilizar grasa como una fuente de combustible más eficiente: causa de manera directa la liberación de ácidos grasos a partir de tejido adiposo, y aumenta su conversión en acetil-CoA, a partir de la cual se obtiene energía. Este efecto de ahorro de proteína es un importante mecanismo mediante el cual la GH promueve el crecimiento y desarrollo. La GH también afecta el metabolismo de carbohidratos. En exceso, disminuye la utilización de carbohidratos y altera la captación de glucosa hacia las células. Esta resistencia a la insulina inducida por GH parece deberse a un deterioro posreceptor de la acción de la insulina. Estos eventos dan por resultado intolerancia a la glucosa e hiperinsulinismo secundario. La hormona estimula la retención de sodio, potasio y agua, y eleva la concentración sérica de fosfato inorgánico. El crecimiento lineal del hueso se debe a complejas acciones hormonales de los factores de crecimiento, como IGF-I. La GH estimula la diferenciación precondrocítica epifisaria. Estas células precursoras producen IGF-I de forma local, al mismo tiempo que responden a él.⁽²²⁾

Las concentraciones séricas de IGF-I dependen en gran medida de distintos factores fisiológicos. Sus niveles aumentan durante la pubertad hasta alcanzar valores máximos a los 16 años, para después declinar en más de 80% durante el proceso de envejecimiento. Las concentraciones de IGF-I son más altas en las mujeres que en los varones. Como la GH es el determinante principal de la síntesis hepática de IGF-I, las alteraciones de su síntesis o de su acción (p. ej., insuficiencia hipofisaria, defecto del receptor de GHRH o defecto del receptor de GH) provocan el descenso de la concentración de IGF-I. Los estados hipocalóricos se relacionan con resistencia a la GH y sus concentraciones son bajas en la caquexia, desnutrición y septicemia. En la acromegalia, la concentración de IGF-I es siempre alta y refleja una relación logarítmica lineal con las concentraciones de GH.⁽²³⁾

5.4.4 Gonadotropinas: hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH)

5.4.4.1 Síntesis. Las células gonadotrofas constituyen alrededor de 10% de las células de la adenohipófisis y producen dos gonadotropinas, LH y FSH. Al igual que la TSH y la hCG, la LH y la FSH son hormonas glucoproteínicas compuestas por subunidades alfa y beta. La subunidad α es común a todas estas hormonas, mientras que las distintas subunidades β , productos de genes distintos, les confieren especificidad.⁽²²⁾

5.4.4.2 Secreción. La síntesis y liberación de gonadotropinas están sometidas a una regulación dinámica, fenómeno especialmente cierto en la mujer que, a lo largo del ciclo menstrual, experimenta una rápida fluctuación de la concentración de los esteroides gonadales.

La secreción de LH y FSH está controlada por la Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) hipotalámica, que mantiene la secreción basal de gonadotropina, genera la liberación fásica de gonadotropinas para la ovulación, y determina el inicio de la pubertad. La GnRH es un péptido de 10 aminoácidos que se secreta en forma de pulsaciones cada 60 a 120 min que, a su vez, inducen la secreción pulsátil de LH y FSH.

El tamaño y la frecuencia de los pulsos de GnRH determinan la proporción de secreción de gonadotropina: los pulsos de baja frecuencia favorecen la liberación de FSH, mientras que los de alta frecuencia dan por resultado liberación de LH. Muchos otros factores están involucrados en la regulación de este eje. Por ejemplo, las activinas y las folistatinas son factores paracrinos que ejercen efectos opuestos sobre las gonadotropinas. La leptina, una hormona que se sintetiza en los adipocitos en proporción con las reservas de grasa, está involucrada en la regulación de este eje, y puede ayudar a explicar la supresión de la secreción de gonadotropina que acompaña a la restricción calórica.

- **Secreción episódica.** Tanto en varones como en mujeres, la secreción de LH y FSH es episódica; cada hora ocurren aumentos repentinos de la secreción, mediados por una liberación episódica concordante de GnRH. La amplitud de estos aumentos repentinos de la secreción es mayor en pacientes con hipogonadismo primario. La naturaleza pulsátil de la liberación de GnRH es crucial para sostener la secreción de gonadotropina. Una administración continua y prolongada de GnRH por vía intravenosa lenta en mujeres evoca un aumento inicial de LH y FSH seguido por supresión prolongada de la secreción de

gonadotropina. Este fenómeno puede explicarse por regulación descendente de receptores de GnRH sobre las células gonadotropas hipofisarias. En consecuencia, los análogos sintéticos de acción prolongada de la GnRH pueden usarse en clínica para suprimir la secreción de LH y FSH en estados como pubertad precoz.

- **Retroacción positiva.** Los esteroides sexuales circulantes afectan la secreción de GnRH y, así, la de LH y FSH mediante mecanismos de retroacción tanto positivos como negativos (inhibidores). Durante el ciclo menstrual, los estrógenos proporcionan una influencia positiva sobre los efectos de la GnRH sobre la secreción de LH y FSH, y el aumento de estrógeno durante la fase folicular es el estímulo para el incremento repentino de la secreción de LH y FSH ovulatorio. Este fenómeno sugiere que la secreción de estrógeno está influida hasta cierto grado por un ciclo ovárico intrínseco. La progesterona amplifica la duración del aumento repentino de la secreción de LH y FSH, e incrementa el efecto del estrógeno. Luego de este incremento repentino de la secreción a la mitad del ciclo, el huevo desarrollado sale del ovario. La ovulación ocurre aproximadamente 10 a 12 h después del máximo de LH, y 24 a 36 h luego del máximo de estradiol. Las células foliculares restantes en los ovarios se convierten, bajo la influencia de la LH, en una estructura secretora de progesterona, el cuerpo amarillo. Después de unos 12 días, dicho cuerpo involuciona, lo que da por resultado decremento de las concentraciones de estrógeno y progesterona, y después sangrado uterino.

- **Retroacción negativa.** También ocurren efectos de retroacción negativa de los esteroides sexuales sobre la secreción de gonadotropina. En mujeres, la insuficiencia gonadal primaria o la menopausia da por resultado aumentos de la LH y la FSH, que pueden suprimirse con terapia con estrógeno en dosis altas a largo plazo. Sin embargo, una duración más breve de la administración de estrógeno en dosis bajas puede aumentar la respuesta de la LH a la GnRH. En varones, la insuficiencia gonadal primaria con cifras bajas de testosterona circulante también se relaciona con gonadotropinas altas. Sin embargo, la testosterona no es el único inhibidor de la secreción de gonadotropina en varones, puesto que la destrucción selectiva de los túbulos (p. ej., por terapia con ciclofosfamida) da lugar a azoospermia y aumento de sólo la FSH. La inhibina, un polipéptido (MW de 32 000) secretado por las células de Sertoli de los túbulos seminíferos, es el principal factor que inhibe la secreción de FSH mediante retroacción negativa. La inhibina consta de subunidades alfa y beta separadas conectadas por un puente disulfuro. Los andrógenos estimulan la producción de inhibina; este péptido puede ayudar a regular localmente la espermatogénesis.⁽²³⁾

5.4.4.3 Acción. La LH y la FSH se unen a receptores en los ovarios y los testículos, y regulan la función gonadal al promover producción de esteroide sexual y gametogénesis. En varones, la LH estimula la producción de testosterona a partir de las células intersticiales de los testículos (células de Leydig). No obstante, la maduración de espermatozoides requiere tanto LH como FSH. La FSH estimula el crecimiento testicular y aumenta la producción de una proteína de unión a andrógeno por las células de Sertoli, que son un componente de los túbulos testiculares necesario para sostener el espermatozoide en maduración. Esta proteína de unión a andrógeno promueve concentraciones locales altas de testosterona dentro del testículo, un factor esencial en el desarrollo de espermatogénesis normal.

En mujeres, la LH estimula la producción de estrógenos y progesterona por el ovario. La ovulación depende de un aumento repentino de la secreción de LH a la mitad del ciclo menstrual, y la secreción continua de LH estimula después al cuerpo amarillo para que produzca progesterona al aumentar la conversión de colesterol en pregnenolona. El desarrollo del folículo ovárico está en gran medida bajo el control de la FSH, y la secreción de estrógeno a partir de este folículo depende tanto de la FSH como de la LH.(19)(22)(23)

5.4.5 Prolactina

5.4.5.1 Síntesis. La prolactina (PRL) es una hormona polipeptídica de 198 aminoácidos (MW [peso molecular] de 22 000); tiene débiles homologías con la GH y el lactógeno placentario humano (hPL), reflejo de la duplicación y divergencia de un gen precursor común GH-PRL-hPL. La PRL se sintetiza en las células lactotrofas, que constituyen 20% de las que forman la adenohipófisis. Las células lactotrofas y somatotrofas derivan de un precursor común del que puede originarse un tumor secretor de GH y PRL. Durante el embarazo y los primeros meses de la lactancia, las células lactotrofas experimentan hiperplasia importante. Estos cambios adaptadores transitorios de la población lactotrofa son inducidos por los estrógenos.

A pesar de la evolución desde una hormona ancestral común a la GH y el lactógeno placentario humano (hPL), la PRL sólo comparte 16% de sus residuos con la primera y 13% con el hPL. También se secreta una molécula precursora (MW de 40 000 a 50 000), y puede constituir 8 a 20% de la inmunoreactividad plasmática de PRL en personas sanas y en pacientes con tumores hipofisarios secretores de PRL⁽²³⁾

5.4.5.2 Secreción. La concentración sérica normal de PRL del adulto es de 10 a 25 µg/L en la mujer y de 10 a 20 µg/L en el varón. Su secreción es pulsátil, con concentraciones máximas durante el sueño de movimientos oculares rápidos. La concentración sérica máxima de PRL (hasta 30 µg/L) se alcanza entre las 4:00 y las 6:00 horas. La semivida circulante de esta hormona es de unos 50 minutos. La PRL es la única hormona hipofisaria en la que el mecanismo de regulación central predominante es inhibitorio, reflejo de la supresión de la liberación de PRL mediada por la dopamina. Esta vía de regulación se pone de manifiesto por la hipersecreción espontánea de PRL que se produce tras la sección del tallo hipofisario, a menudo como consecuencia de masas tumorales en la base del cráneo. ⁽²²⁾

También existen otros factores que influyen sobre la secreción de PRL.

- **Factores liberadores de prolactina.** La TRH es un potente factor liberador de PRL que evoca la liberación de PRL a una dosis umbral similar a la que estimula la liberación de TSH. En el hipotiroidismo primario se observa una respuesta exagerada tanto de la TSH como de la PRL a la TRH, y sus respuestas están aminoradas en el hipertiroidismo. Además, la secreción de PRL también es estimulada por VIP y vías serotoninérgicas.
- **Secreción episódica y relacionada con el sueño.** La secreción de PRL es episódica. Se observa un aumento 60 a 90 min después de que empieza el sueño pero, en contraste con la GH, no se relaciona con una fase del sueño específica. La concentración máxima por lo general se alcanza entre las 4 y las 7 a.m. Este aumento de la liberación de PRL relacionado con el sueño no forma parte de un ritmo circadiano, como el de la ACTH; se relaciona estrictamente con el periodo de sueño independientemente de cuándo ocurre durante el día.
- **Otros estímulos.** Los estreses, incluso la intervención quirúrgica, el ejercicio, la hipoglucemia y el infarto agudo de miocardio, causan aumento importante de la concentración de PRL. La estimulación de los pezones en mujeres no embarazadas también aumenta la PRL. Este reflejo neurogénico también puede ocurrir por lesión de la pared del tórax como en el traumatismo mecánico, las quemaduras, la intervención quirúrgica y el herpes zóster de dermatomas torácicos. Esta secreción refleja de PRL se suprime por denervación del pezón o por lesiones de la médula espinal o del tallo encefálico.

- **Efectos de otras hormonas.** Muchas hormonas influyen sobre la liberación de PRL. Los estrógenos aumentan la secreción de PRL basal y estimulada después de dos a tres días de uso (un efecto que tiene especial importancia clínica en pacientes con adenomas hipofisarios secretores de PRL); los glucocorticoides tienden a suprimir la secreción de PRL inducida por TRH, y la administración de hormona tiroidea puede aminorar la respuesta de la PRL a la TRH.

- **Efectos de agentes farmacológicos.** Muchos agentes farmacológicos alteran la secreción de PRL. Los agonistas de la dopamina (p. ej., bromocriptina) disminuyen la secreción, lo que constituye la base para su uso en estados de exceso de PRL. Los antagonistas de la dopamina (p. ej., bloqueadores de receptor, como fenotiazinas y metoclopramida) y los agentes que agotan la dopamina (p. ej., reserpina) aumentan la liberación de PRL. Los agonistas de serotonina incrementan la secreción de PRL; los bloqueadores de los receptores de serotonina suprimen la liberación de PRL relacionada con el estrés y con el amamantamiento⁽¹⁹⁾

5.4.5.3 Acción. El receptor de PRL es un miembro de la familia de receptores citocina de tipo I de la que forman parte los receptores de GH y de interleucina 6 (IL-6). La unión con el ligando produce la dimerización del receptor seguida de una señalización intracelular mediada por la vía de la cinasa Janus (JAK), que estimula la translocación de componentes de la familia de transducción de la señal y activadores de la transcripción (STAT) para activar genes blanco.

Los receptores de PRL se expresan en la mama, hipófisis, hígado, corteza suprarrenal, riñones, próstata, ovario, testículo, intestino, epidermis, islotes del páncreas, pulmón, miocardio, cerebro y linfocitos. Los estrógenos también inducen la expresión hepática del receptor de la PRL.⁽¹⁹⁾

En la mama, el epitelio lobuloalveolar prolifera en respuesta a la PRL, lactógenos placentarios, estrógenos, progesterona y factores de crecimiento paracrinos locales, incluido el IGF-I.⁽²²⁾

La PRL estimula la lactación durante el periodo posparto. En el transcurso del embarazo, la secreción de PRL aumenta y, en forma conjunta con muchas otras hormonas (estrógeno, progesterona, hPL, insulina y cortisol), promueve el desarrollo mamario adicional en preparación para la producción de leche. Pese a su importancia durante el embarazo, no se ha demostrado que la PRL participe en el desarrollo del tejido mamario normal en seres humanos. Durante la gestación, el

estrógeno aumenta el desarrollo de las mamas pero aminora el efecto de la PRL sobre la lactación; el decremento tanto de estrógeno como de progesterona después del parto permite el inicio de la lactación. En consecuencia, la suspensión de anticonceptivos orales o de la terapia con estrógeno puede acompañarse de galactorrea. Aunque la secreción basal de PRL disminuye durante el periodo posparto, la lactación se mantiene por succión persistente de la mama.

La concentración de PRL es muy alta en el feto y el recién nacido; declina durante los primeros meses de vida. Aunque en la PRL no parece desempeñar un papel fisiológico en la regulación de la función gonadal, la hiperprolactinemia en seres humanos lleva a hipogonadismo. En mujeres, al principio hay acortamiento de la fase lútea; después ocurren anovulación, oligomenorrea o amenorrea, y esterilidad. En varones, el exceso de PRL lleva a decremento de la síntesis de testosterona y de la espermatogénesis, que se presentan en clínica como decremento de la libido, impotencia y esterilidad. No están claros los mecanismos exactos de la inhibición de la función gonadal por la PRL, pero el principal parece ser alteración del control hipotálamo-hipofisario de la secreción de gonadotropina. Las concentraciones basales de LH y FSH por lo general son normales; con todo, su secreción pulsátil está disminuida, y en mujeres hay supresión del aumento repentino de la secreción de LH a la mitad del ciclo.

La reserva de gonadotropina, según se valora mediante la administración de GnRH exógena, generalmente es normal. La PRL también participa en la inmunomodulación; ocurre síntesis extrahipofisaria de PRL en linfocitos T (entre otros sitios), y hay receptores de PRL sobre linfocitos T y B, y sobre macrófagos.

La PRL modula y estimula tanto la proliferación de células inmunitarias como la supervivencia de las mismas.⁽²³⁾

5.4.6 Neurohipofisis. La neurohipófisis, o hipófisis posterior, está formada por axones que se originan en grandes cuerpos celulares situados en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Produce dos hormonas: 1) arginina vasopresina (AVP), conocida también como hormona antidiurética y 2) oxitocina.

La AVP actúa sobre los túbulos renales reduciendo la pérdida de agua al concentrar la orina. La oxitocina provoca que la leche “baje” después del parto cuando el recién nacido succione los pezones. La deficiencia de AVP causa diabetes insípida (DI), que se caracteriza por la producción de grandes cantidades de orina diluida. La producción excesiva o inapropiada de AVP predispone a

padecer hiponatremia si no se reduce el consumo de agua al mismo tiempo que la excreción de orina.⁽²²⁾

5.5 RESPUESTA ENDOCRINA AL TRAUMA Y AL ESTRÉS

La vida existe a través del mantenimiento de un equilibrio dinámico complejo, denominado homeostasis, que es constantemente desafiado por fuerzas adversas intrínsecas o extrínsecas, reales o percibidas, los estresores. El estrés se define como un estado de amenaza o percibido como una amenaza de homeostasis. El cuerpo humano y la mente reaccionan al estrés mediante la activación de un complejo repertorio de respuestas fisiológicas y del comportamiento del sistema nervioso central y periféricas, que, si son inadecuadas o excesivas y / o prolongadas, pueden afectar el desarrollo y el comportamiento de la personalidad y pueden tener consecuencias adversas sobre las funciones fisiológicas como el crecimiento, el metabolismo, la circulación, la reproducción y la respuesta inflamatoria / inmunitaria.⁽²⁴⁾

Dado que el trauma puede considerarse una causa de estrés, las principales consecuencias endocrinas del estrés se discutirán brevemente.

La respuesta al estrés es realizada por el sistema de estrés, que tiene tanto el sistema nervioso central como los componentes periféricos.

Los componentes centrales se localizan en el hipotálamo y el tronco cerebral e incluyen las neuronas parvocelulares de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), las neuronas arginina vasopresina (AVP) de los núcleos paraventriculares(PVN) del hipotálamo, las neuronas CRH de los núcleos paragigantocelular y parabranchial de la médula y Locus ceruleus (LC) y otros grupos de células mayormente noradrenérgicos en la médula y la protuberancia.

Los componentes periféricos del sistema de estrés incluyen las ramas periféricas del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, el sistema simpático-adrenomedular eferente y los componentes del sistema parasimpático.

El circuito neuroquímico central responsable de la activación del sistema de estrés se ha estudiado extensamente. Existen múltiples sitios de interacción entre los diversos componentes del sistema de estrés. Existen conexiones neurales reverberatorias recíprocas entre la CRH y las neuronas noradrenérgicas del

sistema de estrés central, con CRH y norepinefrina estimulándose entre sí principalmente a través de los receptores CRH tipo 1 y α -noradrenérgico, respectivamente.⁽²⁴⁾

La respuesta al estrés adaptativo está determinada por factores genéticos, ambientales y de desarrollo, que determinan las características de las defensas movilizadas contra factores estresantes intrínsecos y extrínsecos. Las respuestas inapropiadas a los factores de estrés pueden volverse deletéreos y contribuir a la enfermedad.

Durante el estrés, puede haber muchos cambios en la función endocrina normal, incluyendo la inhibición del eje de crecimiento, la función tiroidea, el eje reproductor y las funciones digestivas, de modo que la energía se vuelva abundantemente disponible para los órganos críticos.

Entretanto, hay un aumento de los niveles circulantes de hormonas del estrés (glucocorticoides, catecolaminas, glucagón) y cambios metabólicos hacia el catabolismo.

CRH es el principal regulador hipotalámico del eje pituitario-adrenal, que estimula la secreción de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) de la pituitaria anterior. La AVP, aunque es un potente factor sinérgico de CRH, tiene muy poca actividad secretagoga de ACTH por sí sola.⁽²⁵⁾ Una interacción recíproca positiva entre CRH y AVP también existe a nivel de hipotálamo, con cada neuropéptido estimulando la secreción del otro. En situaciones sin estrés, tanto CRH como AVP son secretadas en el sistema portal de forma circadiana, pulsátil y altamente concordante. La amplitud de los impulsos de CRH y AVP aumenta temprano en la mañana, dando como resultado aumentos principalmente en la amplitud de la secreción pulsátil de ACTH y de cortisol. Las variaciones diurnas en la secreción pulsátil de ACTH y cortisol a menudo son perturbadas por cambios en la iluminación, los horarios de alimentación, y la actividad, así como después de estrés.

Durante el estrés agudo, se produce un aumento de la amplitud y sincronización de la liberación pulsátil de PVN CRH y AVP hacia el sistema portal hipofisario. La AVP de origen en la neurona magnocelular también se secreta en el sistema portal hipofisario a través de fibras colaterales y hacia la circulación sistémica a través de la hipófisis posterior. Además, dependiendo del factor de estrés, otros factores, tales como la angiotensina II, diversas citoquinas y mediadores lipídicos de la

inflamación, son secretados y actúan sobre los componentes hipotalámicos, hipofisarios y / o suprarrenales del eje HPA y potencian su actividad.

La corteza suprarrenal es el principal objetivo de ACTH, que regula la secreción de glucocorticoides y andrógenos suprarrenales por la zona fasciculata y reticularis, respectivamente, y participa en el control de la secreción de aldosterona por la zona glomerulosa. Otras hormonas, citoquinas e información neuronal de los nervios autonómicos de la corteza suprarrenal también pueden participar en la regulación de la secreción de cortisol. Los glucocorticoides son los efectores finales del eje HPA. Estas hormonas son pleiotrópicas, y ejercen sus efectos a través de sus receptores intracelulares ubicuos distribuidos.

Durante el estrés o la enfermedad crítica, los pacientes con la función normal del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal presentan consistentemente niveles elevados de cortisol sérico total hasta 10 veces el límite superior de la normalidad. De hecho, el fracaso para alcanzar estos niveles se ha utilizado para definir la insuficiencia adrenal.⁽²⁶⁾

El cortisol tiene efectos metabólicos complejos en carbohidratos, grasas y proteínas. Promueve la descomposición de las proteínas y la gluconeogénesis en el hígado. El uso de glucosa por las células se inhibe, por lo que las concentraciones de glucosa en sangre se incrementan. El cortisol promueve la lipólisis, que aumenta la producción de precursores gluconeogénicos de la degradación del triglicérido en glicerol y ácidos grasos.

El cortisol tiene otros efectos glucocorticoides, especialmente aquellos asociados con la actividad antiinflamatoria. Los corticosteroides inhiben la acumulación de macrófagos y neutrófilos en áreas de inflamación y pueden interferir con la síntesis de mediadores inflamatorios, particularmente prostaglandinas.⁽²⁵⁾

Los glucocorticoides desempeñan un papel importante en la regulación de la actividad basal del eje HPA, así como en la terminación de la respuesta al estrés actuando en centros extrahipotalámicos, el hipotálamo y la glándula pituitaria. La retroalimentación negativa de los glucocorticoides sobre la secreción de CRH y ACTH sirve para limitar la duración de la exposición total del tejido del organismo a los glucocorticoides, minimizando así los efectos catabólicos, lipogénicos, antireductivos e inmunosupresores de estas hormonas. Existe un sistema de doble receptor para los glucocorticoides en el SNC, que incluye el receptor de glucocorticoides de tipo I o el receptor de mineralocorticoides que responde a concentraciones bajas de glucocorticoides, y el clásico receptor de

glucocorticoides de tipo II que responde a las concentraciones basales y de estrés de glucocorticoides. El control de retroalimentación negativa de la secreción de CRH y ACTH está mediado a través de receptores de glucocorticoides de tipo II.⁽²⁴⁾

El estrés puede incluso causar manifestaciones del síndrome metabólico, como obesidad visceral, hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, resistencia a la insulina e hiperglucemia.⁽²⁷⁾

La hiperglucemia por estrés generalmente se refiere a la hiperglucemia transitoria durante la enfermedad y generalmente se limita a pacientes sin evidencia previa de diabetes. Ninguna guía define específicamente la hiperglucemia por estrés. En una revisión técnica escrita por el Comité de Redacción de Diabetes en Hospitales de la Asociación Americana de Diabetes, los pacientes se clasifican en uno de tres grupos: diabetes conocida, diabetes recién diagnosticada e hiperglucemia relacionada con el hospital.

Un porcentaje considerable de las personas que tienen diabetes no son conscientes de su estado y, por lo tanto, muchos pacientes hospitalizados con aparente hiperglucemia de estrés tienen diabetes subyacente o prediabetes.

Los mecanismos que conducen al aumento de la glucosa en sangre durante una enfermedad crítica son complejos y son parte de la reacción de estrés y de la respuesta inflamatoria. La respuesta al estrés se asocia con la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal con la consecuente liberación de cortisol, y también se asocia con una mayor secreción de otras hormonas que pueden inducir hiperglucemia como catecolaminas, glucagón y GH. Además, las citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina-1 y el factor de necrosis tumoral alfa, causan hiperglucemia y resistencia a la insulina periférica promoviendo la liberación de hormona contra-reguladora y alterando la señalización del receptor de insulina, respectivamente.

La hemoglobina glicosilada (A1C) sigue siendo la única herramienta disponible para diferenciar entre la diabetes y la hiperglucemia por estrés una vez que el paciente está gravemente enfermo y puede ser apropiado para la estratificación del riesgo.

La glándula pituitaria responde a eventos traumáticos agudos con dos patrones de secreción: los niveles de ACTH, prolactina (PRL) y GH aumentan, mientras que la hormona luteinizante, la hormona folículo-estimulante y los niveles de TSH pueden disminuir o permanecer sin cambios asociados con una disminución de la actividad de su órgano diana. Los cambios en los niveles de la hormona circulante se hacen evidentes durante las primeras horas o días después del trauma y pueden persistir durante la enfermedad crítica aguda. Estas alteraciones representan parte de la respuesta adaptativa aguda a la lesión y pueden estar influenciadas por el tipo de lesión y la terapia farmacológica utilizada para tratar la enfermedad crítica (glucocorticoides, analgésicos narcóticos o agentes dopaminérgicos).

Se ha descubierto que las concentraciones séricas de cortisol aumentan inmediatamente después de la lesión en la cabeza, con un posterior descenso gradual hacia la normalidad.

Esta elevación se asocia con una mayor liberación de ACTH, probablemente impulsada por hormona liberadora de corticotropina (CRH), citocinas y activación del sistema noradrenérgico.

Varios días después de un TCE grave, los valores de cortisol en suero han sido reportados como similares a los de los controles. En contraste con los informes anteriores, un estudio encontró que los pacientes con lesión grave en la cabeza penetrante tenían bajo nivel de cortisol sérico en los días 1-3, pero altos niveles en los días 5-7 después del trauma.

En algunos casos, la dinámica de la secreción del cortisol (hipercortisolemia en ayunas, abolición del ritmo diurno normal y supresión inadecuada después de la dexametasona) puede persistir durante muchos meses después del TCE. En contraste, la insuficiencia suprarrenal se ha encontrado en el 16% de los pacientes durante la primera fase post-TCE, lo que sugiere daño en el nivel hipotálamo-hipofisario⁽²⁷⁾

5.6 EPIDEMIOLOGIA DEL PANHIPOPITUITARISMO

El término hipopituitarismo describe la deficiencia de uno o más de las hormonas de la glándula pituitaria anterior o posterior. Panhipopituitarismo indica la pérdida de todas las hormonas pituitarias, pero a menudo se usa en la práctica clínica para

describir pacientes deficientes en GH, gonadotropinas, corticotropina y tirotropina en los que la función pituitaria posterior permanece intacta.

El hipopituitarismo es una condición rara estimada por un estudio poblacional España, con una tasa de incidencia anual de 4,2 casos por 100.000 habitantes por año, con una tasa de prevalencia de 45,5 por 100.000. Existen muchas causas identificadas de hipopituitarismo, pero el reconocimiento reciente de que otras condiciones, tales como traumatismo craneal y radioterapia craneal, pueden causar hipopituitarismo se traducirá en más casos diagnosticados y, en consecuencia, en un aumento de la prevalencia. El impacto clínico del hipopituitarismo puede ser variable y está determinado por la edad a la cual ocurre la afección, su rapidez de inicio, el sexo del paciente, la causa subyacente y el patrón de deficiencias hormonales.

Estudios de cohortes previos indican que los ejes somatotróficos y gonadotróficos son más vulnerables a los insultos primarios y secundarios de los TCE moderados y graves, con tasas de deficiencia promedio de 16 y 14%, respectivamente. Por el contrario, las deficiencias de corticotropina, tirotropina y de la hipófisis posterior son menos frecuentes, con tasas promedio de 8,5 y 2%, respectivamente. ⁽⁹⁾

5.7 MANIFESTACIONES CLINICAS DEL PANHIPOPITUITARISMO

Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen de las hormonas deficientes y de la magnitud de las deficiencias.

La presentación de pacientes con deficiencias de estas hormonas que controlan glándulas diana es similar a la de pacientes con deficiencias primarias de las hormonas de la glándula objetivo que controlan, con algunas notables excepciones. ⁽²²⁾

El daño de la hipófisis anterior puede ocurrir súbita o lentamente, puede ser leve o severo, y puede afectar la secreción de una, varias, o todas sus hormonas. Como resultado, la presentación clínica de deficiencias hormonales de la adenohipófisis varía dependiendo de los siguientes factores:

- **La rapidez con que una enfermedad afecta a las células de la hipófisis anterior.** Algunas enfermedades, como la apoplejía pituitaria, se desarrollan rápidamente, causando un súbito deterioro de la secreción de ACTH y, en

consecuencia, el inicio repentino de síntomas de deficiencia de cortisol. Otros insultos, como la radioterapia de la hipófisis o el hipotálamo, generalmente actúan lentamente, causando síntomas muchos meses o, más probablemente, años más tarde.

- **La gravedad de la deficiencia hormonal.** La deficiencia completa de ACTH y cortisol, por ejemplo, pueden causar síntomas bajo circunstancias basales, mientras que la deficiencia parcial de ACTH puede causar síntomas solamente durante momentos de estrés físico.

- **El número de diferentes células de la hipófisis anterior que son afectadas,** lo que conduce a la deficiencia en la secreción de una, algunas, o todas las hormonas pituitarias (llamado panhipopituitarismo). Como regla general, es más probable que la secreción de gonadotropinas y hormona del crecimiento se vea afectada que la ACTH y la TSH. Sin embargo, existen muchas excepciones, de modo que se puede ver a un paciente que sólo tiene deficiencia aislada de ACTH. Por lo tanto, no se puede hacer una suposición sobre el estado de una hormona pituitaria desde el estado de otra.

Los pacientes en los que el hipopituitarismo es debido a una masa sellar también pueden tener síntomas relacionados con la masa, como dolor de cabeza, pérdida visual o diplopía.

Como se mencionó anteriormente las manifestaciones clínicas dependen de las hormonas deficientes:

5.7.1 Deficiencia de adrenocorticotropina (ACTH). La presentación de la deficiencia de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (insuficiencia suprarrenal secundaria) es casi exclusivamente la de la deficiencia de cortisol resultante. En su forma más severa, la deficiencia de cortisol conduce a la muerte debido al colapso vascular porque el cortisol es necesario para el mantenimiento del tono vascular periférico. Una forma menos grave del mismo fenómeno es la hipotensión postural y la taquicardia. La deficiencia leve y crónica puede resultar en cansancio, fatiga, anorexia, pérdida de peso, disminución de la libido, hipoglucemia y eosinofilia.

Hay dos distinciones clínicas importantes entre la deficiencia de ACTH y la insuficiencia suprarrenal primaria con un aumento secundario en la liberación de ACTH:

- La deficiencia de ACTH no causa pérdida de sal, contracción de volumen e hiperpotasemia, ya que no da lugar a una deficiencia de aldosterona clínicamente importante.
- La deficiencia de ACTH no produce hiperpigmentación. (28)(29)
- Los síntomas gastrointestinales son menos comunes, lo que sugiere que los trastornos electrolíticos pueden estar involucrados en su etiología.
- La hipoglucemia es más común en la insuficiencia suprarrenal secundaria.(30) Esta diferencia no es simplemente debido a la pérdida concomitante de la secreción de la hormona del crecimiento, ya que es la característica de presentación en más de un tercio de los pacientes con deficiencia de ACTH aislados. Una posible explicación es que la ausencia de deshidratación e hipotensión permite a los pacientes tolerar su enfermedad por más tiempo y presentan síntomas de deficiencia crónica de glucocorticoides en lugar de deficiencia de mineralocorticoides. Ambas formas de insuficiencia suprarrenal pueden causar hiponatremia. Esta anomalía se debe a la secreción inapropiada de la hormona antidiurética (vasopresina) causada por la deficiencia de cortisol (no aldosterona).(31)

Es importante darse cuenta de que la deficiencia moderadamente grave de ACTH y cortisol pueden causar pocos o ningún síntoma y ningún hallazgo físico. En consecuencia, la adecuada secreción de ACTH debe evaluarse bioquímicamente en todos los pacientes que tienen enfermedad hipofisaria o hipotalámica.

La deficiencia de TSH y ACTH se desarrolla en forma tardía durante el curso de la falla hipofisaria.

5.7.2 Deficiencia de tiotropina (TSH). Los síntomas comunes incluyen fatiga, intolerancia al frío, calambres, cefalea, disminución del apetito, estreñimiento, edema facial, piel seca, bradicardia, fase de relajación retardada de los reflejos tendinosos profundos y anemia. El grado de los síntomas y de los hallazgos físicos anormales suele ser paralelo al grado de deficiencia de tiroxina, pero como en el

caso de la deficiencia de ACTH, algunos pacientes con deficiencia marcada de hormona estimulante de la tiroides (TSH) tienen pocos o ningún síntoma. El bocio no es un hallazgo típico.⁽³²⁾

Los niños pueden presentar retraso en el crecimiento y maduración sexual retrasada, fallo de la dentición secundaria, pubertad precoz, o enanismo y cretinismo.⁽²⁹⁾

5.7.3 Deficiencia de gonadotropinas (HIPOGONADISMO ECUNDARIO). La secreción deficiente de las gonadotropinas, la hormona folículo-estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) da como resultado hipogonadismo hipogonadotrópico (hipogonadismo secundario) en mujeres y hombres.

En las mujeres, hipogonadismo significa hipofunción ovárica, lo que resulta en una disminución de la secreción de estradiol. Las consecuencias clínicas de la deficiencia de estradiol en mujeres con hipogonadismo secundario son similares a las observadas en mujeres con hipogonadismo primario (insuficiencia ovárica primaria). Los hallazgos en mujeres premenopáusicas incluyen períodos irregulares o amenorrea, infertilidad anovulatoria, atrofia vaginal y sofocos.⁽²⁹⁾ Ningún hallazgo físico de hipogonadismo es detectable inicialmente, pero después de varios años, el tejido mamario disminuye y la densidad mineral ósea (DMO) disminuye.

Las concentraciones séricas de andrógenos en las mujeres con hipopituitarismo (particularmente aquellas con deficiencia de gonadotropina y ACTH) son más bajas que las de las mujeres con control normal⁽³³⁾, y parecen estar correlacionadas con la DMO.⁽³⁴⁾ La importancia clínica de esta disminución aún no se ha determinado.

En los hombres, hipogonadismo significa hipofunción testicular, que resulta en infertilidad y disminución de la secreción de testosterona. Este último causa disminución de la energía y la libido, y sofocos si es lo suficientemente grave, en cuestión de semanas a meses, pero no causa disminución de la masa muscular (y tal vez la fuerza) hasta que ya han pasado varios años. La deficiencia de testosterona también causa disminución de la DMO.⁽³⁵⁾

Debido a que la testosterona afecta a muchos tejidos, la falta de testosterona puede causar muchos síntomas diferentes. En los adultos, los síntomas pueden ser peores si el hipogonadismo se desarrolla en el curso de semanas o meses que durante años.

Los adolescentes y adultos jóvenes que aún no han completado la pubertad parecen más jóvenes que su edad cronológica. También pueden presentar con genitales pequeños, dificultad para ganar masa muscular a pesar de ejercicio vigoroso, falta de barba, y alteración en el desarrollo de la voz.⁽²⁹⁾

En los hombres adultos, varios síntomas comunes pero inespecíficos comienzan dentro de unas pocas semanas de la aparición de la deficiencia de testosterona: disminución del vigor y la libido, y el estado de ánimo deprimido.⁽³⁶⁾ La disminución de la masa muscular y el pelo del cuerpo son menos comunes, pero no ocurren durante uno o muchos años. Los sofocos sólo se producen cuando el grado de hipogonadismo es grave y especialmente cuando la tasa de caída es rápida. La ginecomastia, es más probable que ocurra en el hipogonadismo primario que en el secundario, al igual que la infertilidad.

5.7.4 Deficiencia de somatotropina (GH). La deficiencia de la hormona del crecimiento en niños se presenta típicamente como estatura corta. Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos incluyen cambios en la composición corporal (aumento de la masa grasa con una disminución de la masa corporal magra), disminución de la DMO, deterioro de la calidad de vida, falta de energía, labilidad emocional, disminución de la calidad del sueño y aumento de las tasas de mortalidad.⁽²⁹⁾

El grado de osteopenia parece correlacionarse directamente con el grado de deficiencia de GH; Sin embargo, el número y la gravedad de otras deficiencias hormonales también son más pronunciadas en pacientes con deficiencia de GH más grave. Como resultado, no es posible determinar a partir de los datos disponibles cuáles son los factores más importantes en el desarrollo de baja densidad ósea.

Datos limitados sugieren una mayor incidencia de fracturas en pacientes con deficiencia de GH. Algunos, pero no todos, los datos sugieren que los adultos con deficiencia de hormona de crecimiento son más propensos a tener una serie de factores de riesgo cardiovascular como dislipidemia, aumento de los marcadores inflamatorios y un aumento en los marcadores bioquímicos de la disfunción endotelial.⁽³⁷⁾

Los individuos con deficiencia de GH de inicio en la infancia que persiste hasta la edad adulta tienen manifestaciones clínicas más graves que aquellos que lo desarrollan como adultos.

5.7.5 Deficiencia de prolactina. La única manifestación clínica conocida de deficiencia de prolactina es la incapacidad de lactar después del parto. La deficiencia aislada de prolactina es rara; La mayoría de los pacientes con deficiencia de prolactina adquirida tienen evidencia de otras deficiencias de la hormona hipofisaria.⁽³⁸⁾

5.7.6 Deficiencia de hormonas neurohipofisarias. La secreción o acción reducidas de la AVP se manifiesta en forma de diabetes insípida, síndrome caracterizado por la producción de grandes volúmenes de orina diluida. El volumen de orina durante 24 h supera los 50 ml/kg de peso corporal y la osmolaridad es inferior a 300 mosmol/L. La poliuria causa polaquiuria, enuresis y nicturia (uno o varios de estos síntomas) que pueden alterar el sueño y causar fatiga o somnolencia diurna de carácter leve. Esto da como resultado un discreto incremento de la osmolaridad plasmática que estimula la sed y el aumento correspondiente en el consumo de líquidos (polidipsia). Los signos clínicos de deshidratación no son muy frecuentes, a menos que se altere la ingestión de líquidos.⁽²²⁾

5.8 CAUSAS INSUFICIENCIA HIPOFISIARIA

Cualquier patología que comprometa de forma significativa el hipotálamo y a hipófisis pueden generar algún defecto en la secreción de hormonas hipofisarias. En un estudio con 773 pacientes adultos con hipopituitarismo se encontró que la principal etiología se debía a causas no tumorales con un 50%, seguida de las lesiones tumorales hipofisarias con un 43.6% y a tumores extrahipofisarios en un 7.2%.⁽³⁹⁾

De las lesiones no tumorales podemos encontrar causas vasculares, infecciosas, autoinmunes, radiación y trauma.

5.8.1 Neoplasias intracraneales

5.8.1.1 Tumores benignos. Los tumores hipofisarios son la causa más frecuente de neoplasia intracraneal alcanzando 10,7% de los tumores del sistema central.

De estos, los adenomas hipofisarios se presentan como la forma más común alcanzando una prevalencia de hasta el 35% en pacientes que son llevados a autopsia.

Claramente los microadenomas (lesiones < de 10 mm) se presentan con mayor frecuencia, algunos llegando a ser asintomáticos y clínicamente insignificantes. Por otro lado los macroadenomas (lesiones > 10 mm) tienen una menor prevalencia.⁽²⁹⁾

Otra lesión tumoral benigna que se puede presentar tanto intraselar como supraselar es el craneofaringioma el cual es un tumor derivado de la bolsa de Rathke que puede surgir a través una línea desde la nasofaringe hasta el diencefalo. Su presentación es mayor en la infancia y la adolescencia presentándose con retardo en el crecimiento, cefalea y anomalías visuales, acompañándose frecuentemente de insuficiencia hipofisaria y diabetes insípida.

- **Meningiomas.** Son tumores benignos originados en las meninges que pueden localizarse en cualquier lugar dentro del cráneo. En algunas oportunidades se presentan cerca a la silla turca con efecto compresivo sobre la hipófisis causando insuficiencia hipofisaria.

- **Pituicitoma.** Se cataloga como un glioma de bajo grado que se origina de los pituicitos de la hipófisis posterior.

Aunque no presentan función secretora hormonal, si ejerce importante efecto compresivo sobre la adenohipófisis.⁽⁴⁰⁾

5.8.1.2 Tumores malignos primarios. Las lesiones tumorales malignas pueden surgir de áreas paraselares incluyendo tumores de células germinales, cordomas, linfomas primarios y carcinomas hipofisarios los cuales son muy raros.

- **Tumor de células germinales.** Su presentación es mayor hacia la 3 década de la vida con cefalea, náuseas, emesis, diplopía, insuficiencia hipofisaria y diabetes insípida.

- Este cuadro se acompaña de concentraciones séricas elevadas de gonatropina coriónica humana y alfa feto proteína.

- **Cordomas.** Son lesiones agresivas que se localizan generalmente en el clivus y con manifestaciones clínicas similares a las otras lesiones descritas.⁽⁴⁰⁾

- **Linfoma primario.** El linfoma primario del sistema nervioso central puede en algunas oportunidades comprometer el hipotálamo y la hipófisis generando alteraciones visuales, cefalea, diabetes insípida e hipopituitarismo.⁽⁴¹⁾

5.8.1.3 Enfermedad metastásica. Las metástasis al hipotálamo y la hipófisis pueden alcanzar el 2% de todas las masas sellares. Principalmente derivadas de cáncer de mama y pulmón. Aunque se pueden presentar con otros tumores primarios.⁽⁴²⁾

5.8.2 Quistes. Su presentación clínica es similar a las lesiones tumorales cuando alcanzan un tamaño significativo para generar sintomatología. Sin embargo la mayoría se descubren de forma incidental durante imágenes de resonancia magnética realizada por otras razones.

Los quistes pueden derivar de la bolsa de Rathke, aracnoides o dermoides, y su curso puede ser variado. Algunas lesiones pueden aumentar de tamaño, pero más del 70% no se modifican o incluso algunas pueden disminuir de tamaño.⁽⁴⁰⁾⁽⁴³⁾

5.8.3 Radiación. En algunas oportunidades las alteraciones hormonal hipofisaria es producto del tratamiento de tumores cerebrales o carcinomas nasofaríngeos con radioterapia. Lo cual resulta en deficiencia o disregulación de hormona de crecimiento, gonadotropinas, TSH y ACTH. El hipopituitarismo se puede generar tempranamente al producirse daño hipotalámico, el cual es el tejido más sensible a la radiación. También puede haber daño hipofisario directo y atrofia de la glándula.⁽⁴⁴⁾

Generalmente aquellos pacientes que son expuestos a dosis mayores a 30 a 40 Gy son los que presentan mayor riesgo de cursar con deficiencias hipofisarias.⁽⁴⁵⁾

Las dosis mayores a 50 Gy provocan algún grado de hipopituitarismo hasta en el 65% de los pacientes, la mayoría de los casos en los primeros 10 años. No obstante pueden aparecer déficits hasta 25 años después de la misma. ⁽⁴⁶⁾

5.8.4 Lesiones infiltrativas. Patologías infiltrativas como sarcoidosis e histiocitosis de células de Langerhans pueden tener un compromiso hipofisario con producción de hipopituitarismo⁽²⁸⁾

5.8.5 Infecciones. Algunos procesos infecciosos productores de meningitis pueden comprometer también la función hipofisaria. Algunos pueden afectar directamente la hipófisis como la tuberculosis, candidiasis y hanta virus.

5.8.6 Hemocromatosis hereditaria. En el contexto de la enfermedad se producen depósitos de hierro en la hipófisis causando deficiencia hormonal. El compromiso gonadotropo es el que se identifica con mayor frecuencia, pudiendo retornar su secreción endocrina una vez se modula la patología de base.

5.9 CAUSAS VASCULARES

5.9.1 Enfermedad cerebrovascular. Aunque no es lo más común, tanto los eventos isquémicos como los hemorrágicos pueden generar algún grado de insuficiencia hipofisaria.

De estas lesiones vasculares, la hemorragia subaracnoidea es la que se presenta con una mayor prevalencia de hipopituitarismo.⁽³⁾

5.9.1.2 Infarto hipofisario. (Síndrome de Sheehan). A través de la historia el hipopituitarismo seguido al infarto hipofisario secundario a hemorragia posparto ha sido ampliamente reconocido y permanece como la causa no tumoral más frecuente. Sin embargo su incidencia ha disminuido en las últimas décadas debido a los avances en cuidado obstétrico con disminución en los eventos hemorrágicos asociados al parto. ⁽⁴⁷⁾

Algunas causas documentadas de infarto hipofisario de presentación inusual son causadas por insuficiencia vascular en procedimientos quirúrgicos cardiovasculares con bypass coronario en pacientes ancianos y mordedura por víbora de Russell generando necrosis hemorrágica de la hipófisis ⁽⁴⁸⁾

5.9.1.3 Apoplejia hipofisiaria. Hace referencia al sangrado que ocurre de forma repentina dentro de la hipófisis, por lo general asociado a la existencia de un adenoma hipofisario no funcional. La apoplejía puede causar los síntomas típicos de cefalea que ocurre de forma súbita, diplopía e hipopituitarismo pudiendo comprometer la totalidad de los ejes.⁽⁴⁹⁾

5.9.2 Hipofisitis. Muchas formas de inflamación del tejido hipofisario que solo pueden ser reconocidos histopatológicamente generan anomalías endocrinas y clínicas similares a otras causas mencionadas previamente.

5.9.2.1 Hipofisitis linfocítica. De causa desconocida, es la forma más común de hipofisitis ocurriendo generalmente en periodos posteriores al parto, sin embargo no existe una clara relación entre la gestación y la presencia de hipofisitislinfocítica, considerando que pueden tener una causa autoinmune. El cuadro evoluciona con atrofia del tejido hipofisario y fibrosis de este.

5.9.2.2 Hipofisis granulomatosa. Es una condición caracterizada por infiltración de histiocitos y células gigantes.

Está asociado a condiciones granulomatosas como tuberculosis o poliangeitis granulomatosa.

Las manifestaciones clínicas y hormonales son similares a la hipofisitis linfocítica.

5.9.2.3 Hipofisis asociada A IgG4. Es una condición generada por la infiltración de células plasmáticas con producción de Ig4.

Se asocia con infiltración de otros órganos como el páncreas.⁽⁵⁰⁾

5.9.3 Causas genéticas. Algunas deficiencias congénitas han sido identificadas como factores que alteran la expresión de factores de transcripción necesarios en la diferenciación hipofisiaria.

HESX1, LHX3, LHX4: factores de transcripción relevantes en la organogénesis y diferenciación celular hipofisiaria.

PROP-1: necesario para la diferenciación de los precursores somatotropos, lactotropos, tirotropos y gonadotropos.

PIT1: necesario para la diferenciación celular de precursores somatotropos y lactotropos.

TPIT: requerido para la diferenciación de células corticotropas. ⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾

5.9.4 Silla turca vacía. Se trata de un concepto radiológico que hace mención a la invaginación de los espacios subaracnoideos hacia el interior de la silla turca remplazándose esta por líquido cefalorraquídeo.

La silla turca vacía que se origina a partir de un proceso patológico inicial (generalmente adenomas) que involucionan o presentan apoplejía permitiendo así el reemplazo por la cisterna subaracnoidea se denomina secundaria.

La silla turca vacía primaria se denomina a aquella donde no se identifica lesión inicial. Por lo general se producen déficit hipofisarios aislados, aunque también se pueden presentar deficiencias combinadas.⁽⁵³⁾

5.9.5 Trauma craneoencefálico. El trauma craneoencefálico sigue siendo una causa principal de mortalidad y morbilidad en todo el mundo y sigue siendo una de las principales causas de discapacidad entre los niños y adultos jóvenes en los Estados Unidos. ⁽⁵⁴⁾La mayoría de los supervivientes de TCE moderada o grave tienen defectos neurocomportamentales (NB), depresión y / o mala calidad de vida (QOL).

De los pacientes que sobreviven una gran mayoría presentan importantes secuelas físicas, cognitivas, comportamentales y psicosociales.

En un porcentaje significativo se ha identificado disfunción hipofisaria que va desde el déficit hormonal único hasta déficits combinados o panhipopituitarismo.

En 1918, Cyran describió el primer caso de hipopituitarismo postraumático (PTHP) y desde entonces varios estudios han demostrado convincentemente que el hipopituitarismo es una complicación común del traumatismo craneal con una

prevalencia del 25-50%, con deficiencia severa de la hormona del crecimiento (GH) reportada en el 15-20% de pacientes adultos. Esta frecuencia es mucho más alta de lo que se pensaba anteriormente y sugiere que muchos casos de PTHP permanecen sin diagnosticar y sin tratamiento.

En algunos pacientes, el hipopituitarismo no diagnosticado puede ser responsable de algunas de las disfunciones cognitivas y neuropsiquiátricas típicas del Trauma craneoencefálico (TCE), pero puede ser enmascarado o pasado por alto debido al diagnóstico primario subyacente.

El hipopituitarismo no diagnosticado tiene el potencial de afectar negativamente la recuperación y la rehabilitación después de la TCE, pero es fácilmente tratable con el reemplazo hormonal.

Aproximadamente el 50% de los TCE son el resultado de accidentes de vehículos de motor, bicicletas o peatones. Las caídas son la segunda causa más común de TCE (20-30% de todos los TCE) y son más frecuentes entre los ancianos y los muy jóvenes. Los incidentes relacionados con la violencia representan aproximadamente el 20% del TCE, casi igualmente divididos en asaltos por arma de fuego y no armas de fuego.⁽²⁷⁾

Aunque la fisiopatología del hipopituitarismo no se ha dilucidado del todo, se cree que el deterioro en la función hipofisaria es debida al daño vascular secundario al trauma.

Este daño puede presentarse por múltiples mecanismos:

- Lesión traumática directa de los vasos hipofisarios con posterior infarto del tejido. Dado que los vasos hipofisarios irrigan el lóbulo anterior o adenohipófisis, se presenta en mayor medida alteraciones hormonales hipofisarias anteriores. Lo que podría en cierto modo explicar el déficit en casos de TCE.
- La lesión directa del tejido hipofisario puede causar hemorragia y necrosis hipofisaria.

- Lesiones secundarias favorecidas por anemia, hipotensión, hipoxia y edema cerebral pueden también causar daño hipofisario.
- Por último, el trauma puede causar sección del tallo. Lo que lleva a necrosis de la hipófisis.⁽¹⁷⁾

Por otro lado, se han identificado anticuerpos antihipofisarios y antihipotalámicos en los pacientes con trauma craneo encefálico reciente, lo que añadiría un componente inmunitario al hipopituitarismo producido por TCE.⁽⁵⁵⁾

Las deficiencias hipofisarias se presentan con mayor frecuencia en los traumas craneoencefálicos considerados como moderado y severo de acuerdo a la clasificación de Glasgow, sin embargo en algunas series se ha logrado establecer la presencia de hipopituitarismo en TCE leve con una frecuencia de 35.3%, 10.9% y 16.8% en TCE severo, moderado y leve respectivamente.⁽³⁾

La disfunción hipofisaria se presenta con más frecuencia como carencia aislada (75%) y más raramente como carencia completa (3,4%). Las deficiencias hormonales más frecuentes son la GH (entre 14,6% y 60%) y la deficiencia de gonadotropina (del 2,1% al 62,5%). Estas deficiencias son seguidas por la corticotropina (ACTH), que oscila entre 0% y 44,8%, y la deficiencia de tirotropina (TSH), que oscila entre 3,6% y 31%. También puede estar presente hiper o hipoprolactinemia. La diabetes insípida puede ser frecuente en la fase temprana aguda después del TCE, pero rara vez es permanente.⁽²⁷⁾

La deficiencia de GH se observa con mayor frecuencia en pacientes con TCE debido a que las células somatotropas secretoras de GH están situadas en las alas de la glándula pituitaria y el suministro vascular de oxígeno que reciben proviene de los vasos porta hipotalámico-pituitarios. En consecuencia, el daño en esta área perjudica el suministro de sangre y oxígeno, dando como resultado la muerte celular. Por el contrario, las células que secretan ACTH y TSH están localizadas ventralmente en la porción medial más protegida de la pituitaria, y reciben sangre de los vasos porta y la rama de la arteria pituitaria anterior, que proporcionan nutrientes y oxígeno a esta área ya todas las células localizadas en la parte subcapsular.⁽²⁷⁾

Algunas otras anormalidades asociadas al trauma tales como fracturas del cráneo, edema cerebral difuso, presión intracraneal elevada, hipoxia, hipotensión y duración del coma prolongado pueden favorecer la presencia alteraciones endocrinas.⁽⁵⁶⁾

La presencia de hipopituitarismo es muy variable respecto al tiempo y la presencia de alteraciones hormonales durante la fase aguda pueden no persistir a lo largo del tiempo y presentar mejoría posterior a los 12 meses.

La recuperación del déficit puede ocurrir alrededor de los 12 meses de evolución del trauma y alrededor de este tiempo se puede considerar la persistencia de la alteración. Sin embargo algunos estudios muestran recuperación de la función hipofisiaria incluso hasta 5 años posteriores al trauma.⁽⁵⁷⁾

Las anomalías de la hipófisis posterior después de una lesión en la cabeza suelen ser transitorias. Las relacionadas con la hipófisis anterior, que ocurren poco después del TCE, también pueden desaparecer en algunos pacientes. Dado que la recuperación suele producirse a los 6-12 meses, se requiere una evaluación endocrina y un seguimiento periódicos en pacientes con traumatismo craneal. La hiperprolactinemia y las deficiencias de gonadotropina parecen ser particularmente propensas a perderse completamente en la mayoría de los pacientes.⁽²⁷⁾

5.10 DIAGNOSTICO DE HIPOPITUITARISMO

Los parámetros diagnósticos para definir hipopituitarismo son iguales independiente de la etiología y los ejes hormonales se deben evaluar de forma independiente. Sin embargo algunas ayudas diagnosticas nos orientan a evaluar a la causa.

En el trauma craneoencefálico identificamos claramente la causa. Pero cuando nos enfrentamos a un hipopituitarismo de otra etiología debemos apoyarnos en las manifestaciones clínicas asociadas y pruebas imagenológicas que nos den un soporte diagnóstico.

5.10.1 Resonancia magnética. El estudio por resonancia magnética de hipófisis debe ser realizada en búsqueda de tumores o lesiones selares o supraselares asociadas al hipopituitarismo.

Es de gran utilidad en la visualización de macroadenomas (>10 mm) y lesiones tumorales supraselares asociadas con un gran sensibilidad. Sin embargo, con lesiones de menor tamaño como microadenomas su sensibilidad disminuye, e incluso lesiones menores a 3 mm pueden no ser visualizadas. Por lo tanto una resonancia normal no descarta este tipo de lesiones, ni descarta el hipopituitarismo.

Las lesiones traumáticas se pueden visualizar con heterogeneidad en intensidad de la señal o desviación del tallo hipofisario.⁽²⁸⁾

5.10.2 Valoración hormonal de los ejes hipofisarios. En el caso de la fase aguda del trauma craneoencefálico toman relevancia 2 ejes, el eje corticotropo y tirotripo.

5.10.2.1 Corticotropina. En situaciones normales la secreción basal de corticotropina basta para mantener las concentraciones séricas de cortisol. Sin embargo en situaciones de estrés fisiológico se puede requerir mayores niveles hormonales.

Un valor de cortisol sérico tomado entre 8 y 9 am menor a 3ug/dl confirmado por una segunda muestra, es fuertemente sugestivo de deficiencia de cortisol, lo cual en el contexto de una causa conocida de hipopituitarismo predice fuertemente el hipocortisolismo. La asociación con ACTH inapropiadamente bajo establece el diagnóstico de insuficiencia hipofisaria secundaria.

Entre tanto niveles de cortisol superiores a 15 ug/dl hace menos probable el diagnóstico.⁽⁵⁸⁾

Con niveles intermedios de cortisol debemos evaluar la reserva de ACTH.

Existen varios métodos de valoración:

5.10.2.2 Test de metirapona. Es un bloqueador de 11 betahidroxilasa, esta enzima permite la conversión de 11 deoxycortisol a cortisol. Así la administración de metirapona cada 4 horas por 24 horas logra la supresión de cortisol. En condiciones normales se presenta un descenso de cortisol menor a 7ug/dl y los niveles de 11 deoxycortisol se elevan > 10ug/dl. En pacientes con alteración

hipofisiaria la baja producción de ACTH no compensa los niveles de deoxycortisol y estos se encontraran por debajo de los 10ug/dl. ⁽²⁾

5.10.2.3 Test de hipoglicemia inducida por insulina. El test se realiza administrando una dosis de insulina de 0,1 UI/kg con medición de glucosa sérica y cortisol antes de la administración de insulina y a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. En condiciones normales cuando la glucosa cae por debajo de 50 mg/dl el cortisol incrementa >18ug/dl. La incapacidad para alcanzar estos niveles de cortisol establece el diagnostico de insuficiencia adrenal⁽²⁾

5.10.2.4 Test de estimulación con consintropina. La administración de consintropina (ACTH sintético 1-24) debe elevar el cortisol sérico a los 60 minutos >18 ug/dl para ser considerado como una respuesta normal.

La limitación de esta prueba se ve reflejada en los pacientes con deficiencia severa de ACTH donde la respuesta en las glándulas adrenales es limitada. ⁽²⁾

5.11 EVALUACION DE TIROTROPINA

La evaluación de hipotiroidismo central se realiza mediante la comprobación de niveles bajos de T4 libre, T4 total y T3 con TSH bajo o normal ⁽²⁾

5.12 EVALUACION DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

La medición de hormona de crecimiento aislada ofrece una muy baja sensibilidad pudiendo encontrar pacientes con insuficiencia hipofisiaria y niveles normales de hormona de crecimiento.

La presencia de otras alteraciones endocrinas hipofisarias o alteraciones orgánicas en las hipófisis aumentan la probabilidad de que la hormona de crecimiento no responda a las pruebas de provocación.

La concentración de sérica de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 por debajo del valor normal para la edad confirma el diagnostico de déficit de hormona de crecimiento.

El test de intolerancia a la insulina permite evaluar la respuesta hormonal a la hipoglicemia. Una respuesta menor a 3 ug/dl sugiere deficiencia severa en adultos.

Otra prueba de provocación utilizada es la administración de hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) junto con arginina. el punto de corte debe ajustarse de acuerdo al índice de masa corporal:

- IMC <25 : 11.5 ug/dl
- IMC >25 <30: 8.0 ug/dl
- IMC > 30: 4.2ug/dl.

Una prueba alternativa consiste en la administración de hormona liberadora de hormona de crecimiento junto con péptido 6 de hormona de crecimiento con un punto de corte de 15ug/dl para definir una respuesta adecuada del eje somatotropo.

5.13 EVALUACION DE GONADOTROPINAS

La valoración del déficit central gonadotropo en la mujer se debe realizar de acuerdo a su condición pre menopáusica o menopáusica.

En una mujer pre menopáusica la definición de hipogonadismo central implica reconocer valores bajos de estradiol con hormona foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) bajas en presencia de oligomenorrea o amenorrea.

Por el contrario, en la mujer menopáusica la sola cuantificación de gonatropinas bajas realiza el diagnostico.

En hombres, los niveles bajos de testosterona total y gonadotropinas realizan el diagnostico de hipogonadismo central.⁽⁵⁸⁾

5.14 EVALUACION DE DEFICIENCIA DE ADH

El compromiso de la hipófisis posterior se puede ver reflejado por la presencia de diabetes insípida.

Su presentación causa poliuria (>40ml/kg/día) en asociación con osmolaridad urinaria disminuida (<300 mOsm/kg) e hipernatremia. El diagnóstico es confirmado con un ratio de osmolaridad urinaria/plasmática < de 2. ⁽²⁸⁾

5.15 TRATAMIENTO DEL HIPOPITUITARISMO

El tratamiento inicial dependerá de la lesión originaria del déficit. Así, las lesiones tumorales deben manejarse mediante resección.

La capacidad de restaurar la función endocrina dependerá de múltiples factores como el tamaño del tumor, la agresividad, la vía de acceso para la resección. ⁽²⁸⁾

En el caso particular de la insuficiencia hipofisiaria secundaria al trauma craneoencefálico la decisión de iniciar terapia dependerá del déficit específico presente. Con deficiencias de la hipófisis posterior, eje tirotrópico y corticotropo la suplencia debe instaurarse al momento del diagnóstico.

Las insuficiencias somatotropas y gonadotropas identificadas dentro de los primeros 3 a 6 meses usualmente son transitorias y es mandatorio realizar un seguimiento y control hormonal a los 12 meses para confirmar la persistencia del déficit, en cuyo caso se debe iniciar tratamiento dado que es poco probable que esta deficiencia resuelva.

Algunos estudios sugieren la recuperación del eje somatotropo hasta 3 años posterior a la lesión inicial, por lo que una opción es realizar manejo conservador si no existen signos o síntomas de insuficiencia de hormona de crecimiento.(2) Algunos estudios han mostrado beneficio clínico en la reposición del déficit hormonal específico de la hipófisis anterior.

La suplencia de hormona de crecimiento incrementa la masa muscular, mejoría la capacidad física al ejercicio, incrementa densidad mineral ósea, disminuye marcadores inflamatorios y mejoría el perfil lipídico.⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾

La dosis recomendada en el caso confirmado de deficiencia de hormona de crecimiento es de 0,2 a 0,4 mg/d para pacientes menores de 60 años, disminuyendo a la mitad la dosis en caso de pacientes mayores de 60 años.⁽⁵⁸⁾

El reemplazo de gonadotropinas incrementa la libido, mejora la fuerza y masa muscular, incrementa densidad mineral ósea y modula cambios en el estado de ánimo.⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾

La reposición de hormona tiroidea mejora la contractibilidad cardiaca, el control de cifras tensionales, modula la hiperlipidemia, fatiga, xerodermia y constipación.

La dosis recomendada de levotiroxina en estos pacientes promedia los 1.6ug/kg/d con metas de lograr niveles de T4 libre cercanas al límite superior.⁽⁵⁸⁾

La deficiencia de glucocorticoides en la insuficiencia adrenal puede ser una condición que pone en riesgo la vida. Una vez identificada se debe iniciar tratamiento adecuado mejorando los síntomas generales de mialgias, artralgias y debilidad, así como modulando la hipoglicemia e hipotensión.

De acuerdo a las guías internacionales, se recomienda la sustitución con hidrocortisona a dosis totales diarias de 20 mg y en caso de ser divididas, se considera utilizar la mayor cantidad de dosis en la mañana.

A diferencia de la insuficiencia adrenal primaria, en la insuficiencia adrenal secundaria no se recomienda el uso de primera elección con fludrocortisona.

Un equivalente a la hidrocortisona es la prednisolona a dosis de 5 mg/día y dexametasona a dosis de 0.75 mg/día.⁽⁵⁸⁾

5.16 SEGUIMIENTO

Una vez identificado el hipopituitarismo secundario a trauma craneoencefálico e iniciado el tratamiento se debe realizar un seguimiento periodo con un perfil hormonal completo cada 3 a 6 meses dado que como se ha mencionado previamente algunos déficits pueden modular. Así mismo se realiza una adecuada titulación de las dosis. Una vez se ha sobrepasado este periodo el seguimiento se puede continuar anual.⁽²⁸⁾

5.17 PRONOSTICO

La lesión cerebral traumática sigue siendo una causa principal de mortalidad y morbilidad en todo el mundo y sigue siendo una de las principales causas de discapacidad entre los niños y adultos jóvenes en los Estados Unidos. Se calcula que aproximadamente un millón y medio de personas mueren cada año en el mundo por esta causa, con aproximadamente un 90% de los casos en países en vías de desarrollo.⁽¹⁴⁾

Más de dos tercios de los pacientes con lesión craneal grave que mueren tienen anomalías estructurales en el hipotálamo y la pituitaria, que comúnmente incluyen hemorragia o infarto del lóbulo anterior, hemorragia del lóbulo posterior o laceración del tallo. Sin embargo, a menos que el paciente tenga signos y síntomas de diabetes insípida, rara vez se considera la función pituitaria.

Cualquiera de las hormonas producidas por la pituitaria anterior o posterior puede ser afectada, pero los niveles de la hormona pituitaria generalmente no se monitorizan después de la TCE.⁽¹⁰⁾

La mayoría de los supervivientes de TCE moderada o grave tienen defectos neurocomportamentales (NB), depresión y/o mala calidad de vida (QOL).⁽²⁷⁾⁽⁵⁴⁾

En cuanto a la línea de tiempo de desarrollo de hipopituitarismo post-TCE, ha habido informes de casos de recuperación de la función hipofisaria espontánea, incluida la resolución de déficit de GH aislados. Parece que la recuperación puede ocurrir en hasta en el 50% de los pacientes con déficits mayores diagnosticados a los 3 meses post -injuría. Sin embargo, se ha demostrado que las nuevas deficiencias pueden desarrollarse más de 3 meses después de la lesión. Algunos estudios demuestran que alrededor del 14% de los pacientes presentan nuevos

déficits hormonales mayores. La etiología de tal deterioro de la función pituitaria no está clara, pero puede estar relacionada con una involución o atrofia continúa de las estructuras hipofisarias e infundibulares lesionadas.

Los estudios existentes sugieren que la mayoría de los déficits diagnosticados de 6 a 9 meses o más después de la lesión son duraderos.⁽⁹⁾

Aunque la mayoría de los estudios anteriores no han demostrado una relación definitiva entre los factores de lesión y el desarrollo de hipopituitarismo, ciertos trabajos sugieren que el grado de lesión cerebral en la TC aguda es el predictor más fuerte de la disfunción subsiguiente.

Sin embargo, otros estudios han encontrado una nueva endocrinopatía después de un TCE más leve, lo que sugiere que la lesión cerebral parenquimatosa grave, aunque comúnmente asociada con un nuevo hipopituitarismo, no es una condición esencial para su desarrollo.⁽⁹⁾

En cuanto al impacto del hipopituitarismo en los parámetros de neurocomportamiento y calidad de vida, algunos estudios muestran que los pacientes con déficits hormonales mayores tenían una mayor discapacidad según la Escala de calificación de discapacidad (DRS) en comparación con aquellos sin déficits mayores. Los pacientes con déficit de GH aislados también tendieron a demostrar una mayor tasa de depresión que aquellos sin este déficit, una mala calidad de vida y una tendencia hacia una peor salud general. Estos hallazgos son generalmente consistentes con informes que sugieren que la discapacidad, calidad de vida y depresión están relacionadas con deficiencias hormonales no tratadas, particularmente de GH.⁽⁹⁾

Dado que los pacientes con déficits hormonales mayores tenían lesiones cerebrales más graves como se observa en la TC aguda, las diferencias en NB y QOL podrían atribuirse a la lesión cerebral per se y a los insultos secundarios asociados. Sin embargo, basándose en el impacto conocido de la endocrinopatía no tratada en los cambios comportamentales y en la calidad de vida en general, es probable que tales déficits impidan la recuperación después de TCE.

El déficit de GH y el hipogonadismo son particularmente relevantes, ya que estos déficits son los más comunes después del TCE y se han asociado con deterioro de NB y QOL que es cualitativamente similar en muchos aspectos a la observada en las víctimas de TCE. Tanto el déficit de GH como el hipogonadismo también

conducen a una disminución de la masa corporal magra, una mala capacidad de ejercicio y un aumento de la masa grasa que contribuyen a una mala calidad de vida. El reemplazo de GH mejora la función de NB y QOL en pacientes con déficit de GH de inicio en el adulto.

Los beneficios de la testosterona para los hombres y el estradiol para las mujeres también son claros y se consideran en la práctica estándar. Teniendo en cuenta que no existen terapias farmacológicas probadas para pacientes con TCE con discapacidad crónica, la GH y el reemplazo de esteroides gonadales en pacientes deficientes pueden ser beneficiosos, en particular para los problemas omnipresentes de depresión, distres emocional y fatiga.⁽⁹⁾

Las secuelas de una lesión cerebral severa se sitúan entre dos polos: la muerte y el coma profundo, por un lado, y una recuperación funcional completa, en el otro extremo. Entre ambos, encontramos el estado vegetativo persistente y permanente, los estados de mínima consciencia y, en los casos en que hay una recuperación de la consciencia en diferentes grados, una gama amplísima de discapacidades por afectación de distintas funciones, con diferentes intensidades y variable duración en el terreno motor, sensorial, conductual, cognitivo, emocional, en la integración social, etc.⁽⁶⁴⁾

La cefalea es la secuela más frecuente del TCE en general, habiendo series que reportan su presencia entre el 30% y 90% de los pacientes.

El déficit motor, sensitivo, del lenguaje, y el déficit de pares craneanos se observa cuando hay lesiones corticales frontales en las áreas de Broadman 1, 2, 3 (sensitivos) y 4 (motores), principalmente. El deterioro cognitivo o demencia de origen traumático puede involucrar uno o varios componentes (lenguaje, práxico, amnésico, memoria ejecutiva, etc.) que su vez pueden ser aislados o simultáneos, dependiendo del área o áreas afectadas. Los compromisos a nivel cognitivo más frecuentes son: demencia postraumática, disfunción ejecutiva, déficit cognitivo puro (anemia afásica) y déficit de atención⁽¹⁴⁾

Las complicaciones médicas de la lesión cerebral no son sólo neurológicas, como se anticiparía, sino que parecen cubrir el espectro de sub-especialidades médicas. Los problemas gastrointestinales se encuentran en aproximadamente el 50% de los pacientes. La disfunción hepática es la complicación gastrointestinal más común. La incontinencia intestinal se encuentra con frecuencia también. La gastroparesia y la disfagia pueden hacer que el paciente requiera un tubo de alimentación enteral. Las personas profundamente lesionadas pueden requerir

alimentación enteral durante toda su vida. Las úlceras de estrés y las hemorragias digestivas altas también son comunes en la fase aguda de la lesión cerebral.

Los problemas genitourinarios crónicos, incluidas las infecciones del tracto urinario, ocurren frecuentemente debido a la pérdida del control cortical sobre la micción. Las vejigas neurogénicas, tanto espásticas como flácidas, se observan en casi el 8% de las personas con TCE.

La hipoxemia y la insuficiencia respiratoria son las complicaciones médicas más comunes después del TCE. Desafortunadamente, algunos individuos se vuelven dependientes de un ventilador y pueden requerir una traqueotomía, con la complicación común de la colonización bacteriana del sitio de la traqueotomía. Debido a la disfagia, la neumonía por aspiración puede convertirse en una complicación crónica de una lesión cerebral.

Los problemas cardiovasculares ocurren en aproximadamente el 32% de los individuos con TCE. La hipertensión se ve en el 10-15%. Aunque estos problemas generalmente se resuelven con el tiempo, muchas personas siguen necesitando medicamentos. Las trombosis venosas profundas (TVP) y las embolias pulmonares subsiguientes son eventos relativamente frecuentes en individuos con una lesión grave. La incidencia de TVP después de un TCE grave es de aproximadamente el 40%.⁽¹⁰⁾

6. HIPOTESIS

Las alteraciones hipofisarias relacionadas al trauma craneoencefálico severo durante la fase aguda del trauma están siendo subdiagnosticadas.

Pueden ser más comunes las alteraciones hipofisarias en pacientes con escalas de Glasgow más bajas

El tipo de lesión intracraneal, identificada imagenológicamente, se relaciona con la aparición de alteraciones hipofisarias.

Pueden las alteraciones hipofisarias influir en la mortalidad y tiempos de hospitalización de los pacientes con trauma craneoencefálico severo.

7. METODOLOGIA

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio trasversal analítico ambispectivo que evaluara los resultados del perfil hipofisario tomados de pacientes con trauma craneoencefálico severo en su etapa aguda, durante un periodo de 23 meses (1 febrero del 2015 al 1 de enero del 2017) atendidos en la unidad de cuidado intensivo del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, Colombia

7.2 MUESTRA

Muestra no probabilística por conveniencia.

7.3 POBLACION DE ESTUDIO

7.3.1 Criterios de inclusión. Pacientes con edad mayor a 14 años que hayan ingresado a la unidad de cuidados intensivos adultos con diagnóstico de trauma craneoencefálico severo (Glasgow \leq 8) independiente del tipo de lesión intracraneal, realización de procedimiento quirúrgico o traumatismos asociados.

7.3.2 Criterios de exclusión. Se excluyeron aquellos con las siguientes características:

- Mujeres en embarazo.
- Pacientes con tratamiento hormonal previo.
- Pacientes con déficit hormonales previamente conocidos.

7.4 RECOLECCION DE DATOS

Mediante seguimiento retrospectivo y prospectivo se revisaron las historias clínicas de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de trauma craneoencefálico a la unidad de cuidado intensivo adulto de hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Recogiendo las variables descritas (tabla 1).

En el año 2015 comprendiendo un periodo del 1 de febrero al 31 de diciembre se identificaron 44 pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

En el año 2016 comprendiendo un periodo entre el 1 de enero y el 1 de enero de 2017 se identificaron 20 pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

Los datos obtenidos de la población de estudio se tomaron de la base de datos de ingreso y egreso de los pacientes proporcionada por la unidad de cuidado intensivo adultos del hospital Hernando Moncaleano Perdomo.

Se revisaron los archivos de los pacientes seleccionados con diagnóstico de trauma cráneo encefálico severo que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo por medio del sistema de gestión de historia clínica (INDIGO). Se obtuvieron los datos sociodemográficos y evolución clínica requeridos en el instrumento de medición.

Los reportes de paraclínicos y perfil hipofisario se obtuvieron del sistema de archivo de resultados (LABCORE) proporcionado por el laboratorio clínico y microbiológico del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo.

Tabla 1. Operacionalización de variables.

VARIABLES	TIPO	ESCALA DE MEDICION	MODO
Escala de Glasgow	Cuantitativa discreta	Razón	3,4,5,6,7 y 8
Sodio	Cuantitativa continua	Intervalo	Por rangos
Potasio	Cuantitativa continua	Intervalo	Por rangos
Cloro	Cuantitativa continua	Intervalo	Por rangos
Calcio	Cuantitativa continua	Intervalo	Por rangos
Albumina	Cuantitativa continua	Intervalo	por rangos
Somatomedina c	Cuantitativa continua	Intervalo	por rangos
FSH	Cuantitativa continua	Intervalo	por rangos
LH	Cuantitativa continua	Intervalo	por rangos
Prolactina	Cuantitativa continua	Intervalo	por rangos
ACTH	Cuantitativa continua	Intervalo	por rangos
Cortisol	Cuantitativa continua	Intervalo	por rangos
Testosterona total (hombres)	Cuantitativa continua	Intervalo	por rangos
Estradiol (mujeres)	Cuantitativa continua	Intervalo	por rangos
TSH	Cuantitativa continua	Intervalo	por rangos
T4 libre	Cuantitativa	Intervalo	por rangos

	continua		
Edad	Cuantitativa discreta	Intervalo	intervalos de 10 años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	femenino - masculino
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Nominal	SI - NO
Tiempo de muerte	Cuantitativa continua	Intervalo	Por rangos
Tiempo de hospitalización general	Cuantitativa continua	Intervalo	Por rangos
Tiempo de hospitalización en UCI	Cuantitativa continua	Intervalo	Por rangos
Mecanismo de lesión cerebral	Cualitativa politómica	Nominal	a,b,c,d,e
Tipo de lesión cerebral	Cualitativa politómica	Nominal	a,b,c,d,e
Trauma asociado no craneal	Cualitativa politómica	Nominal	A,b,c,d
Diabetes insípida	Cualitativa dicotómica	Nominal	A,b,c,d
APACHE score	Cuantitativa discreta	nominal	Por rangos
Estancia hospitalaria	Cuantitativa continua	Intervalo	Por rangos
Estancia en UCI	Cuantitativa continua	Intervalo	Por rangos

7.5 EVALUACION HORMONAL

La evaluación del perfil hipofisario se realizó mediante muestras tomadas dentro de las primeras 72 horas posteriores al ingreso a la unidad de cuidado intensivo.

Se tomaron en horas de la mañana entre 7 y 10 am, trasportándolas de forma inmediata al laboratorio clínico del hospital mediante los protocolos establecidos en la institución y conservando la adecuada cadena de frio para las muestras que lo requerían.

Todas las determinaciones se realizaron mediante las técnicas comercialmente disponibles en el hospital.

7.5.1 Cortisol. El método utilizado para su cuantificación fue un sistema de inmuno ensayo competitivo usando quimioluminiscencia directa (ADVIA centaur cortisol assay)

7.5.2 ACTH. Se procesó mediante un ensayo secuencial inmunometrico y quimioluminiscencia en fase solida (IMMULITE 1000 ACTH)

7.5.3 TSH Y T4 Libre (TIROXINA). Se procesó mediante inmunoensayo competitivo que utiliza tecnología de quimioluminiscencia directa (ADVIA centaur XP)

7.5.4 Testosterona, estradiol, FSH Y LH. El eje gonadotropo en su totalidad fue procesado mediante una prueba cuantitativa automatizada con técnica ELFA (enzimelinkedfluorescentassay) (VIDAS testosterone, VIDAS estradiol II , VIDAS FSH Y VIDAS LH)

7.6 HISTORIA CLINICA

Se evaluó cada paciente y se recogieron sistemáticamente datos como:

- Edad y sexo.
- Mecanismo del trauma.
- Escala Glasgow de ingreso.
- Tipo de lesión intracraneal tomograficamente identificada; la cual fue caracterizada en las siguientes lesiones:

- Contusión hemorrágica.
- Hematoma subdural.
- Hematoma epidural.
- Hemorragia subaracnoidea.
- Lesión axonal difusa.
- Fractura de la base de cráneo.
- Trauma asociado al traumatismo intracraneal definidos como:
 - Trauma de tórax.
 - Trauma abdominal.
 - Fractura huesos largos.
 - Trauma en columna cervical, torácica o lumbar.
 - Lesiones vasculares.
- Requerimiento de procedimiento neuroquirurgico.
- Requerimiento de soporte vasopresor.
- Diagnostico establecido de diabetes insípida por historia clínica.
- Escala APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II)
- Tiempo de hospitalización.
 - Hospitalización en UCI.
 - Hospitalización global.
- Tiempo transcurrido al fallecimiento.

7.7 DIAGNOSTICO DE HIPOPITUITARISMO

El déficit de cada uno de los ejes se determinó de acuerdo a los valores establecidos en las guías internacionales.

La insuficiencia del eje adrenocorticotropo se definió mediante la demostración de cortisol sérico < a 3 ug/dl junto a niveles normales o bajos de ACTH.(65)(66)

Aquellos valores reportados entre 3 ug/dl y 15ug/dl deben ser respaldados por una prueba de estimulación con cosintropina, metirapona o test de hipoglicemia,⁽⁵⁸⁾ estos pacientes en los que no se alcanza un adecuado incremento (>18ug/dl) deben ser diagnosticados con insuficiencia adrenal secundaria. En nuestro estudio; este rango entre 3 ug/dl y 15ug/dl es considerado como respuesta del cortisol en zona gris, dado que un paciente poli traumatizado cabe esperar un aumento en las concentraciones de ACTH y posterior hipercortisolismo como resultado de la activación del eje neuroendocrino en respuesta al trauma ⁽⁶⁷⁾⁽²⁷⁾

Algunos estudios han evaluado el inmediato incremento de los niveles séricos de cortisol posterior al trauma severo, con normalización de estos valores en los siguientes 10 días. En algunos ensayos la presencia de insuficiencia adrenal fue sorpresivamente elevada, alcanzando el 60% de los pacientes estudiados, sin embargo este hallazgo no influyó en la mortalidad de los pacientes.⁽²⁶⁾

Los pacientes que presentaron niveles de cortisol sérico >15 ug/dl se consideraron con respuesta adrenal normal. Este valor predice una adecuada respuesta a las pruebas de estimulación, ya sea con cosintropin o test de inducción de hipoglicemia con insulina.⁽⁶⁸⁾

El diagnóstico de hipotiroidismo central se realizó mediante la medición de concentraciones séricas bajas de t4 libre (< 0.89 ng/dl) junto a niveles de TSH bajos o inapropiadamente normales.⁽⁶⁹⁾

Algunos pacientes que muestran niveles de T4 libre dentro del rangos normales o bajos, pero con TSH inapropiadamente suprimida o normal (<0,15 mUu/ml) fueron considerados como eutiroideos enfermos. Esta es una situación descrita desde la década de los 70, descrita en pacientes con anormalidades hormonales tiroideas sin enfermedad manifiesta de la tiroides, presentando concentraciones bajas de

T3 y T4 con TSH normal o baja. Incluso simulando un cuadro de hipotiroidismo central. Sin embargo estas alteraciones pueden ser transitorios y su presentación puede expresarse como un mecanismo protector frente al catabolismo excesivo.⁽⁷⁰⁾

Este escenario lo podemos encontrar en pacientes críticamente enfermos, con severas alteraciones nutricionales, en respuesta a citocinas inflamatorias, uso de esteroides o dopamina.⁽⁷¹⁾

El diagnóstico de hipogonadismo se realizó con niveles inferiores al rango de referencia de testosterona total en hombres y estradiol en mujeres. Se consideró hipogonadotropo junto a la presencia de niveles bajos de FSH/LH.

El déficit de hormona de crecimiento se evaluó a través de los niveles de somatomedina de acuerdo a los rangos establecidos por el laboratorio ajustado a la edad (Tabla 2).

Tabla 2. Valores y rangos de referencia normales del perfil hipofisiario.

prueba especifica	rango de referencia	interpretación	
ACTH	0-46pg/ml	normal	
cortisol	0-3 ug/dl	deficiencia	
	3 a 15 ug/dl	respuesta deficiente	
	> 15 ug/dl	respuesta normal	
TSH	0,25 a 5 uUi/ml	eutiroides	
	< 0,15 uUi/ml	hipertiroidismo	
	> 7 uUi/ml	hipotiroidismo	
t4 libre	0,89 a 1,76 ng/dl	eutiroides	
	< 0,89 ng/dl	hipotiroidismo	
	> 1,76 ng/dl	hipertiroidismo	
prolactina	< 2,5 ng/dl	bajo	
	2,5 a 17 ng/dl	normal	
	>17 ng/dl	elevado	
testosterona	< 3ng/dl	hipogonadismo	
	3 a 10,6 ng/dl	normal	
estradiol	<35pg/ml	hipogonadismo	
	> 35 pg/ml	normal	
FSH			
	hombre	<1,7 mUi/ml	hipogonadotropo
		1,7 a 12 mUi/ml	normal
mujeres	<1,5 mUi/ml	hipogonadotropo	
	>1,5mUi/ml	normal	
LH			
	hombre	< 1,1	hipogonadotropo
		1,1 a 7 mUi/ml	normal
mujeres	< 0,2	hipogonadotropo	
	> 0,2	normal	
somatomedina	< 163	18 años	deficiencia
	<141	19 años	deficiencia
	<127	20 años	deficiencia
	<116	21-25 años	deficiencia
	<117	26-30 años	deficiencia
	<115	31-35años	deficiencia
	<109	36-40 años	deficiencia
	<101	41-45años	deficiencia
	<94	46-50 años	deficiencia
	<87	51-55años	deficiencia
	<81	56-59 años	deficiencia
	<75	60-65 años	deficiencia
	<69	66-67 años	deficiencia

En ninguno de los casos se realizó pruebas de estimulación específica.

7.8 ANALISIS DE RESULTADOS

Los datos se incorporaron en una matriz creada en Microsoft Excel 2016 y se procesaron en el programa estadístico SPSS versión 23, con el cual se generaron estadísticas descriptivas (frecuencias absolutas y relativas) para las variables cualitativas, medidas de tendencia central, y medidas de dispersión para las variables cuantitativas. Antes de realizar el contraste de hipótesis se comprobó si las variables cuantitativas tienen una distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para identificar variables asociadas a los ejes (dicotómicos), se comparó la distribución de las variables socio-demográficas y clínicas por cada uno de los ejes, mediante la prueba de Chi cuadrado o Prueba Exacta de Fisher. Para identificar variables asociadas a los ejes (politómicos), se comparó la distribución de las variables socio-demográficas y clínicas por cada uno de los ejes, mediante la prueba de U de Mann-Whitney o Kruskalwallis. (Variables cualitativas)

Para comparar dos medias independientes se hizo uso de la prueba de Levene para igualdad de varianzas y de la prueba T de Student, si la variable era normal, en caso de no serlo, se utilizó la prueba de U de Mann Whitney. Además, se aplicó el test de Kruskal Wallis y Anova de un factor para comparar los ejes ordinales y hallar si hubo diferencias con las demás variables. En todos los casos se tuvo en cuenta un nivel de significación estadística cuando el valor $p < 0,05$.

7.9 ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se realizó previa autorización del comité de ética del hospital universitario de Neiva.

Se considera estudio sin riesgo, según la clasificación de la Resolución 008430 de 1993, Artículo 11. Por tratarse de un estudio sin riesgo, se exonera de la obtención de consentimiento informado, pero se solicitó autorización por parte de la coordinación de la unidad de cuidado intensivo adulto para realizar la revisión de las historias. Los datos de la historia clínica fueron manipulados únicamente por los autores, con total confidencialidad de los datos allí consignados.

7.10 INSTRUMENTO DE MEDICION

Tabla 3. Instrumento de medición.

Numero de historia clínica:	Edad:	Género:
Procedencia:		
Seguro Social:		
Teléfono:		
Antecedentes Patológicos:		
<i>Antecedentes medicamentosos:</i>		
1. Escala Glasgow al ingreso: _____		
2. Tipo de lesión:		
a. Edema cerebral		
b. Lesión axonal difusa		
c. Hematoma intraparequimatoso		
d. Hematoma subdural		
e. Hematoma epidural		
f. Hemorragia subaracnoidea		
3. Fractura de cráneo:		
a. Base:		
b. Bóveda:		
4. Intervención neuroquirúrgica		
Si _____		
No _____		
5. Niveles electrolitos		
a. Sodio:		
Rango a. <125 _____		
Rango b. 125-135 _____		
Rango c. 136-145 _____		
Rango d. 146-155 _____		
Rango e. > 155 _____		
b. Potasio		
Rango a. <2.5 _____		
Rango b. 2.5- 3.5 _____		
Rango c. 3.6-4.5 _____		
Rango d. 4.6-5-5 _____		
Rango e. >5.6 _____		

c. Cloro

- Rango a. < 90_____
- Rango b. 90-100_____
- Rango c. 101-110_____
- Rango d. 111-120_____
- Rango e > 120 _____

d. Calcio total

- Rango a _____
- Rango b _____
- Rango c _____

6. Albumina_____

- Rango a. < 2.5
- Rango b 2.5-3.0
- Rango c 3.1-3.5
- Rango d 3.6-4.0
- Rango e > 4

7. Perfil hipofisiario

- a. TSH_____
- b. T4 libre_____
- c. ACTH_____
- d. Cortisol_____
- e. Prolactina_____
- f. Testosterona total _____
- g. Testosterona libre _____
- h. Hormona luteinizante_____
- i. Hormona foliculoestimulante_____
- j. Somatomedina c _____
- k. Estradiol_____

8. Traumatismo asociado :

- a. Trauma de tórax_____
- b. Trauma abdominal_____
- c. Fractura huesos largos_____
- d. Fractura columna cervical, torácica o lumbar_____
- e. Lesión vascular.

9. Mecanismo del trauma
 - a. Moto
 - b. Carro
 - c. Caída
 - d. Arma de fuego
 - e. desconocido

10. Diabetes insípida
 - a. Si
 - b. No

11. Administración de inotrópicos:
 - a. Si
 - b. No

12. Mortalidad.
 - a. SI_____
 - b. NO_____

13. Tiempo hospitalización general
14. Tiempo hospitalización en UCI

8. RESULTADOS

8.1 PACIENTES Y VARIABLES DEMOGRAFICAS

En el presente estudio se incluyeron 64 pacientes que presentaron trauma craneoencefálico severo e ingresaron a la unidad de cuidado intensivo adultos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Respecto a los mecanismos de lesión; el 76,6% se provocaron por accidente en motocicleta. Mostrando un claro predominio de este tipo de lesión frente a las demás.

Las lesiones secundarias a accidentes automovilísticos, caídas de altura y heridas por arma de fuego se presentan en el 3,1% en cada caso. Los traumas en bicicleta representan en un 4,7% y en un 7,8% se desconoció el mecanismo de lesión. Estas características se recogen en la tabla 4.

Tabla 4. Mecanismos de lesión.

Variable	N	%
Tipo de trauma		
Sin información	1	1,6
Arma fuego	2	3,1
Auto	2	3,1
Bicicleta	3	4,7
Caída altura	2	3,1
Desconocido	5	7,8
Moto	49	76,6

En cuanto a las características generales podemos observar algunas diferencias; De los 64 pacientes; el 89,1% corresponde al sexo masculino y el 10,9 corresponde al género femenino.

Frente a la edad, el mayor grupo poblacional corresponde a pacientes entre los 18 a 29 años (43,8%). Lo siguen el grupo de pacientes entre 40 a 49 años con un porcentaje de 18,8%. Aquellos con edades menores a los 18 años y mayores de 60 años representan cada uno el 3,1%. La mediana de la edad fue 34 con desviación estándar de 13,6 representando un grupo heterogéneo. La distribución se describe en la tabla 5 y 8.

Tabla 5. Variables sociodemográficas.

Variable	n	%
Sexo		
Masculino	57	89,1
Femenino	7	10,9
Rangos de edad		
<18 años	2	3,1
18 a 29 años	28	43,8
30 a 39 años	10	15,6
40 a 49 años	12	18,8
50 a 59 años	10	15,6
≥60 años	2	3,1

8.2 VARIABLES CLINICAS

Del total de los eventos traumáticos, clasificando su severidad de acuerdo a la escala de Glasgow dentro del rango de 3 a 15 (definiendo el trauma craneoencefálico severo como ≤ 8), se encontró que la mayoría de los pacientes ingresaron con Glasgow 3/15 en un 29,7%. Sin embargo no se encontró mayor diferencia entre los grupos con una mediana de 5. (Tabla 6)

Tabla 6. Escala Glasgow.

Variable	N	%
Glasgow		
3	19	29,7
4	9	14,1
5	5	7,8
6	11	17,2
7	9	14,1
8	11	17,2

La distribución del tipo de lesión cerebral en los pacientes con trauma cráneo encefálico según los hallazgos tomográficos fue así:

Hemorragia subaracnoidea 40,6%, seguido de hematoma epidural, hematoma subdural agudo y contusión hemorrágica aislada en un 15,6%, por último la lesión axonal difusa se presentó en el 10,9%.

Tabla 7. Hallazgos tomograficos.

Variable	N	%
Tipo de lesión craneal		
Sin información	1	1,6
Contusión hemorrágica	10	15,6
Hematoma epidural	10	15,6
Hematoma subdural agudo	10	15,6
Hemorragia subaracnoidea	26	40,6
Lesión axonal difusa	7	10,9

8.3 VARIABLES ASOCIADAS

Como se plasma en la tabla 9, algunas otras variables asociadas cuantificadas fueron el sodio una mediana de 143,1mEq/l, desviación estándar 6,2 y un APACHE score con una media de 17,8. Con una desviación estándar de 4.0.

Estos datos fueron evaluados y calculados al momento del ingreso a la unidad de cuidado intensivo.

Tabla 8. Distribución de edad.

Variable	n	%	Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Prueba de normalidad
				Límite inferior	Límite superior						
edad (años)	64	100	34,5	31	37,9	33,5	13,6	16	63	47	0,006

Tabla 9. Variables asociadas.

Variable	n	%	Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Prueba de normalidad
				Límite inferior	Límite superior						
sodio meq/L	64	100	143,5	141,9	145	143,1	6,2	127	169	42	0,01
apache	63	98,4	17,8	16,8	18,8	18	4	10	28	18	0,2

8.4 DESENLACES ASOCIADOS AL TRAUMA CRANEOENCEFALICO

La evaluación de los factores asociados y de desenlace son descritos como:

- La necesidad de realizar intervención neuroquirúrgica.
- El uso de vasopresores.
- Fallecimiento de los pacientes.

El 56.3% de los pacientes requirió cirugía neurológica de urgencia.

La mayoría de los pacientes requirió uso de vasopresores durante su hospitalización alcanzando el 87.5%. (Tabla 10)

Tabla 10. Intervenciones adicionales.

Variable	n	%
Neurocirugía		
Si	36	56,3
No	27	42,2
Sin información	1	1,6
Vasopresor		
Si	56	87,5
No	7	10,9
Sin información	1	1,6

23 pacientes (35.9%) fallecieron durante el período del estudio. La mediana del tiempo de muerte (desde su ingreso hospitalario) fue de 16 días. (Tabla 11)

Tabla 11. Mortalidad asociada al trauma.

Variable	n	%
Muerte		
Si	23	35,9
No	39	60,9
Remitido	1	1,6
Sin información	1	1,6

8.5 VALORACION DE LA FUNCION HIPOFISIARIA

En el presente estudio se encontró que la totalidad de los pacientes presentaba al menos 1 alteración en lo ejes hipofisarios anotando así un 100% de compromiso hipofisario en la fase aguda del trauma.

Cuando se evalúan los ejes hipofisarios de manera independiente, hay evidencia que el mayor compromiso está dado por alteraciones en el eje somatotropo; con un 65% de pacientes, considerados en rango de insuficiencia de acuerdo a los parámetros clínicos establecidos por el laboratorio y ajustados a la edad. Lo sigue la disfunción gonadotropa con un 57,8%, la disfunción tiroidea con un 51,6% de pacientes con criterios de hipotiroidismo central y además un 17,2% de pacientes que presentaron un perfil del que se podría considerar eutiroideos enfermos. La insuficiencia adrenocorticotropa se presentó en solo 6,4%, sin embargo; la población considerada como respuesta del cortisol en zona gris si aumentó a un 32,8%.

Por último, en el eje lactotropo un 54,7% de la población mostro niveles por encima del valor de referencia. (Tabla 12)

Tabla 12. Características de las alteraciones hipofisarias aisladas.

Variable	n	%
Eje corticotropo		
Disfunción corticotropa	4	6,3
Respuesta del cortisol en zona gris	21	32,8
Respuesta adrenal	38	59,4
Sin información	1	1,6
Eje lactotropo		
Baja	6	9,4
Normal	23	35,9
Elevada	35	54,7
Eje tiroideo		
Eutiroideo	20	31,3
Eutiroideo enfermo	11	17,2
Hipotiroidismo central	33	51,6
Eje gonadotropo		
Normal	22	34,4
Insuficiencia	37	57,8
Sin información	5	7,8
Eje somatotropo		
Disfunción	42	65,6
Normal	14	21,9
Sin información	8	12,5

Al evaluar las deficiencias en conjunto, se tomaron los pacientes que presentaron alteraciones en el eje corticotropo y tirotrópico, considerando en el primer eje aquel paciente que presentaba insuficiencia y respuesta del cortisol en zona gris, y en el segundo aquellos con hipotiroidismo central. Estos representan un 28,1% de la población.

El grupo de pacientes con criterios de panhipopituitarismo, definido como aquellos con alteraciones en la totalidad de los ejes, representa el 9,4% de la población. (Tabla 13)

Tabla 13. Caracterización del hipopituitarismo múltiple y panhipopituitarismo.

Variable		Categoría	n	%
Alteración Eje Corticotropo y Tirotripo		Si	18	28,1
		No	46	71,9
Total			64	100,0
Panhipopituitarismo		Si	6	9,4
		No	58	90,6
Total			64	100,0

8.6 TIEMPO DE HOSPITALIZACION

Los tiempos de hospitalización se dividieron en un tiempo global de hospitalización con media de 25 días y desviación estándar de 19,1; tiempo de hospitalización exclusivo en unidad de cuidado intensivo con media de 13.4 días y desviación estándar de 7,1 y se estableció un tiempo desde el ingreso hasta la fecha de muerte de los 23 pacientes fallecidos con una media de 18,7 días. (Tabla 14)

Tabla 14. Tiempos de hospitalización general, en UCI y tiempo de muerte.

Variable	N	%	Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Prueba de normalidad
				Límite inferior	Límite superior						
Tiempo de hospitalización días	62	96,9	25,0	20,1	29,8	19,5	19,1	4,0	97,0	93,0	0,006
Tiempo de UCI	63	98,4	13,4	11,6	15,2	12,0	7,1	3,0	30,0	27,0	0,042
Tiempo muerte	23	35,9	18,7	12,1	25,3	16,0	15,4	4,0	70,0	66,0	0,001

8.7 ANALISIS POR EJE HIPOFISIARIO COMPROMETIDO

8.7.1 Eje adrenocorticotropo. Se realizó mediante prueba de kruskall - wallis y anova de un factor la evaluación del eje adrenal frente a las variables de Glasgow, tipo de lesión craneal, apache, días de hospitalización general, hospitalización en UCI y muerte.

El mayor número de pacientes que presento adecuada respuesta adrenal se asociaron con escala de Glasgow más baja sin una significancia estadística.

En los pacientes con disfunción adrenocorticotropa y respuesta del cortisol en zona gris no hubo relación con la escala de Glasgow. Sin embargo de los que presentaron disfunción 3 /4 presentaron tenían escala de Glasgow ($< 0 = a 4$)

En los pacientes fallecidos no se encontró relación estadísticamente significativa respecto a la deficiencia adrenocorticotropa.

Aunque no se demostraron relaciones con significancia estadística respecto al tipo de lesión craneal inicial en relación al déficit adrenal, se identifica que el hematoma epidural, la hemorragia subaracnoidea y la hemorragia intraparenquimatososa se asocian con una mayor tendencia a una respuesta del cortisol zona gris, mientras que en los pacientes con hematoma subdural agudo y lesión axonal difusa la respuesta adrenal mostraba una tendencia a la normalidad.

Respecto al apache se puede identificar una media mayor (media 21,5 y desviación estándar 4,5), en los pacientes en los que se identificó disfunción corticotropa frente a los que tuvieron respuesta adrenal.

Cuando se evalúan los tiempos de estancia en UCI y la hospitalización general en los pacientes que presentaron insuficiencia cortico adrenal, respuesta en zona gris o adecuada respuesta tampoco se encontraron diferencias.

La relación de la insuficiencia corticoadrenal frente a la presencia de diabetes insípida tampoco es clara, evidenciando que la mayoría de pacientes que se diagnosticaron con esta patología presentaban adecuada respuesta adrenal.

No hay relación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de sodio o potasio al ingreso y la disfunción del eje adrenocorticotropo. (Tablas 15, 16 y 17)

Tabla 15. Evaluación eje adrenocorticotropo variables cualitativas.

Variable	Insuficiencia corticotropa	Respuesta en zona gris	Respuesta adrenal	p
Sexo				
Masculino	3	20	33	0,685*
Femenino	1	1	5	
Rangos de edad				
<18 años	0	1	1	0,975**
18 a 29 años	3	8	17	
30 a 39 años	1	2	7	
40 a 49 años	0	6	6	
50 a 59 años	0	3	6	
>=60 años	0	1	1	
Glasgow				
3	1	3	14	0,159**
4	2	3	4	
5	0	3	2	
6	1	6	4	
7	0	2	7	
8	0	4	7	
Neurocirugía				
Si	2	10	23	0,29*
No	2	11	14	
Vasopresor				
Si	3	17	35	0,072*
No	1	4	2	
Muerte				
Si	1	5	17	0,146**
No	3	16	19	
Remitido	0	0	1	
Tipo de lesión craneal				
Ninguno	0	0	1	0,371**

Contusión hemorrágica	0	5	5	
Hematoma epidural	0	4	6	
Hematoma subdural agudo	1	1	8	
Hemorragia subaracnoidea	3	9	13	
Lesión axonal difusa	0	2	5	
Tipo de lesión craneal asociada				
Ninguno	2	8	19	
Contusión hemorrágica	1	6	9	
Fractura de bóveda craneal	0	2	3	
Hematoma epidural	0	0	2	0,721**
Hematoma subdural agudo	1	3	3	
Hemorragia subaracnoidea	0	2	2	
Lesion arteria vertebral	0	0	1	
Otros traumas				
Ninguno	0	0	1	
Contusionmiocardica	0	1	1	
Fractura cervical	0	1	0	
Fractura vertebral	0	0	1	0,833**
Lefort iii	0	2	2	
No	3	11	19	
Torax	1	6	13	
Trauma huesos largos	0	0	1	
Otros traumas asociados				
Ninguno	3	18	31	
Abdomen	1	1	3	0,674**

Columna cervical	0	0	1	
Contusión miocárdica	0	1	0	
Fractura huesos largos	0	1	0	
Lefort iii	0	0	1	
Pelvis	0	0	1	
Tórax	0	0	1	
Diabetes insípida				
Si	1	4	12	
No	3	17	25	0,316*

*U de Mann-Whitney, **Kruskal-Wallis

Tabla 16. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables cualitativas eje adrenocorticotropo.

Variable	n	Media	Ic 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	p			
			Límite inferior	Límite superior									
Edad (años)	en	Disfunción corticotropa	4	25,0	16,5	33,5	25,5	5,4	18,0	31,0	13,0	0,430*	
		Respuesta zona gris	21	35,4	28,9	41,8	38,0	14,1	17,0	62,0			45,0
		Respuesta adrenal	38	34,4	29,9	38,9	33,5	13,7	16,0	63,0			47,0
Glasgow	en	Disfunción corticotropa	4	4,3	2,2	6,3	4,0	1,3	3,0	6,0	3,0	0,409*	
		Respuesta zona gris	21	5,6	4,9	6,4	6,0	1,7	3,0	8,0	5,0		
		Respuesta adrenal	38	5,2	4,5	5,9	5,0	2,0	3,0	8,0	5,0		
Sodio meq/l	en	Disfunción corticotropa	4	143,4	140,0	146,8	143,3	2,1	141,0	146,0	5,0	0,184*	
		Respuesta zona gris	21	141,7	139,1	144,2	143,0	5,6	131,0	155,0	24,0		
		Respuesta adrenal	38	144,6	142,4	146,8	143,8	6,7	127,0	169,0	42,0		
Apache	en	Disfunción corticotropa	4	21,5	14,3	28,7	20,0	4,5	18,0	28,0	10,0	0,087*	
		Respuesta zona gris	21	16,8	15,4	18,2	17,0	3,1	10,0	23,0	13,0		
		Respuesta adrenal	37	18,1	16,7	19,5	18,0	4,2	10,0	28,0	18,0		
Tiempo de hospitalización días	en	Disfunción corticotropa	4	24,3	8,5	40,0	24,0	9,9	14,0	35,0	21,0	0,878*	
		Respuesta zona gris	20	25,8	15,4	36,2	16,5	22,1	4,0	84,0	80,0		
		Respuesta adrenal	37	24,7	18,5	30,9	20,0	18,7	4,0	97,0	93,0		

Tiempo de vida	Disfunción corticotropa	4	13,5	3,6	23,4	14,0	6,2	6,0	20,0	14,0	0,873*
	Respuesta en zona gris	20	14,3	10,5	18,1	11,0	8,1	4,0	30,0	26,0	
	Respuesta adrenal	38	12,9	10,7	15,1	12,5	6,7	3,0	28,0	25,0	
Tiempo de muerte	Disfunción corticotropa	2	29,0	16,3	41,7	29,0	1,4	28,0	30,0	2,0	0,353*
	Respuesta en zona gris	8	19,3	1,0	37,5	13,0	21,8	4,0	70,0	66,0	
	Respuesta adrenal	13	16,8	9,8	23,7	13,0	11,5	4,0	34,0	30,0	

*Kruskall-Wallis, **Anova de un Factor

Tabla 17. Medidas de tendencia central y dispersión de sodio y potasio en eje adrenocorticotropo

Variable	eje corticotropo	n	Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	p
				Límite inferior	Límite superior						
sodio meq/L	disfunción corticotropa	4	143,4	140,0	146,8	143,3	2,1	141,0	146,0	5,0	0,184*
	respuesta en zona gris	21	141,7	139,1	144,2	143,0	5,6	131,0	155,0	24,0	
	respuesta adrenal	38	144,6	142,4	146,8	143,8	6,7	127,0	169,0	42,0	
potasio meq/L	disfunción corticotropa	4	3,8	3,0	4,7	3,7	0,5	3,30	4,60	1,30	0,188**
	respuesta en zona gris	21	3,7	3,5	3,9	3,6	0,5	2,95	4,65	1,70	
	respuesta adrenal	38	3,9	3,6	4,1	3,8	0,8	2,19	5,50	3,31	

*Kruskal-Wallis, **Anova de un factor

8.8 EJE TIROTROPO

Mediante prueba de *U de Mann-Whitney kruskall - wallis y anova de un factor la evaluación del eje adrenal frente a las variables de Glasgow, tipo de lesión craneal, apache, días de hospitalización general, hospitalización en UCI y muerte.

No hay relación estadísticamente significativa entre disfunción tiroidea, edad y sexo.

Con la escala de Glasgow se identifica que una gran mayoría de pacientes que presentan hipotiroidismo central ingresaron con Glasgow de 3/15 sin embargo no se corresponde estadísticamente.

No hay diferencias del eje tiroideo entre los pacientes que requirieron neurocirugía, el uso de vasopresor y la mortalidad.

En cuanto a las lesiones identificadas en el estudio tomografico; la hemorragia subaracnoidea muestra una mayor asociación con hipotiroidismo central sin embargo no hay significancia estadística. Al igual ocurre con los pacientes politraumatizados.

Aunque se encuentra una mayor tendencia en la presencia de diabetes insípida junto a los pacientes diagnosticados con hipotiroidismo central, estos datos no son estadísticamente significativos.

En lo que respecta al tiempo de hospitalización hay una tendencia a tener mayor estancia hospitalaria en los pacientes con hipotiroidismo central y en aquellos eutiroideos enfermos.

La mediana de tiempo de hospitalización en UCI fue de 25,5 días con una desviación estándar de 18,3% en el paciente con hipotiroidismo central, mediana de 22días con desviación estándar de 27,9 en el eutiroideo enfermo frente a una mediana de 17 días con desviación estándar de 10,8 en el eutiroideo.

La mediana de hospitalización en UCI fue de (12,5 días con una desviación estándar de 6,9) y (16 días con desviación estándar de 8,4) para el hipotiroidismo

central y el eutiroides enfermo respectivamente, frente a (10 días con desviación estándar de 5,9) del paciente eutiroides.

No se identificó relación entre la escala APACHE al ingreso y las alteraciones del eje tiroideo.

No hay relación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de sodio o potasio al ingreso y la disfunción del eje tiroideo. (Tablas 18, 19 y 20)

Tabla 18. Evaluación del eje tiroideo variables cualitativas.

Variable	Eutiroides	Eutiroides enfermo	Hipotiroidismo central	p
Sexo				
Masculino	19	9	29	0,523*
Femenino	1	2	4	
Rangos de edad				
<18 años	0	0	2	0,181**
18 a 29 años	8	7	13	
30 a 39 años	3	1	6	
40 a 49 años	2	2	8	
50 a 59 años	5	1	4	
>=60 años	2	0	0	
Glasgow				
3	3	3	13	0,43**
4	3	4	2	
5	3	0	2	
6	5	0	6	
7	3	1	5	
8	3	3	5	
Neurocirugía				
Si	9	7	20	0,417*
No	10	4	13	
Vasopresor				
Si	17	9	30	0,754*
No	2	2	3	
Muerte				
Si	9	2	12	0,606**
No	10	9	20	
Remitido	0	0	1	
Tipo de lesión craneal				

Sin datos	1	0	0	
Contusión hemorrágica	1	2	7	
Hematoma epidural	2	3	5	0,459**
Hematoma subdural agudo	5	2	3	
Hemorragia subaracnoidea	8	3	15	
Lesión axonal difusa	3	1	3	
Tipo de lesión craneal asociada				
Ninguno	11	5	12	
Contusión hemorrágica	5	3	9	
Fractura bóveda craneal	0	1	4	0,384**
Hematoma epidural	1	0	1	
Hematoma subdural agudo	1	1	5	
Hemorragia subaracnoidea	2	1	1	
Lesión arteria vertebral	0	0	1	
Otros traumas				
Sin información	1	0	0	
Contusión miocárdica	0	0	2	
Fractura cervical	1	0	0	
Fractura vertebral	0	0	1	0,476**
Lefort III	0	2	2	
No	10	6	18	
Tórax	8	2	10	
Trauma huesos largos	0	1	0	
Otros traumas asociado				
Ninguno	15	11	27	
Abdomen	1	0	4	
Columna cervical	1	0	0	
Contusión miocárdica	1	0	0	0,215**
Fractura huesos largos	0	0	1	
Lefort iii	1	0	0	
Pelvis	1	0	0	
Torax	0	0	1	
Diabetes insípida				
Si	4	1	12	0,147*
No	15	10	21	

*U de Mann-Whitney, **Kruskal-Wallis

Tabla 19. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables cualitativas eje tiroideo.

Variable		N	Media	Ic 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	p
				Límite inferior	Límite superior						
Edad (años)	Eutiroideo	20	39,7	32,3	47,1	36,0	15,9	20,0	63,0	43,0	0,110*
	Eutiroideo enfermo	11	29,3	21,7	36,9	24,0	11,3	18,0	51,0	33,0	
	Hipotiroidismo central	33	33,0	28,7	37,3	34,0	12,2	16,0	56,0	40,0	
Glasgow	Eutiroideo	20	5,6	4,8	6,3	6,0	1,7	3,0	8,0	5,0	0,626*
	Eutiroideo enfermo	11	5,1	3,6	6,5	4,0	2,2	3,0	8,0	5,0	
	Hipotiroidismo central	33	5,1	4,4	5,8	5,0	2,0	3,0	8,0	5,0	
Prolactina ng/ml	Eutiroideo	20	23,4	10,1	36,7	17,4	28,4	1,24	125,00	123,76	0,583*
	Eutiroideo enfermo	11	25,9	14,2	37,6	18,2	17,4	6,64	63,52	56,88	
	Hipotiroidismo central	33	21,2	14,5	28,0	18,7	19,0	,27	95,93	95,66	
Sodio meq/l	Eutiroideo	20	143,9	140,6	147,2	144,4	7,1	127,0	158,0	31,0	0,243*
	Eutiroideo enfermo	11	143,1	141,1	145,1	142,0	3,0	140,0	149,0	9,0	
	Hipotiroidismo central	33	143,4	141,0	145,7	142,6	6,6	131,0	169,0	38,0	
Apache	Eutiroideo	19	19,0	17,0	21,0	19,0	4,2	12,0	28,0	16,0	0,188**
	Eutiroideo enfermo	11	16,3	13,6	19,0	18,0	4,0	10,0	20,0	10,0	
	Hipotiroidismo central	33	17,7	16,4	19,0	17,0	3,8	10,0	28,0	18,0	
Tiempo de hospitalización	Eutiroideo	19	17,3	12,1	22,5	17,0	10,8	4,0	37,0	33,0	0,134*
	Eutiroideo	11	33,0	14,2	51,8	22,0	27,9	9,0	97,0	88,0	

días	enfermo											
	Hipotiroidismo central	32	26,8	20,2	33,4	25,5	18,3	4,0	84,0	80,0		
Tiempo de uci	Eutiroideo	20	11,2	8,4	14,0	10,0	5,9	3,0	27,0	24,0	0,174*	
	Eutiroideo enfermo	11	16,6	11,0	22,3	16,0	8,4	6,0	30,0	24,0		
	Hipotiroidismo central	32	13,7	11,2	16,2	12,5	6,9	3,0	27,0	24,0		
Tiempo muerte	Eutiroideo	7	12,3	4,1	20,5	10,0	8,9	4,0	28,0	24,0	0,259*	
	Eutiroideo enfermo	3	36,7	-37,7	111,1	28,0	30,0	12,0	70,0	58,0		
	Hipotiroidismo central	13	18,0	10,9	25,1	16,0	11,8	4,0	34,0	30,0		

*Kruskall-Wallis, **Anova de un Factor

Tabla 20. Medidas de tendencia central y dispersión de sodio y potasio en eje tiroideo.

Variable	eje tiroideo	n	Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	p
				Límite inferior	Límite superior						
Sodio meq/L	eutiroideo	20	143,9	140,6	147,2	144,4	7,1	127,0	158,0	31,0	0,243*
	eutiroideo enfermo	11	143,1	141,1	145,1	142,0	3,0	140,0	149,0	9,0	
	hipotiroidismo central	32	143,5	141,2	145,9	142,7	6,6	131,0	169,0	38,0	
Potasio meq/L	eutiroideo	20	3,7	3,4	4,1	3,7	0,7	2,19	5,00	2,81	0,778**
	eutiroideo enfermo	11	3,8	3,4	4,2	3,7	0,6	3,13	5,00		
	hipotiroidismo central	32	3,9	3,6	4,1	3,7	0,7	2,51	5,50	2,99	

*Kruskal-Wallis, **Anova de un factor

8.9 EJE GONADOTROPO

Se realizó, mediante pruebas de Chi², Prueba exacta de Fisher, Kruskal-Wallis, U de Mann-Whitney, y T de student, la evaluación del eje gonadotropo frente a las variables de género, Glasgow, tipo de lesión craneal, apache, días de hospitalización general, hospitalización en UCI y muerte.

Entre los hombres con TCE severo, la mayoría presentó disfunción gonadotropa, con un total 36 de los 52 pacientes (69.2%), mientras que en el caso de las mujeres ocurrió lo contrario presentándose disfunción en una minoría de los casos, 1 de las 7 pacientes, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Analizando el eje gonadotropo frente a la escala de Glasgow se encontró que en los pacientes que ingresaron con Glasgow de 3 la proporción entre el número de casos con insuficiencia gonadotropa y normalidad fue muy similar, sin embargo entre los pacientes con Glasgow superior o igual a 7, la proporción fue de más de 2 a 1 a favor de la insuficiencia, cabe anotar que estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Llama la atención que entre los sobrevivientes se observó que la mayoría (72.9%) presentaba disfunción gonadotropa, mientras que de los pacientes que fallecieron solo 50% presentaban hipogonadismo central, sin embargo esta tendencia no fue estadísticamente significativa. ($p=0.09$)

Aunque no se demostró significancia estadística respecto al tipo de lesión craneal inicial frente al déficit gonadotropo; se identifica que la hemorragia subaracnoidea presenta mayor tendencia a una insuficiencia del eje gonadotropo.

Con la escala de APACHE se puede identificar una media de 16,8 con desviación estándar de 3,6 en los pacientes que presentaron disfunción gonadotropa, y una media de 19.7 en los que tuvieron una respuesta normal, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa.

Cuando se evalúan los tiempos de estancia en UCI, se evidencia que los pacientes que desarrollaron insuficiencia gonadotropa tuvieron en promedio 5 días más de estancia en UCI que quienes no la desarrollaron ($p=0.014$). Además presentaron

el doble de tiempo de estancia hospitalaria global (26,5 Vs 13 días), con diferencias que fueron en ambos casos estadísticamente significativas. (p=0.004)

La relación de la insuficiencia gonadotropa frente a la presencia de diabetes insípida tampoco es clara, evidenciando que la mayoría de pacientes que se diagnosticaron con esta patología presentaban adecuada respuesta. (Tablas 21 y 22)

Tabla 21. Evaluación eje gonadotropo variables cualitativas.

Variable	Normal	Insuficiencia	P
Sexo			
Masculino	16	36	0,009**
Femenino	6	1	
Rangos de edad			
<18 años	0	2	0,587***
18 a 29 años	8	19	
30 a 39 años	4	4	
40 a 49 años	3	9	
50 a 59 años	6	2	
>=60 años	1	1	
Glasgow			
3	7	9	0,063***
4	2	6	
5	4	1	
6	3	7	
7	1	8	
8	5	6	
Nxqx			
Si	12	21	0,869*
No	10	16	
Vasopresor			
Si	21	31	0,240**
No	1	6	
Muerte			
Si	10	10	0,093*
No	10	27	
Remitido	1	0	
Tipo de trauma			
Arma fuego	1	1	0,295*
Auto	0	2	
Bicicleta	2	1	

Caida altura	2	0	
Desconocido	2	3	
Moto	15	30	
Tipo de lesión craneal			
Contusión hemorrágica	4	6	
Hematoma epidural	3	6	
Hematoma subdural	5	5	0,592*
Hemorragia subaracnoidea	6	17	
Lesionaxonal difusa	4	3	
Tipo de lesión craneal asociada			
Ninguno	6	4	
Contusión hemorrágica	5	10	
Fractura de base de cráneo o fractura temporal	1	4	
Hematoma epidural	1	1	0,525*
Hematoma subdural	1	6	
Hemorragia subaracnoidea	1	3	
Lesión arteria verterbal	1	0	
No	6	9	
Otros traumas			
Contusiónmiocárdica	0	2	
Fractura cervical	0	1	
Fractura vertebral	1	0	
Lefort iii	2	2	0,426*
No	12	18	
Tórax	6	14	
Trauma huesos largos	1	0	
Otros traumas asociados			
Ninguno	17	31	
Abdomen	1	4	
Columna cervical	1	0	
Contusiónmiocárdica	0	1	0,281*
Fractura huesos largos	1	0	
Lefort iii	1	0	
Pelvis	0	1	
Tórax	1	0	
Diabetes insípida			
Si	6	10	0,984*
No	16	27	

*Chi2, ** Prueba exacta de Fisher, ***Kruskal-Wallis

Tabla 22. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables cualitativas eje gonadotropo.

Variable		n	Media	Ic 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	p
				Límite inferior	Límite superior						
Edad (años)	Normal	22	39,0	32,6	45,3	38,0	14,4	18,0	63,0	45,0	0,038*
	Insuficiencia	37	31,0	26,9	35,1	26,0	12,4	16,0	62,0	46,0	
Glasgow	Normal	22	5,2	4,3	6,1	5,0	2,0	3,0	8,0	5,0	0,587*
	Insuficiencia	37	5,5	4,8	6,1	6,0	1,9	3,0	8,0	5,0	
	Insuficiencia	37	19,2	14,9	23,4	18,2	12,7	1,24	75,50	74,26	
Sodio meq/l	Normal	22	143,4	140,4	146,3	142,9	6,7	127,0	158,0	31,0	0,790*
	Insuficiencia	37	143,5	141,4	145,6	143,0	6,3	131,0	169,0	38,0	
Apache	Normal	22	19,7	18,0	21,4	19,0	3,9	12,0	28,0	16,0	0,005**
	Insuficiencia	37	16,8	15,6	17,9	17,0	3,6	10,0	23,0	13,0	
Tiempo de hospitalización días	Normal	22	16,0	11,0	20,9	13,0	11,2	4,0	40,0	36,0	0,004*
	Insuficiencia	36	30,6	23,2	38,0	26,5	21,8	4,0	97,0	93,0	
Tiempo de uci	Normal	22	10,4	7,6	13,2	9,5	6,4	3,0	25,0	22,0	0,014*
	Insuficiencia	36	15,1	12,6	17,5	14,0	7,3	3,0	30,0	27,0	
Tiempo muerte	Normal	11	13,5	6,2	20,7	10,0	10,8	4,0	34,0	30,0	0,104
	Insuficiencia	12	23,5	12,2	34,8	22,5	17,7	4,0	70,0	66,0	

*U de Mann-Whitney, **T de student

8.10 EJE SOMATOTROPO

Se realizó mediante pruebas de Chi², Prueba exacta de Fisher, Kruskal-Wallis, U de Mann-Whitney, y T de student la evaluación del eje somatotrope frente a las variables de género, Glasgow, tipo de lesión craneal, apache, días de hospitalización general, hospitalización en UCI y muerte.

No hay relación estadísticamente significativa entre la disfunción del eje somatotrope con la edad y el sexo.

Además la insuficiencia somatotropa se presentó independientemente de la escala de Glasgow, en la mayoría de los sujetos de estudio.

No hay diferencias del eje somatotrope entre los pacientes que requirieron neurocirugía, el uso de vasopresor y la mortalidad.

Analizando los pacientes que tenían insuficiencia somatotropa se encontró que el 42.8% de estos fallecían, mientras que solo fallecían el 16.6% de los pacientes que presentaban normalidad en dicho eje, datos que son estadísticamente significativos. ($p=0.05$)

Aunque no se demostraron relaciones estadísticamente significativas respecto al tipo de lesión craneal inicial y la presencia de insuficiencia somatotropa, se identifica que la hemorragia subaracnoidea muestra mayor tendencia a presentar insuficiencia somatotropa

En la escala de APACHE se puede identificar una media de 18 con desviación estándar de 4,3 en los pacientes en los que se identificó disfunción somatotropa, que es idéntica a la de los que tuvieron respuesta normal.

Cuando se evalúan los tiempos de estancia en UCI se evidencia que los pacientes que desarrollaron insuficiencia somatotropa permanecieron un menor tiempo con mediana de 10 días mientras que los pacientes que no presentaron esta alteración permanecieron una mediana de 18 días. Además, en cuanto al tiempo de estancia hospitalaria global se evidencia que también existe una tendencia a menor tiempo hospitalario entre los pacientes que desarrollaron la disfunción somatotropa, sin que estas diferencias sean estadísticamente significativas.

Respecto al tiempo de muerte, los pacientes con alteración del eje somatotropo presentan una mediana de 13,5 días frente a 21 días de los que no presentaron insuficiencia, sin ser estadísticamente significativa. (p=0.6)

La relación de la insuficiencia somatotropa frente a la presencia de diabetes insípida tampoco es clara, evidenciando que esta se presenta independientemente de los resultados del eje somatotropo. (Tablas 23 y 24)

Tabla 23. Evaluación eje somatotropo variables cualitativas.

Variable	Disfunción	Normal	p
Sexo			
Masculino	36	14	0,319**
Femenino	6	0	
Rangos de edad			
<18 años	0	2	0,697***
18 a 29 años	20	5	
30 a 39 años	6	2	
40 a 49 años	9	2	
50 a 59 años	6	2	
>=60 años	1	1	
Glasgow			
3	11	3	0,326***
4	7	1	
5	4	1	
6	8	3	
7	6	3	
8	6	3	
Nxqx			
Si	23	6	0,392*
No	18	8	
Vasopresor			
Si	36	13	0,601**
No	5	1	
Muerte			
Si	18	2	0,05*
No	24	10	
Remitido	0	1	
Tipo de trauma			
Sin datos	1	0	0,652*
Arma fuego	1	1	
Auto	2	0	

Bicicleta	2	1	
Caida altura	1	1	
Desconocido	5	0	
Moto	30	11	
Tipo de lesión craneal			
Ninguno	1	0	
Contusión hemorrágica	7	3	
Hematoma epidural	6	2	0,264*
Hematoma subdural	8	1	
Hemorragia subaracnoidea	18	4	
Lesionaxonal difusa	2	4	
Tipo de lesión craneal asociada			
Ninguno	8	3	
Contusión hemorrágica	11	3	
Fractura de base de cráneo o fractura temporal	3	1	
Hematoma epidural	0	2	0,381*
Hematoma subdural	6	0	
Hemorragia subaracnoidea	3	1	
Lesion arteria verterbal	1	0	
No	10	4	
Otros traumas			
Ninguno	1	0	
Contusiónmiocárdica	0	2	
Fractura cervical	1	0	
Fractura vertebral	0	1	
Lefort iii	2	2	0,094*
No	22	6	
Tórax	15	3	
Trauma huesos largos	1	0	
Otros traumas asociados			
Ninguno	33	12	
Abdomen	5	0	
Columna cervical	1	0	
Contusiónmiocárdica	1	0	0,248*
Fractura huesos largos	1	0	
Lefort iii	0	1	
Pelvis	1	0	
Tórax	0	1	
Diabetes insípida			
Si	11	4	
No	30	10	1,000**

*Chi2, ** Prueba exacta de Fisher, ***Kruskal-Wallis

Tabla 24. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables cualitativas eje somatotropo.

Variable		N	Media	IC 95%		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	p
				Límite inferior	Límite superior						
Edad (años)	Disfunción	42	34,6	30,5	38,7	32,5	13,2	18,0	63,0	45,0	0,691*
	Normal	14	33,9	25,0	42,8	30,5	15,4	16,0	62,0	46,0	
Glasgow	Disfunción	42	5,2	4,6	5,8	5,0	1,8	3,0	8,0	5,0	0,326*
	Normal	14	5,8	4,7	6,9	6,0	1,9	3,0	8,0	5,0	
Prolactina ng/ml	Disfunción	42	26,6	18,8	34,4	19,3	25,1	1,1	125,0	124,0	0,092*
	Normal	14	14,6	10,1	19,1	15,4	7,8	1,3	24,3	23,0	
Sodio meq/l	Disfunción	42	143,5	141,4	145,6	143,0	6,8	127,0	169,0	42,0	0,887*
	Normal	14	143,6	140,2	147,1	143,6	6,0	131,0	155,0	24,0	
Apache	Disfunción	41	18,1	16,7	19,4	18,0	4,3	10,0	28,0	18,0	0,686**
	Normal	14	17,6	16,0	19,2	18,0	2,8	12,0	21,0	9,0	
Tiempo de hospitalización días	Disfunción	41	22,0	17,1	26,9	18,0	15,5	4,0	70,0	66,0	0,223*
	Normal	14	32,5	16,5	48,5	27,0	27,8	6,0	97,0	91,0	
Tiempo de uci	Disfunción	42	12,3	10,1	14,4	10,0	6,9	3,0	30,0	27,0	0,070*
	Normal	14	16,7	12,0	21,4	18,0	8,1	3,0	28,0	25,0	
Tiempo muerte	Disfunción	18	18,6	10,1	27,1	13,5	17,1	4,0	70,0	66,0	0,652
	Normal	4	20,8	9,0	32,5	21,0	7,4	13,0	28,0	15,0	

*U de Mann-Whitney, **T de student.

8.11 EVALUACIÓN EN MÚLTIPLES EJES HIPOFISIARIOS.

Al analizar los grupos que presentaron disfunción múltiple (adrenocorticotropa – tiroidea y panhipopituitarismo) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente al Glasgow score.

De igual manera tampoco hay diferencias entre los grupos y el APACHE score. (Tabla 25,26)

Tabla 25. Relación hipopituitarismo múltiple con Glasgow y APACHE.

Variable	Alteración Eje Corticotropo y Tirotropo	N	Media	95% de intervalo de confianza para la media		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	p
				Límite inferior	Límite superior						
Glasgow	Si	18	5,7	4,9	6,5	6	1,6	3	8	5	0,234*
	No	46	5,1	4,5	5,7	4,5	2	3	8	5	
apache	Si	18	16,9	14,9	18,9	16	4	10	28	18	0,233**
	No	45	18,2	17	19,4	18	3,9	10	28	18	
	No	18	17,9	9,6	26,1	12,5	16,6	4	70	66	

*U de Mann-Whitney, **T de student

Tabla 26. Relación panhipopituitarismo con Glasgow y APACHE.

Variable	Panhipopituitarismo	N	Media	95% de intervalo de confianza para la media		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	p
				Límite inferior	Límite superior						
Glasgow	Si	6	5,3	3,5	7,2	5,5	1,8	3,0	8,0	5,0	0,884*
	No	58	5,2	4,7	5,7	5,0	1,9	3,0	8,0	5,0	
apache	Si	6	16,3	12,4	20,3	16,5	3,8	10,0	21,0	11,0	0,345**
	No	57	18,0	16,9	19,1	18,0	4,0	10,0	28,0	18,0	
	No	21	19,4	12,2	26,6	16,0	15,8	4,0	70,0	66,0	

*U de Mann-Whitney, **T de student

8.12 ESTANCIA HOSPITALARIA

Se identificó que los pacientes que presentaban panhipopituitarismo presentaban una tendencia a un menor tiempo de hospitalización frente a los que no lo desarrollaban, con una mediana de 15,5 vs 21 días.

Estos pacientes también tenían una tendencia a menor tiempo de estancia en UCI (Mediana de 9,5 Vs 13 días) y a una mortalidad más temprana (mediana de 11 Vs 16 días), sin embargo dichas diferencias no resultaron estadísticamente significativas (Tabla 27 y 28).

Tabla 27. Relación hipopituitarismo múltiple con tiempos hospitalarios.

Variable	Alteración Eje Corticotropo y Tirotrópo	N	Media	95% de intervalo de confianza para la media		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	p
				Límite inferior	Límite superior						
tiempo de hospitalización	Si	17	29,5	18,3	40,8	25	21,9	5	97	92	0,212*
	No	45	23,3	17,9	28,6	18	17,9	4	84	80	
tiempo de uci	Si	18	13,9	10,7	17,1	14	6,5	5	25	20	0,670*
	No	45	13,2	11	15,4	12	7,3	3	30	27	
tiempo muerte	Si	5	21,6	8,3	34,9	26	10,7	5	30	25	0,644*
	No	18	17,9	9,6	26,1	12,5	16,6	4	70	66	

*U de Mann-Whitney, **T de student

Tabla 28. Relación panhipopituitarismo con tiempos hospitalarios.

Variable	Panhipopituitarismo	N	Mediana	95% de intervalo de confianza para la media		Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	p
				Límite inferior	Límite superior						
Tiempo de hospitalizaciones	Si	6	17	7,2	26,8	15,5	9,3	5	31	26	0,320*
	No	56	25,8	20,6	31,1	21	19,7	4	97	93	
tiempo de uci	Si	6	10	6,3	13,7	9,5	3,5	5	14	9	0,244*
	No	57	13,8	11,8	15,7	13	7,3	3	30	27	
tiempo muerte	Si	2	11	-65,2	87,2	11	8,5	5	17	12	0,361*
	No	21	19,4	12,2	26,6	16	15,8	4	70	66	

*U de Mann-Whitney, **T de student

8.13 MORTALIDAD

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con hipopituitarismo múltiple y panhipopituitarismo respecto a la mortalidad. Tomando en cuenta que de los pacientes fallecidos el 81% no presentaban hipopituitarismo múltiple, y el 90% no presentaba panhipopituitarismo.

Al evaluar los grupos frente a los hallazgos imagenológicos se evidencia que los déficits de eje corticotropo asociado al tirotrópico, así como el panhipopituitarismo se asocian principalmente a la hemorragia subaracnoidea con un 44% y 50% respectivamente.

El hematoma epidural fue en frecuencia, la segunda lesión que se asoció a disfunción corticotropa y tirotrópica con un 22,2 y 16,7%. Sin embargo sin datos estadísticamente significativos. (Tabla 29)

Tabla 29. Relación hipopituitarismo múltiple y panhipopituitarismo con mortalidad, tipo de lesión intracraneal y trauma asociado.

Variable	Alteración Eje Corticotropo y Tirotrono 1		p	Panhipopituitarismo		p
	Si	No		Si	No	
Muerte						
Si	4	18	0,224*	2	20	0,887*
No	14	25		4	35	
Remitido	0	2		0	2	
Tipo de lesión						
Hematoma Epidural	4	6	0,603*	1	9	0,326*
Hematoma Subdural	1	8		0	9	
HSA	8	22		3	27	
Hemorragia Intraparenquimatosas	3	4		2	5	
LAD	2	5		0	7	
trauma asociado						
Tórax	4	17	0,529*	2	19	0,705*
fractura vertebral	0	1		0	1	
huesos largos	1	2		0	3	
lefort III	2	2		1	3	

*Chi2

9. DISCUSION

Los resultados del presente estudio muestran que durante la fase inicial del trauma, tras sufrir un trauma craneoencefálico severo, la totalidad de los pacientes presentan alteraciones neuroendocrinas en al menos un eje hipofisiario. Con menor frecuencia se identificó la presencia de disfunción en múltiples ejes y panhipopituitarismo

Aunque desde 1918 existe el concepto del hipopituitarismo secundario a trauma craneoencefálico. Hasta hace poco se consideraba que esta era una causa rara de hipopituitarismo, probablemente en relación con los hallazgos del trabajo de Escamilla y Lissner⁽⁷²⁾, quienes reportaron solo 4 casos (0,7%) de 595 pacientes afectados secundario al trauma craneal. Sin embargo desde inicios del siglo 21, ha sido creciente la literatura que confirma que el hipopituitarismo postraumático es un evento frecuente y relevante, al cual debemos prestar atención y por tanto, realizar una búsqueda activa en nuestros pacientes traumatizados.

Como encontramos en los estudios de Benvenga en el año 2000 (73) y Lieberman en el año 2001 (74), que demostraron la presencia de al menos un eje hipofisiario afectado en más del 50% de los pacientes, y en el 17,1% presentaban alteraciones múltiples. No obstante, estos trabajos analizan principalmente a pacientes que han sufrido un TCE semanas a meses antes del estudio.

La revisión de la literatura muestra una gran heterogeneidad en cuanto a los resultados. En parte, debido a la distinta población estudiada, los tipos de lesión intracraneal, la severidad del TCE, el manejo clínico de los pacientes, el tiempo transcurrido desde la lesión y la toma de paraclínicos, así como las pruebas realizadas para identificar estas alteraciones y las definiciones de normalidad o deficiencia en los múltiples ejes endocrinos.

Los datos del presente estudio concuerdan con la literatura universal, encontrando un gran compromiso de los ejes de forma aislada. Sin embargo, con un mayor compromiso de los ejes somatotropo y gonadotropo, seguido en orden de frecuencia por los ejes tiroideo y adrenocorticotropo. Además se muestra que la presencia de alteraciones en múltiples ejes es de igual manera comunes, aún más de lo que presentan en otras series. Lo que podría estar en posible relación con la toma de muestras ya que estas no fueron realizadas de forma dinámica con pruebas de estimulación y se tomaron únicamente datos hormonales aislados, como es el caso del eje somatotropo, además de haber realizado las mediciones en una fase temprana del trauma.

La prevalencia del hipoadrenalismo central muestra un rango muy amplio, siendo reportada entre un 4% y un 53% en la fase aguda. Dicha alteración merece especial atención ya que puede amenazar la vida del paciente.

El cortisol generalmente aumenta inmediatamente después del TCE y desciende gradualmente hasta la normalidad en pocos días ⁽⁷⁵⁾. Esta activación del eje adrenal ha sido relacionada con un aumento de la presión intracraneana. Que podría generar un peor desenlace en la evolución del trauma ⁽⁷⁵⁾. Esta respuesta adrenal esperada se presentó en la mayoría de la población estudiada en la presente investigación, pero no se encontró correlación con la mortalidad.

Nuestros datos revelan insuficiencia adrenal en solo 4 de los 64 pacientes, aunque 21 de los 64 pacientes presentaron niveles de cortisol en zona gris. Esto no podría confirmar ni descartar la presencia de un verdadero hipoadrenalismo, por lo que es una población en la que se debería realizar una prueba de estimulación para determinar su verdadero estado. Por ejemplo, Kopczak y col evaluaron 509 pacientes que ingresaron con diagnósticos de trauma craneoencefálico y hemorragia subaracnoidea espontánea. Encontrando insuficiencia adrenal en el 1.4% de los pacientes con TCE al usar un nivel de cortisol sérico basal en la mañana. Sin embargo al realizar una prueba estimulada con cosintropin este prevalencia incremento al 11.5%.

De igual forma, aunque se establece el claro compromiso hipofisiario en la fase aguda del trauma, no hay claridad sobre la persistencia o implicación clínica de estas deficiencias a lo largo del tiempo, ni predice de forma definitiva la presencia de hipopituitarismo crónico. Muchos estudios han tratado de valorar este evento a lo largo del tiempo, evaluando el perfil hormonal al primer año, o incluso hasta 5 años posterior al trauma, y aunque los resultados han sido heterogéneos, evidenciando la recuperación espontánea en la mayoría de las deficiencias, si se ha demostrado la persistencia en un significativo grupo de pacientes. Lo que podría impactar de forma negativa la rehabilitación, la calidad de vida e incluso impactar en la mortalidad de estos pacientes. Posiblemente, Durante esta fase temprana del trauma, la disminución de la respuesta neuroendocrina pueda representar una respuesta fisiología adaptativa a la enfermedad crítica ⁽⁷⁹⁾⁽⁵⁶⁾.

Como se muestra en el estudio Schneider y col. en el año ²⁰⁰⁶ ⁽⁸⁾, quienes realizaron seguimiento a los 3 y 6 meses posterior al trauma, identificando alteraciones hasta en un 56% de los pacientes. El control a los 12 meses demuestra recuperación parcial de la función hipofisiaria de algunos ejes, aunque persisten con deficiencias tan altas como el 36% en el eje gonadotropo y un 9% en el eje adrenal. Esto sin presentar asociación alguna con la severidad del trauma.

En el caso de otros estudios, si se ha logrado establecer una asociación con la severidad del trauma establecida por un Glasgow más bajo al ingreso.⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁷⁾

Nuestros datos no logran identificar relación del hipopituitarismo con la severidad del trauma al ingreso, los hallazgos tomográficos o la necesidad de intervención neuroquirúrgica. Esto se correlaciona con algunas otras series en las que no hay un predictor definitivo para el desarrollo de hipopituitarismo; en las cuales la severidad del trauma, establecida mediante escala de Glasgow, no se asoció con la presencia de alteraciones neuroendocrinas ⁽⁷⁸⁾⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾.

Incluso, son muchos los estudios que han demostrado la presencia de deficiencias hormonales con traumas leves (Glasgow 13 a 15) y traumas repetitivos; como aquellos practicantes de deportes de contacto ⁽⁸¹⁾.

De forma aislada, se han determinado algunos factores predictores en la presencia de hipopituitarismo, tales como; la presencia de lesión axonal difusa, fractura de base de cráneo y mayor edad al momento del trauma ⁽⁵⁶⁾

Recientemente, el estudio de Silva y colaboradores demostró que los pacientes que presentaban convulsiones postraumáticas, hemorragia intracraneal o múltiples contusiones hemorrágicas corticales se encontraban en mayor riesgo de presentar disfunción hipofisiaria ⁽⁸²⁾; Así como se ha asociado a el aumento de la presión intracraneal ⁽⁸³⁾.

Como se ha mencionado previamente, algunos hallazgos escanográficos podrían predecir la presencia de hipopituitarismo, aunque estos no se correlacionan en la totalidad de las series. Además, es claro que en el manejo inicial y seguimiento del trauma craneoencefálico la imagen de elección es la tomografía de cráneo simple, dado su bajo costo y accesibilidad. Sin embargo; este no es el método más adecuado para valorar la hipófisis y por lo tanto no podemos determinar el compromiso de esta secundario al trauma.

En estudios de imagen, detallados Por medio de tomografía y resonancia magnética de silla turca, de pacientes con trauma craneoencefálico, se encuentra que la gran mayoría de los pacientes presenta múltiples cambios hipofisiarios asociados al trauma. Queda en evidencia, que de los pacientes con hipopituitarismo, solo el 6.6% se encontraban normales. Mientras que más del 50% presentaban infarto o hemorragia de lóbulo anterior de la hipófisis y un 3,9 sección del tallo ⁽⁷³⁾.

En el presente trabajo no se demostró una relación entre la lesión craneal identificada por tomografía con la presencia de hipopituitarismo. Aunque si se evidencio que aquellos pacientes que ingresaron con hemorragia subaracnoidea y hematoma epidural tendían a presentar mayor insuficiencia de hormona de crecimiento. Claro que estos datos no fueron estadísticamente significativos.

Es de importancia anotar que alrededor del 54% de los pacientes presentaban lesiones intracraneales asociadas. Por lo que se tomó como lesión principal aquella que motiva la realización del procedimiento neuroquirurgico o aquella que imagenologicamente se tornaba más significativa. En este contexto de las lesiones cerebrales asociadas se encontró un claro predominio de las hemorragias intraparenquimatosas.

Muchos estudios prospectivos demuestran que el hipogonadismo y la deficiencia de hormona de crecimiento son las deficiencias hormonales más comunes en los pacientes con trauma craneoencefálico,(80)(79) lo cual se reafirma en nuestro estudio. Sin embargo son pocos los estudios que evalúan esta deficiencia de hormona de crecimiento mediante pruebas de estimulación, afectando de este modo la verdadera prevalencia del déficit.

Otros factores pueden influir en el resultado de esta prueba, como es el caso de la obesidad. En la que se pueden encontrar niveles bajos de hormona de crecimiento sin presentar realmente un déficit manifiesto.

La alta prevalencia de hipogonadismo central puede estar influenciada por el grupo de pacientes y la patología asociada presente, puesto que la relación entre el hipogonadismohipogonadotropico y la enfermedad aguda está bien establecida en la literatura. Aunque como se mencionó previamente, las deficiencias hipofisarias establecidas en la fase aguda del trauma pueden presentar recuperación espontanea, Aunque esta evolución es imprecisa y podrían desarrollarse nuevas deficiencias, las cuales han sido reportadas incluso 3 años posteriores al trauma. El hallazgo de panhipopituitarismo podría predecir la presencia de hipopituitarismo a lo largo del tiempo. (84)(79)

Son múltiples las hipótesis mencionadas para explicar fisiopatológicamente el hipopituitarismo. Sin embargo aún no es del todo claro el mecanismo.

Una hipótesis que explicaría la elevada prevalencia de deficiencia gonadotropa y somatotropa en los múltiples estudios tiene que ver con la distribución del patrón hormonal dentro de la glándula y su irrigación. La población celular gonadotropa y somatotropa tiene una ubicación más anterior en la glándula y su irrigación depende de los vasos portales largos, más susceptibles al trauma. Por otra parte las células tirotropas que comprenden una menor población, y las células corticotropas presentan una localización más medial, con una vascularización que depende de vasos cortos portales, los cuales con menos susceptibles al trauma. Esto podría explicar por qué los hallazgos descritos en los múltiples estudios, incluyendo el nuestro ⁽⁷⁷⁾

Un mecanismo adicional que podría explicar por qué algunos pacientes persisten algunas deficiencias a lo largo del tiempo, o incluso presentan una nueva, es la presencia de anticuerpos antihipofisarios. Desde el 2008 tanriverdi y col evaluó en 29 pacientes que completaron 3 años de seguimiento, se realizó medición de anticuerpos antihipofisarios y perfil hormonal completo, de igual manera se realizó la medición de estos perfiles en 60 controles sanos. Encontrando que en 44.8% de los pacientes con antecedente de TCE se detectaron anticuerpos, contrastando con los pacientes control, en quien ninguno de estos los presentaba. Por otro lado el desarrollo de hipopituitarismo fue mayor en los pacientes con anticuerpo positivos. esto genera una evidencia clara de la participación de mecanismos inmunológicos posiblemente desencadenados por el trauma en la génesis o persistencia de hipopituitarismo postraumático ⁽⁸⁶⁾.

Más tarde, en 2013. Nuevamente tanriverdi y col encontraron un claro aumento de la insuficiencia somatotropa en el seguimiento a 12 meses, seguida de un déficit adrenal y gonadotropo. estos casos se asocian también asociados a niveles elevados de anticuerpos anti-hipotalámicos y anti- hipofisarios⁽⁵⁷⁾.

La deficiencia hipofisaria posterior establecida por la presencia de diabetes insípida es bien reconocida. Los hallazgos clínicos sugestivos en pacientes con trauma craneoencefálico severo motivan a su diagnóstico certero. Sin embargo no se asocia con la presentación de insuficiencia hipofisaria anterior.

Por otro lado, encontramos aproximadamente un 54,7% de pacientes con niveles de prolactina elevado, sin representar un significado clínico relevante en la literatura. Sin embargo podría expresar la posible alteración del tallo hipofisario y su mecanismo inhibitorio de la dopamina.

La comparación del hipopituitarismo aislado con los días de estancia en UCI no arroja datos estadísticamente significativos frente a los ejes corticotropo, tiroideo y somatotropo. La evaluación de los días de hospitalización en UCI y hospitalización general respecto al eje gonadotropo demuestra un mayor tiempo de estancia hospitalaria: (15,1 vs 10,4 días) en UCI y (30,6 vs 16 días) en hospitalización general, con $p = 0,014$ y $p = 0,004$ respectivamente. Aunque al evaluar la presencia de hipopituitarismo múltiple y panhipopituitarismo no se encuentra un impacto significativo respecto a la estancia hospitalaria. Estos datos no han sido reproducidos en la literatura.

Como en otras situaciones agudas, la supresión del eje gonadal es un hecho muy frecuente en el TCE, con prevalencias superiores al 50% en la mayoría de los estudios ⁽⁸⁷⁾⁽⁸⁸⁾⁽⁸⁹⁾, aunque la gran mayoría experimentan recuperación la función.

En la presente investigación, el hipogonadismo central se documentó en el 57,8% de todos los pacientes, esta ocurrencia es menor que la observada en algunos estudios previos, que informaron la presencia de hipogonadismo en más del 85% de los pacientes con hipopituitarismo postraumático (90)(91). Sin embargo también existen estudios en los cuales la deficiencia de gonadotropina fue poco frecuente como el estudio de Lieberman en el año 2001 ⁽⁷⁴⁾. Estas discrepancias podrían atribuirse a diferencias entre las poblaciones del estudio, incluyendo el número de pacientes con hipopituitarismo incluidos en los estudios.

Los resultados del presente estudio muestran una tendencia a que los pacientes con insuficiencia gonadotropa presentaran una menor mortalidad, y a que entre los sobrevivientes se encontraran niveles de gonadotropinas más bajas ($p=0,09$). Sobre este posible factor protector existen controversia y resultados dispares en los estudios previos, por ejemplo Lee y colaboradores en 1999 ⁽⁹²⁾ también encontraron una alta incidencia de hipotestosteronemia en los hombres sobrevivientes al TCE, y consideraron que la disminución de las gonadotropinas estaba posiblemente relacionada a factores estresantes fisiológicos en lugar de la ruptura estructural o neuroquímica del eje hipotálamo-hipofisario-gonada.

El sentido de estos cambios puede reflejar la existencia de un mecanismo defensivo adecuado que reduzca el uso de energía y substratos correspondientes a funciones menos vitales. No obstante, en algunos estudios, como el de Fleischer y colaboradores la concentración de testosterona se correlaciona con la lesión intracraneana, en este caso los investigadores atribuyeron estos hallazgos a la alteración, por el TCE, en la función de las monoaminas bioactivas dentro del cerebro las cuales influyen en la secreción de los factores de liberación

hipotalámica. Hasta que no exista más evidencia al respecto, el significado de este hallazgo aún es incierto.

La comparación estadística de los grupos de hipopituitarismo frente a la mortalidad encontramos que no hay diferencias significativas frente a la insuficiencia adrenal ni al hipotiroidismo central. Pero al comparar el eje somatotropo con la mortalidad encontramos que de los pacientes fallecidos el 89,5% presenta insuficiencia y de los pacientes no fallecidos solo el 68,6% la presentaba ($p=0,05$).

La deficiencia de hormona de crecimiento se ha investigado con gran interés, asociando su deficiencia a disminución en la calidad de vida, depresión, cambios emocionales, alteraciones en la memoria y atención. Aquellos pacientes que persistente con déficit en la secreción de hormona de crecimiento posterior a las pruebas de estimulación, se asociaron con mayores déficits cognitivos y pobre rehabilitación ⁽⁹⁾⁽⁸⁵⁾

Dos metanálisis publicados recientemente, establecen el aumento de la mortalidad en los pacientes con hipopituitarismo, así mismo con el posible beneficio que ofrece la sustitución con hormona de crecimiento. Aunque este beneficio ha sido más claro en hombre que en mujeres. Sin embargo estos estudios evalúan de manera conjunta todas las causas de hipopituitarismo ⁽⁹³⁾⁽⁹⁴⁾.

No hay descritos en la literatura análisis que se comparen con el resultado encontrado en nuestro estudio, asociando la insuficiencia somatotropa con la mortalidad en la fase temprana del trauma craneoencefálico.

Existen algunos resultados dispares sobre las alteraciones del eje tiroideo. Algunos autores no han encontrado cambios en las concentración de tiroxina, mientras que otros han descrito concentraciones bajas de T4 ⁽³⁾ o altas ⁽⁸⁾. También se han descrito resultados discordantes con la TSH, bajos o normales, que se incrementan en pocos días. No se conoce el significado de estos hallazgos. Se ha demostrado que la disminución de las hormonas tiroideas y la TSH se relaciona con un pronóstico desfavorable ⁽⁹⁾ y una respuesta plana a TRH se sigue de una elevada mortalidad. No obstante en otros casos no se ha observado correlación alguna como es el caso de lo hallado en la presente investigación.

Desde el punto de vista metodológico es de resaltar que los análisis paraclínicos y hormonales se realizaron dentro de las primeras 72 horas de ingreso a la unidad de cuidado intensivo sin extenderse más de 96 horas del trauma.

Todos los paraclínicos se realizaron en horas de la mañana, el manejo de los pacientes se realiza en la unidad de cuidado intensivo de acuerdo a los lineamientos establecidos en las guías internacionales.

En aquellos pacientes en los que se realizó procedimiento neuroquirurgico se compararon con la presencia de hipopituitarismo aislado, conjunto y con panhipopituitarismo sin encontrar relación estadísticamente significativamente

10. CONCLUSIONES

Después de analizar los resultados del estudio podemos evidenciar que:

Las alteraciones hormonales encontradas coinciden con lo reportado en la literatura siendo el eje somatotropo el que se afecta con mayor frecuencia, seguido del eje gonadotropo, tirotrópico y corticotropo.

La frecuencia con la que estas deficiencias se presentan en nuestro estudio superan de forma plausible las estimadas en otras series. La totalidad de los pacientes presentaron alteración en al menos un eje. Siendo un hallazgo de suma importancia el compromiso tan elevado del eje tirotrópico, el cual presenta relevancia clínica y debe ser adecuadamente tratado.

Hay un elevado grupo de pacientes que no presentan elevación del cortisol sérico en el contexto de la fase aguda del trauma. Lo que hemos catalogado como zona gris. En estos pacientes no podemos esclarecer de forma segura cuáles presentan función normal o en cuáles no hay respuesta adrenal satisfactoria, debido a que en este grupo se deben realizar pruebas de estimulación.

Entre los pacientes con insuficiencia del eje somatotropo. La mortalidad fue de 42,8% frente a 16,6% de los que no tenían disfunción. ($p=0.05$)

Al realizar la evaluación de los tiempos de hospitalización general en aquellos pacientes que presentaban insuficiencia gonadotropa, se estableció que presentaban una mediana mayor frente a los pacientes que no la presentaban (26,5 días Vs 13 días $p=0.04$). De igual manera el tiempo de hospitalización en UCI fue más prolongado (14 días Vs 9,5 días); ambos datos con significancia estadística.

Los pacientes que presentaron panhipopituitarismo tuvieron menores tiempos de hospitalización general (mediana de 15,5 días Vs 21 días), así como menor tiempo de hospitalización en UCI (mediana de 9,5 Vs 13 días) y un menor tiempo al momento de fallecimiento (mediana de 11 días Vs 16 días). Sin embargo estos datos no fueron estadísticamente significativos.

No se encontró asociación respecto a la severidad del trauma, el mecanismo de lesión ni la lesión intracraneal con la presencia de hipopituitarismo.

Estos hallazgos reproducen parcialmente los encontrados en la literatura, sin embargo encontramos un mayor compromiso en los ejes tiroideos.

Aunque no se encuentra una relación adecuada entre los déficits del eje tirotróico y adrenocorticotropos en la fase aguda postraumática, no hay claridad sobre los efectos a largo plazo de la persistencia de estas alteraciones.

Estas deficiencias han sido establecidas desde hace tiempo, han sido infravaloradas o asociadas a otras causas y aunque está claro su presentación en los pacientes con TCE severo, no se suele realizar la determinación de forma rutinaria de los niveles hormonales.

Estas alteraciones genera impacto orgánico, neuropsicológico y social, afectando de manera directa la calidad de vida y rehabilitación de los pacientes.

Por tanto, nuestros resultados apoyan la necesidad de evaluar la función hipofisiaria en los pacientes con TCE grave como primer paso en el seguimiento endocrinológico a largo plazo, ya que estas alteraciones pueden persistir a lo largo del tiempo y constituirse como un factor limitante en la calidad de vida de los sobrevivientes.

Una debilidad en nuestro estudio fue el no poder evaluar las deficiencias de forma dinámica, que pudiera establecer con mayor certeza aquellos pacientes ubicados en zona gris.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fernandez-rodriguez E, Bernabeu I. Hypopituitarism After Traumatic Brain Injury. 2015;
2. Alfonso GO. Impact of head trauma on pituitary function □. 2012;59(8).
3. Hannon MJ, Sherlock M, Thompson CJ. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage – In “ Endocrine Management in the Intensive Care Unit .” Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2011;25(5):783–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2011.06.001>
4. Prodam F, Gasco V, Caputo M, Zavattaro M, Pagano L, Marzullo P, et al. Growth Hormone & IGF Research Metabolic alterations in patients who develop traumatic brain injury (TBI) -induced hypopituitarism. YGHIR [Internet]. 2013;23(4):109–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2013.04.001>
5. Lorenzo M, Peino R, Castro AI, Lage M, Popovic V, Dieguez C, et al. Hypopituitarism and Growth Hormone Deficiency in Adult Subjects after Traumatic Brain Injury : Who and When to Test. 2006;233–7.
6. Kreitschmann-andermaier I, Poll EM, Reineke A, Gilsbach JM, Brabant G. Growth hormone deficient patients after traumatic brain injury – Baseline characteristics and benefits after growth hormone replacement – An analysis of the German KIMS database. Growth Horm IGF Res [Internet]. 2008;18(6):472–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2008.08.007>
7. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF. High Risk of Hypopituitarism after Traumatic Brain Injury: A Prospective Investigation of Anterior Pituitary Function in the Acute Phase and 12 Months after Trauma. 2015;91(January):2105–11.
8. Schneider HJ, Schneider M, Saller B, Petersenn S, Uhr M, Husemann B, et al. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. 2006;259–65.
9. Bavisetty S, Dusick JR, Wang C, Levin H, Ph D. Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: Risk assessment and relationship to outcome. 2008;62(5):1080–94.
10. Masel BE. Rehabilitation and hypopituitarism after traumatic brain injury. 2004;14:108–13.
11. Lozano A. Trauma craneoencefálico Aspectos epidemiológicos y

fisiopatológicos. 2009; 63-76.

12. Sundaram NK, Geer EB, Greenwald BD. The Impact of Traumatic Brain Injury on Pituitary Function. *Endocrinol Metab Clin NA* [Internet]. 2013;42(3):565–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.05.003>

13. Mart CQ, Cuesta TC. Alteraciones cognoscitivas después de un trauma craneoencefálico 1. 2011;14(1):71–80.

14. Bernal-pacheco O, Vega-rincón M, Hernández-preciado JF, Bernal-pacheco O, Vega-rincón M, Hernández-preciado MDJF. Consecuencias neuropsiquiátricas del trauma craneoencefálico. 2009;17:65–74.

15. Kokshoorn NE, Smit JWA, Nieuwlaat WA, Tiemensma J, Bisschop PH, Veldman RG, et al. Low prevalence of hypopituitarism after traumatic brain injury: a multicenter study. 2011;225–31.

16. Nilsson OG. Pituitary Dysfunction After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is Associated with Impaired Early Outcome. 2014;529–37.

17. Wachter D, Gu K, Bo D. Pituitary insufficiency after traumatic brain injury. 2009;16:202–8.

18. Pérez-alé M, Flores-cordero JM, Rincón-ferrari MD. Valoración del eje hipotálamo-hipofisario en la fase precoz del traumatismo craneoencefálico grave. 2008;32(9):411–8.

19. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Tratado de Endocrinología. Undécima edición. Barcelona: Elsevier; 2009.

20. Sheng HZ, Westphal H, Health C. Early steps in pituitary organogenesis Significant advances have been made in defining the transcription cascade that is responsible for the early. 1999;9525(99).

21. Møller M, Baeres FMM. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. 2002;139–50.

22. Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. New York: McGraw Hill; 2015.

23. Gardner DG. Gardner DG, Shoback D, editores. *Greenspan Endocrinología básica y clínica*. Novena edición. México: McGraw Hill; 2011.

24. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. 2005;

25. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. 2000;85(1):109–17.
26. Offner PJ, H MP, Moore EE, D M, Ciesla D, D M. The adrenal response after severe trauma. 2002;184.
27. Mesquita J, Varela A. Trauma and the endocrine system. 2017;57(10):492–9.
28. Aimaretti G, Kreitschmann-andermaier I, Ghigo E. Seminar Hypopituitarism. 2016;369.
29. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism : Clinical Features , Diagnosis , and Management. 2008;37:235–61.
30. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. 2014;
31. Ishikawa S, Fujisawa G. Role of Antidiuretic Hormone in Hyponatremia in Patients with Isolated Adrenocorticotropic Hormone Deficiency. 1991;38(3):325–30.
32. Persani L. Central Hypothyroidism: Pathogenic, Diagnostic, and Therapeutic Challenges. 2012;97(September):3068–78.
33. Miller KK, Sesmilo G, Schiller A, Schoenfeld D, Burton S, Klibanski A. Androgen Deficiency in Women with Hypopituitarism *. 2015;86(2):561–7.
34. Miller KK, Biller BMK, Hier J, Arena E, Klibanski A. Androgens and Bone Density in Women with Hypopituitarism. 2015;87(October):2770–6.
35. Stepan JANJ, Lachman M, Zverina JAN, Pacovsky V, Baylink DJ. Castrated Men Exhibit Bone Loss : Effect of Calcitonin Treatment on Biochemical Indices of Bone Remodeling *. 2015;69(3).
36. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone Therapy in Men with Androgen Deficiency Syndromes : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2014;95(June 2010):2536–59.
37. Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, et al. Growth Hormone Deficiency in Adulthood and the Effects of Growth Hormone Replacement : A Review. 2014;83(2):382–95.
38. Mukherjee A, Murray RD, Columb B, Gleeson HK, Shalet SM. Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic – pituitary axis. 2003;743–8.

39. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kilicli F, Atmaca H, Yarman S, Ertorer ME, et al. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from pituitary study group database. 2014;198–205.
40. Bresson D, Herman P, Polivka M. S e l l a r L e s i o n s / P a t h o l o g y. Otolaryngol Clin NA [Internet]. 2016;49(1):63–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2015.09.004>
41. Valassi E, Biller BMK, Klibanski A, Swearingen B. Clinical features of nonpituitary sellar lesions in a large surgical series. 2010;798–807.
42. Chiang M, Brock M, Patt S. Pituitary metastases *.
43. Trifanescu R, Ansorge O, Wass JAH, Grossman AB, Karavitaki N. Rathke ' s cleft cysts. 2012;151–60.
44. Darzy K, Darzy KH, Pezzoli SS, Thorner MO, Shalet SM. Cranial Irradiation and Growth Hormone Neurosecretory Dysfunction : A Critical Cranial Irradiation and Growth Hormone Neurosecretory Dysfunction : A Critical Appraisal. 2017;(June 2007).
45. Chemaitilly W, Li Z, Huang S, Ness KK, Clark KL, Green DM, et al. Anterior Hypopituitarism in Adult Survivors of Childhood Cancers Treated With Cranial Radiotherapy : A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study. 2015;33(5).
46. Barrande LLE, Pittino-lungo M, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Endocriniennes M. Hormonal and Metabolic Effects of Radiotherapy in Acromegaly : Long-Term Results in 128 Patients Followed in a Single Center. 2015;85(10):3779–85.
47. Tessnow AH, Wilson JD. The Changing Face of Sheehan ' s Syndrome. 2010;340(5):402–6.
48. Antonypillai CN, Wass JAH, Warrell DA, Rajaratnam HN. Review Hypopituitarism following envenoming by Russell ' s Vipers (*Daboia siamensis* and *D . russelii*) resembling Sheehan ' s syndrome : first case report from Sri Lanka , a review of the literature and recommendations for endocrine management. 2011;(November 2010):97–108.
49. Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JAH. Pituitary tumour apoplexy. 2015;179–90.
50. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M. The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and / or central diabetes insipidus and review of the literature. 2014;

51. Sobrier M, Maghnie M, Vie M, Secco A, Iorgi N, Lorini R, et al. Novel HESX1 Mutations Associated with a Life- Threatening Neonatal Phenotype , Pituitary Aplasia , but. 2015;91(November):4528–36.
52. Turton JPG, Reynaud R, Mehta A, Torpiano J, Saveanu A, Woods KS, et al. Novel Mutations within the POU1F1 Gene Associated with Variable Combined Pituitary Hormone Deficiency. 2005;90(8):4762–70.
53. Gonz J. Silla turca vacía primaria: clínica , fisiopatología y tratamiento. 2009;132–51.
54. Nichol AD, Higgins AM, Gabbe BJ, Murray LJ, Cooper DJ, Cameron PA. Measuring functional and quality of life outcomes following major head injury : Common scales and checklists. Injury [Internet]. 2011;42(3):281–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2010.11.047>
55. Bondanelli M, Ambrosio MR, Carli A, Bergonzoni A, Bertocchi A, Zatelli MC, et al. Predictors of Pituitary Dysfunction in Patients Surviving Ischemic Stroke. 2016;95(October 2010):4660–8.
56. Article O. Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury. 2008;206–12.
57. Bellis A De, Ulutabanca H, Bizzarro A, Sinisi AA, Tanriverdi F, Bellastella G, et al. A Five Year Prospective Investigation of Anterior Pituitary Function after Traumatic Brain Injury: Is Hypopituitarism Long-Term after Head Trauma Associated with Autoimmunity ? 2013;1433:1426–33.
58. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2016;(October):1–34.
59. Blinded AM, Maison P, Griffin S, Nicoue-beglah M, Haddad N, Balkau B, et al. Impact of Growth Hormone (GH) Treatment on Cardiovascular Risk Factors in GH-Deficient Adults : 2016;89(December):2192–9.
60. Nicoletti FB, Ceccotti C, Bel A. Growth hormone de fi ciency and hypopituitarism in adults after complicated mild traumatic brain injury. 2016;
61. Sinha A, Hollingsworth KG, Ball S, Cheetham T, Infirmiry RV. Impaired quality of life in growth hormone – deficient adults is independent of the altered skeletal muscle oxidative metabolism found in conditions with peripheral fatigue. 2014;0:107–14.
62. Cunningham GR, Stephens-shields AJ, Rosen RC, Wang C, Ellenberg SS,

- Matsumoto AM, et al. Association of Sex Hormones With Sexual Function , Vitality , and Physical Function of Symptomatic Older Men With Low Testosterone Levels at Baseline in the Testosterone Trials. 2015;100(March):1146–55.
63. Axler J, Collier C, Elliott S, Goldenberg L, Obc CM, Gottesman I, et al. Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. 2015;187(18):1369–78.
64. Intensiva M, De P. Pronóstico de las secuelas tras la lesión cerebral. 2009;33(4):171–81.
65. Kazlauskaite R, Evans AT, Villabona C V, Abdu TAM, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin Tests for Hypothalamic-Pituitary- Adrenal Insufficiency: A Metaanalysis. 2015;93(November):4245–53.
66. Javed A, Khalid B, Kapoor E. insufficiency: Systematic review and meta-analysis. 2015;(December):1–9.
67. Hasenboehler E, Williams A, Leinhase I, Morgan SJ, Smith WR, Moore EE, et al. World Journal of Emergency Metabolic changes after polytrauma: an imperative for early nutritional support. 2006;7:1–7.
68. Schmidt IL, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Evaluation of the Corticotropin-Releasing Hormone Test and Basal Serum Cortisol in Comparison to the Insulin Tolerance Test in Patients with Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Disease. 2015;88(October):4193–8.
69. Garber JR, Cobin RH, Garber JR, Cobin RH. ATA / AACE Guidelines Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by The American Association of Clinical Endocrinologists and The American Thyroid Association. :988–1028.
70. Utiger RD. Altered thyroid function in nonthyroidal illness and surgery changes To treat or not to treat? 1995;1562–6.
71. Merchant NB. Interpretation of Thyroid Function Tests in Hospitalized Patients. 2015;
72. Escamilla RF, Lissner H. Simmonds disease. J Clin Endocrinol. 1942;2:65-96.
73. Benvenga S. Hypopituitarism Secondary to Head Trauma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000.
74. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of Neuroendocrine Dysfunction in Patients Recovering from Traumatic Brain Injury *.

2015;86(6):2752–6.

75. Feibel J, Kelly M, Lee L, Woolf P. Loss of Adrenocortical Suppression after Acute Brain Injury: Role of Increased Intracranial Pressure and Brain Stem Function *. 2015;57(6):1245–50.

76. Klose M. Acute and long-term pituitary insufficiency in traumatic brain injury : a prospective single-centre study. 2007;598–606.

77. Angeles L. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. 2000;93:743–52.

78. Leal-cerro A, Flores JM, Rincon M, Murillo F, Pujol M, Garcia-pesquera F, et al. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. 2005;525–32.

79. Aimaretti G, Ambrosio MR, Somma C Di, Gasperi M, Cannavo S, Scaroni C, et al. Residual Pituitary Function after Brain Injury-Induced Hypopituitarism: A Prospective 12-Month Study. 2017;90(January):6085–92.

80. Agha A, Rogers B, Sherlock M, Kelly PO, Tormey W, Phillips J, et al. Traumatic Brain Injury. 2017;89(January):4929–36.

81. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Coksevim B, Selcuklu A, Casanueva FF. Kickboxing sport as a new cause of traumatic brain injury-mediated hypopituitarism. 2007;360–6.

82. Silva PPB, Bhatnagar S, Herman SD, Zafonte R, Klibanski A, Miller KK, et al. Predictors of Hypopituitarism in Patients with Traumatic Brain Injury. 2015;1795:1789–95.

83. Klose M. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. 2007;193–201.

84. Tanriverdi F, Unluhizarci K. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury : a pilot study. 2008;573–9.

85. Leo J, Gomez A, Cordero JMF, Moreno AS, Garci S, Ferrari N, et al. Cognitive deterioration due to GH deficiency in patients with traumatic brain injury : A preliminary report. 2007;21(July):871–5.

86. Tanriverdi F, Bellis A De, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, Pane E, et al. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity ? 2008;7–13.

87. Rudman D, Fleischer AS, Kutner MH, Raggio JF. Suprahypophyseal

Hypogonadism and Hypothyroidism During Prolonged Coma After Head Trauma. 2015;(November).

88. Woolf P. Transient hypogonadotrophic hypogonadism after head trauma: effects on steroid precursors and correlation with sympathetic nervous system activity. 1986;(Box 693):265–74.

89. Payne NS, Tindall GT. Hypothalamic hypothyroidism and hypogonadism in prolonged traumatic coma. 1978;49:650–7.

90. Ruggeri RM, Benvenga S, Campenni A. Hypopituitarism Secondary to Head Trauma. 2017;85(4).

91. Endocrinology C, Biochemistry C. Hypothalamic hypogonadism following major head injury. 1988;153–65.

92. Lee SC, Zasler ND, Kreutzer JS. Male pituitary---gonadal dysfunction following severe traumatic brain injury. Brain Inj. 1994;8:571---7.

93. Prokop LJ, Nippoldt TB, Murad MH. Mortality in adults with hypopituitarism : a systematic review and meta-analysis. Endocrine [Internet]. 2016;0–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1159-3>

94. Pappachan JM, Raskauskiene D, Kutty VR, Clayton RN. Joseph M Pappachan,MD, MRCP, 1 Diana Raskauskiene, PhD, FRCP, V Raman Kutty, MD, MPH, 3 Richard N Clayton,PhD, FRCP. 2015;(March):1–7.

95. Alavi SA, Tan CL, Menon DK, Simpson HL, Hutchinson J, Alireza S, et al. Incidence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury : A prospective study from a regional neurosurgical centre. 2015;8697(November).