

9. TRASTORNOS NEUROENDOCRINOS DESPUÉS DE UNA LESIÓN CEREBRAL ADQUIRIDA

Autores

Genevieve Sirois MD, Jo-Anne Aubut BA, Lilia Golverk MD, Robert Teasell MD FRCPC, T. Arnold Bayley, MD, FRCPC, Mark Bayley MD, FRCPC

Supervisor de la versión en castellano

Manuel Murie-Fernández MD

Unidad de Neurorehabilitación. Departamento de Neurología. Clínica Universidad de Navarra
(España)

Índice

1.	Historia y epidemiología	5
1.1.	Signos y síntomas	6
1.2.	Asociación con la gravedad	6
2.	Fisiopatología de la insuficiencia hipofisaria después de una LCA	7
2.1.	Irrigación vascular de la hipófisis	7
2.2.	Mecanismo de la lesión	7
2.3.	Lesiones relacionadas con los TCE	7
2.4.	Déficit hormonales aislados y combinados	7
3.	Anatomía del sistema neuroendocrino	8
3.1.	Anatomía de la hipófisis	8
3.2.	Hormonas que intervienen en el sistema neuroendocrino	8
4.	Pruebas analíticas neuroendocrinas	10
4.1.	Diagnóstico	10
4.2.	Cribado de insuficiencia hipofisaria después de una LCA	10
4.3.	Estudios de neuroimagen	11
4.4.	Pruebas de provocación	11
5.	Trastornos fisiológicos	12
5.1.	Disfunción neurohipofisaria	13
5.1.1.	Déficit de hormona antidiurética (ADH)	13
5.1.2.	Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)	13
5.1.3.	Hiponatremia	14
5.1.4.	Diabetes insípida	15
5.2.	Disfunción de la adenohipófisis	17
5.2.1.	Déficit de hormona de crecimiento	20
5.2.2.	Déficit de gonadotropinas / déficit de LH-FSH	21
5.2.3.	Hiper e hipoprolactinemia	22
5.2.4.	Déficit de corticotropina (ACTH)	22
5.2.5.	Déficit de tiotropina	22

6.	Tratamiento	22
6.1.	Cuándo empezar el tratamiento después de una LCA	22
6.2.	Tratamiento hormonal sustitutivo (THS) inmediato	23
6.3.	Tratamiento con esteroides gonadales	23
6.3.1.	Reposición de andrógenos en los varones o tratamiento con testosterona	23
6.3.2.	Reposición de estrógenos en las mujeres	23
6.4.	Tratamiento de reposición de hormona de crecimiento	23
6.5.	Tratamiento de reposición para el SIADH	23
6.5.1.	Clorhidrato de conivaptán	23
6.6.	Tratamiento de la diabetes insípida	23
6.6.1.	Desmopresina (DDAVP)	23
6.7.	Insuficiencia suprarrenal secundaria	23
6.7.1.	Hidrocortisona	23
6.8.	Resumen del tratamiento	23
7.	Conclusiones	24
8.	Bibliografía	24

LISTA DE ABREVIATURAS FRECUENTES

AA	Hormonas adenohipofisarias
ACTH	Corticotropina, hormona corticotropa
ADH	Vasopresina, hormona antidiurética
ARG	Arginina
DHC	Déficit de hormona de crecimiento
DHEAS	Sulfato de deshidroepiandrosterona
DI	Diabetes insípida
FSH	Foliotropina, hormona foliculoestimulante
GH	Somatotropina, hormona de crecimiento
GHRH	Somatoliberina, hormona liberadora de hormona de crecimiento
GnRH	Gonadolibarina, hormona liberadora de gonadotropinas
IGF	Factor de crecimiento insulinoide de tipo I
IGFBP	Proteína de unión al factor de crecimiento insulinoide
IHC	Insuficiencia de hormona de crecimiento
IHPT	Insuficiencia hipofisaria postraumática
IS	Insuficiencia suprarrenal
ISR	Insuficiencia suprarrenal relativa
LH	Lutropina, hormona luteinizante
PEG	Prueba de estimulación con glucagón
PPA	Prueba de privación de agua
PRL	Prolactina
PTI	Prueba de tolerancia a la insulina
RC	Respuesta del cortisol
REC	Respuesta de estimulación del cortisol
SIADH	Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina
SPSC	Síndrome de pérdida de sal cerebral
SRIH	Somatostatina
SST	Prueba rápida de Synacthen
THS	Tratamiento hormonal sustitutivo
TRH	Tiroliberina, hormona liberadora de tirotropina
TSH	Tirotropina, hormona estimulante del tiroides
VO2	Captación de oxígeno máxima

PUNTOS CLAVE

- Los pacientes con LCA graves tienen más probabilidades de sufrir SIADH.
- La reducción de la ingesta de líquidos ha demostrado ser eficaz para tratar el SIADH después de una LCA.
- La administración de solución salina o de sal oral parece ser un tratamiento eficaz para la hiponatremia después de una LCA.
- Se ha observado que el factor de crecimiento insulinoide de tipo I (IGF-I) administrado tras la lesión mejora los resultados en los pacientes con LCA; sin embargo, hay pocas investigaciones disponibles.
- Los pacientes con diagnóstico de LCA moderada a grave deben evaluarse con frecuencia tras la lesión,

ya que la insuficiencia hipofisaria puede influir negativamente en la recuperación.

- Deben realizarse pruebas endocrinas de rutina en los pacientes con TCE durante la recuperación, ya que los déficit hormonales pueden afectar a la recuperación.
- Los datos disponibles han demostrado que una LCA puede afectar a la función gonadotrópica, pero hay muy pocos datos sobre los posibles tratamientos tras la lesión.

1. HISTORIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos neuroendocrinos, principalmente la insuficiencia hipofisaria, fueron diagnosticados por primera vez por el investigador alemán Cyran en 1918 (Benvenega, 2005; Lieberman y cols., 2001; Makulski y cols., 2008). Hasta hace poco tiempo, las lesiones del hipotálamo y la hipófisis tras un traumatismo no se diagnosticaban hasta el momento de la autopsia (Yuan y Wade, 1991). La investigación reciente indica que los trastornos neuroendocrinos varían tras un traumatismo craneoencefálico (TCE) (Sandel y cols., 2007) y lo que antes se consideraba algo excepcional ahora se diagnostica cada vez más a menudo (Bondanelli y cols., 2005; Ghigo y cols., 2005; Benvenega, 2005). A comienzos de los años 50, se creía que la incidencia de insuficiencia hipofisaria tras una lesión cerebral era del 1%; sin embargo, se ha descrito recientemente que la tasa se sitúa entre el 20% y el 70% (Sirois, 2009; Makulski y cols., 2008). En una revisión reciente de la literatura médica, Schneider y cols. (2007) comprobaron que la prevalencia acumulada de insuficiencia hipofisaria era del 27% tras un TCE y del 47% tras un ictus. En un estudio de Lieberman y cols. (2001), se constató que la prevalencia de disfunción neuroendocrina entre los participantes en el estudio era elevada. La glándula hipofisaria resulta afectada casi siempre por la disfunción que se produce en el tallo hipotalámico.

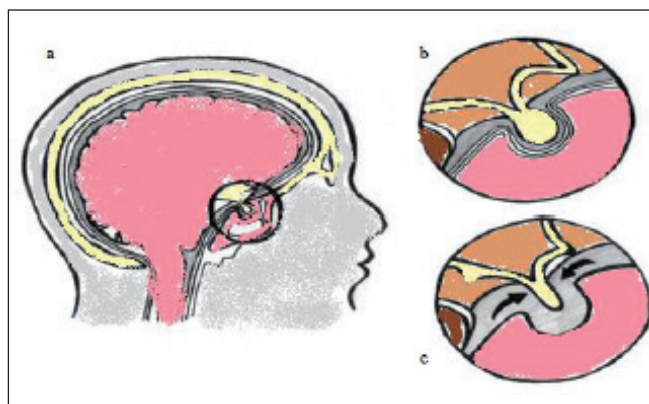


Figura 1. Hipófisis: Estado normal y estado postraumático

Los análisis de sangre y orina son los métodos más utilizados para diagnosticar los trastornos neuroendocrinos. Estos trastornos pueden observarse en los primeros días después de la lesión, mientras el paciente sigue en

la fase aguda de la recuperación, o en la etapa subaguda posterior. En general, las anomalías neuroendocrinas, la insuficiencia hipofisaria y los déficit de hormona de crecimiento son frecuentes en los pacientes con TCE, especialmente en los que han sufrido lesiones moderadas o graves (Popovic y cols., 2005).

La figura 1 muestra la hipófisis en condiciones normales (1a y b) y cómo puede resultar dañada durante un traumatismo y después (1c).

1.1. Signos y síntomas

La disfunción neuroendocrina puede manifestarse en forma de inestabilidad térmica, trastornos del apetito, cambios de peso, trastornos hipotalámicos e hipofisarios, trastornos de la regulación de líquidos, hipertensión o hipotensión, cansancio, aumento de la ansiedad, depresión, pérdida de memoria, deterioro cognitivo, pérdida de masa ósea y muscular y trastornos inmunitarios (Sesnilo y cols., 2007; Sirois, 2009) (véase la tabla 1).

Tabla 1. Presentación clínica de la insuficiencia hipofisaria

- Cansancio
- Trastornos del sueño
- Reducción de la masa muscular, aumento de la masa adiposa
- Disminución de la tolerancia al esfuerzo y la fuerza muscular
- Amenorrea, disminución de la libido, disfunción eréctil
- Disminución de la función cognitiva, la concentración y la memoria
- Trastornos del estado de ánimo, depresión, irritabilidad
- Aislamiento social, disminución de la calidad de vida.

Los trastornos neuroendocrinos después de un TCE se deben a lesiones específicas de las áreas que regulan las funciones fisiológicas en diversas regiones cerebrales, específicamente lesiones a lo largo del eje hipotalámico-hipofisario (Sandel y cols., 2007). Los síntomas dependerán de la zona del cerebro afectada por la lesión. La investigación actual indica que debe descartarse la presencia de trastornos o déficit hormonales en toda persona que sufra una lesión cerebral (ya sea como resultado de un ictus o de un traumatismo craneoencefálico) y tenga una puntuación de entre 3 y 12 en la Escala de coma de Glasgow (GCS) (Behan y cols., 2008). Es preciso actuar con prudencia en los pacientes con una discapacidad más grave (estado vegetativo) (Sesnilo y cols., 2007). Las personas con mayor riesgo de insuficiencia hipofisaria post-traumática (IHPT) son las que han sufrido una lesión axonal difusa o una fractura de la base del cráneo, o las que tenían una edad más avanzada en el momento de la lesión. La duración de la estancia en la UCI, una hospitalización más larga y una pérdida prolongada del conocimiento también pueden intervenir en la aparición de insuficiencia hipofisaria (Klose y cols., 2007).

En la fase aguda, las alteraciones hormonales muy precoces pueden reflejar las respuestas adaptativas a la lesión y a la enfermedad crítica y no siempre se asocian a IHPT a largo plazo. Diversos estudios han revelado que la mayoría de los pacientes con déficit hormonales aislados o de grado bajo se recuperan durante los 6 primeros meses tras la lesión y tienden a mostrar un pronóstico mucho más favorable que los que no se recuperan (Bondanelli y cols., 2004; Aimaretti y cols., 2005; Aimaretti y cols., 2004). En un estudio, el 5,5% de los pacientes que mostraron signos de IHPT a los 3 meses seguían presentando estos signos al cabo de 12 meses. En el mismo estudio se observó que el 13,3% de los pacientes con déficit aislados a los 3 meses presentaron varios déficit al cabo de 12 meses (Aimaretti y cols., 2005). Se ha comprobado que el déficit de hormona de crecimiento es el más frecuente de todos (Bondanelli y cols., 2004; Aimaretti y cols., 2005).

Debido a sus características y a su aparición retardada, la insuficiencia hipofisaria puede pasarse por alto tras un ictus o una LCA (Schneider y cols., 2007); por tanto, el diagnóstico de la insuficiencia hipofisaria después de una LCA sigue siendo un reto. Algunos de los principales indicadores, como una baja concentración sérica de factor de crecimiento insulinoide, pueden estar ya reducidos en los pacientes de más edad debido al proceso normal del envejecimiento. Los estudios sobre este tema realizados hasta ahora indican que la gravedad del TCE, determinada mediante la GCS o por EEG, no es un indicador exacto de la probabilidad de sufrir insuficiencia hipofisaria. No obstante, tiende a mostrar una asociación con la gravedad del TCE (Sirois 2009).

1.2. Asociación con la gravedad

Por el momento no se ha demostrado una asociación clara entre el desarrollo de IHPT y la gravedad del TCE, el tipo de accidente ni el tipo de lesión. Aunque varios investigadores han confirmado que los pacientes con IHPT tenían puntuaciones significativamente menores en la GCS que los supervivientes no afectados (Sirois, 2009, Bondanelli y cols., 2001; Klose y cols., 2007), esta observación no ha sido constante (Aimaretti y cols., 2005; Bondanelli y cols., 2007). Se ha comunicado que la incidencia de fracturas de cráneo y de procedimientos neuroquirúrgicos es similar en los pacientes con insuficiencia hipofisaria y en las personas con una función hipofisaria normal (Bondanelli y cols., 2007).

Benvenga y cols. (2000) han observado que la insuficiencia hipofisaria posterior a un TCE es un trastorno mucho más frecuente en los varones supervivientes con edades comprendidas entre los 11 y los 39 años. Es probable que esto guarde relación con el hecho de que hay un mayor número de varones jóvenes que tienden a sufrir traumatismos craneoencefálicos con más frecuencia. En la actualidad nada indica que determinados tipos de traumatismos craneales tengan más probabilidades de producir insuficiencia hipofisaria (Ghigo y cols., 2005). Debido a las

consecuencias potencialmente mortales asociadas a la disfunción hipofisaria, su presencia representa un factor de pronóstico negativo (Benvenga y cols., 2000).

2. FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA HIPOFISARIA DESPUÉS DE UNA LCA

2.1. Irrigación vascular de la hipófisis

Las primeras investigaciones de la hipófisis han demostrado que la mayor parte de la irrigación de la glándula procede de los vasos hipofisarios largos (Stanfield, 1960). La arteria hipofisaria inferior irriga la totalidad de la neurohipófisis y una pequeña parte de la adenohipófisis (véase la tabla 2) (Behan y cols., 2008; Sirois, 2009).

Tabla 2. Irrigación vascular de la hipófisis (Sirois, 2009)

Adenohipófisis
a) Arteria hipofisaria superior - Rama de la carótida interna
b) Formación del plexo capilar con vasos portales - Primaria y secundaria - Descenso hacia el tallo con 2 vasos portales largos
c) El 90% del lóbulo anterior es alimentado por el sistema porta

Lóbulo posterior
a) Irrigación por la arteria hipofisaria inferior
b) Vasos portales cortos
c) 1 plexo capilar

2.2. Mecanismo de la lesión

Puede producirse un infarto de la adenohipófisis debido a la compresión de la hipófisis o el hipotálamo o a la interrupción de los vasos hipofisarios largos. Esto puede ser el resultado de un traumatismo directo (fractura craneal), edema, hemorragia, elevación de la presión intracraneal o shock hipóxico. La lesión mecánica directa del hipotálamo, el tallo hipofisario o la hipófisis también puede provocar insuficiencia hipofisaria. El infarto del lóbulo posterior puede evitarse si los vasos sanguíneos hipofisarios inferiores no están seccionados cuando se fractura el tallo hipofisario. A menudo se produce diabetes insípida como consecuencia de la inflamación y el edema alrededor de la neurohipófisis; sin embargo, se ha demostrado que mejora con el tiempo (Behan y cols., 2008).

2.3. Lesiones relacionadas con los TCE

Las posibles lesiones relacionadas con los traumatismos craneoencefálicos se muestran en la tabla 3. Los tipos de lesiones se citan a continuación en la tabla 4.

Tabla 3. Posibles lesiones del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) relacionadas con un traumatismo craneoencefálico (Sirois, 2009)

Lesión	Causas de la lesión	Localización de la lesión
Lesión primaria (directa)	Aceleración - desaceleración	Traumatismo del tallo
		Necrosis del lóbulo anterior
		Hemorragia del lóbulo posterior
	Fractura de la base del cráneo	Lesión directa de la hipófisis, el tallo o el hipotálamo
Lesión secundaria (no directa)	Edema cerebral	
	Hipoxia	
	Elevación de la presión intracraneal	
	Hemorragia	
	Mediadores inflamatorios	

Tabla 4. Tipos de lesiones (Benvenga y cols., 2000)

Tipo de lesión	Porcentaje
Hemorragia del hipotálamo	29%
Hemorragia del lóbulo posterior	26%
Infarto del lóbulo anterior	25%
Infarto del lóbulo posterior	1%
Resección del tallo	3%

En el 7% de los casos, los trastornos neuroendocrinos no se asocian a anomalías en los estudios de neuroima-

gen. El método de referencia para la disfunción neuroendocrina son los análisis séricos para evaluar la función hormonal (Benvenga y cols., 2000).

2.4. Déficit hormonales aislados y combinados

Aunque las alteraciones hormonales precoces no se asocian necesariamente a IHPT prolongado (Klose y cols., 2007), el problema más frecuente después de un TCE es una insuficiencia hormonal de un solo eje. Los estudios han demostrado que se producen déficit hormonales crónicos en el 30-40% de los pacientes después de una LCA

y que el 10-15% de la población presenta más de uno (véase la tabla 9.5) (Kelly y cols., 2000; Lieberman y cols., 2001; Aimaretti y cols., 2004; Bondanelli y cols., 2004). Entre los sujetos con una LCA pueden verse déficit de hormona de crecimiento en el 20% de los afectados; déficit de hormonas gonadales en otro 15%-30%, elevación de prolactina en el 30% e hipotiroidismo en el 10%-30% de esta población. La insuficiencia suprarrenal crónica y la diabetes insípida (DI) son mucho más frecuentes, sobre todo en los pacientes con un TCE grave (Powner y cols., 2006; Bernard y cols., 2006).

Tabla 5. Déficit aislados y múltiples de los ejes hipofisarios

Fase postraumática	1 eje (déficit aislado)	2 o más (déficit múltiples)
Agudo	48%	28%
3 meses	6,5%	6,5%
12 meses	4,3%	6,5%

3. ANATOMÍA DEL SISTEMA NEUROENDOCRINO

Los trastornos neuroendocrinos postraumáticos que afectan a la hipófisis pueden dividirse en disfunción neurohipofisaria y adenohipofisaria, dependiendo de la región anatómica dañada.

3.1. Anatomía de la hipófisis

La hipófisis está formada por dos lóbulos que se desarrollan a partir de 2 bolsas embrionarias diferentes.

- Lóbulo anterior (o adenohipofisis)
- Lóbulo posterior (o neurohipofisis)

La hipófisis está conectada al hipotálamo a través del tallo hipofisario y controla la función homeostática y endocrina.

El **lóbulo anterior** contiene células glandulares que secretan hormonas en la circulación. Es controlado por el hipotálamo mediante el sistema porta vascular. El **lóbulo posterior** contiene los axones y las terminaciones nerviosas de las neuronas que tienen sus cuerpos celulares en el hipotálamo.

El **lóbulo anterior** es responsable de la producción de seis importantes hormonas que se secretan en el sistema circulatorio (Blumenfeld, 2002). Las seis hormonas producidas son:

- Corticotropina (ACTH)
- Hormona de crecimiento o somatotropina (GH)
- Tirotropina (TSH)
- Lutropina (LH)
- Folitropina (FSH)
- Prolactina

Estas hormonas actúan regulando el sistema endocrino en otras regiones del organismo y están controladas por los factores de liberación hipotalámicos.

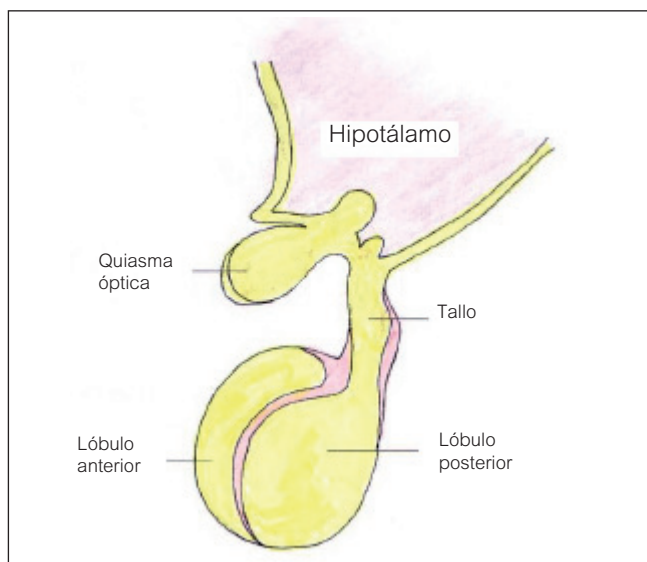


Figura 2. Diagrama del eje hipotalámico-hipofisario

Los factores de liberación hipotalámicos se corresponden con las hormonas liberadas por la adenohipofisis y son:

- Somatoliberina libera hormona de crecimiento
- Somatostatina reduce la liberación de hormona de crecimiento
- Tirooliberina → libera tirotropina
- LHRH/GnRH → libera FSH y LH
- Corticoliberina → libera ACTH
- Factor liberador de prolactina (PRF) y tirooliberina (TRH prolactina)

El **lóbulo posterior** es responsable de la secreción y el almacenamiento de dos hormonas:

- Vasopresina (u hormona antidiurética (ADH)), que favorece la retención de agua en los riñones, lo que permite la concentración de la orina.
- Oxitocina, que permite la subida de la leche a la mama y provoca las contracciones uterinas durante el parto.

3.2. Hormonas que intervienen en el sistema neuroendocrino

Tras una LCA o un TCE, pueden observarse cambios en las hormonas liberadas por la hipófisis (Popovic y cols., 2005). Las hormonas liberadas son:

Tabla 6. Hormonas producidas y liberadas por la hipófisis









Glándulas	Hormonas
Adenohipofisis	<ul style="list-style-type: none"> - ACTH (hormona adrenocorticotropa o corticotropina) - TSH (hormona estimulante del tiroides o tirotropina) - PRL (prolactina u hormona luteotrópica (LTH)) - GH (hormona de crecimiento o somatotropina) - FSH (hormona foliculoestimulante o folitropina) - LH (hormona luteinizante o lutropina)

Glándulas	Hormonas
Neurohipófisis	- Oxitocina - ADH (hormona antidiurética o vasopresina)
Eje hipotalámico-hipofisario	- Gonadotropinas: - LH (hormona luteinizante o lutropina) - FSH (hormona foliculoestimulante o folitropina) - HCG (gonadotropina coriónica humana)

Glándulas	Hormonas
Gónadas (ovarios y testículos)	- Testosterona - Estradiol - Hormona antimülleriana - Progesterona - Inhibina B y activina

En la siguiente tabla (tabla 7) se enumeran las hormonas liberadas por los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis y la respuesta correspondiente del organismo.

Tabla 7. Hormona liberada y respuesta del organismo

Glándulas	Hormonas	Parte del cuerpo afectada	Respuesta corporal
Adenohipófisis	Prolactina	Células productoras de leche en la mama	 Lactancia
	Corticotropina (ACTH)	Glándula suprarrenal	 Adrenalina
	Hormona de crecimiento (GH) (somatotropina)	Células del organismo	 Crecimiento
	Tirotropina (TSH)	Tiroides	 Estimulación del crecimiento y el metabolismo
	Folitropina (FSH)	Testículos	 Producción de andrógenos (hormonas sexuales masculinas) y de espermatozoides, secreción de testosterona
	Lutropina (LH)	Ovarios	 Producción de óvulos, secreción de estrógenos y progesterona
Neurohipófisis	Hormona antidiurética (ADH)	Riñón	 Regulación de las concentraciones de agua
	Oxitocina	Útero	 Contracciones del parto

4. PRUEBAS ANALÍTICAS NEUROENDOCRINAS

4.1. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en una evaluación clínica, análisis y estudios de neuroimagen. Según Sesmilo y cols. (2007), deberían hacerse análisis hormonales basales (véase la tabla 9.8) a todos los pacientes; sin embargo, existe cierta controversia en las publicaciones médicas en cuanto al momento en que han de realizarse (cuánto tiempo después de la lesión), con qué frecuencia y a quién debe analizarse.

Como ya se ha mencionado, la evaluación clínica de la insuficiencia hipofisaria es difícil porque los signos y síntomas suelen ser inespecíficos y a menudo recuerdan a las secuelas neuropsicológicas del TCE. Por tanto, es razonable plantearse una evaluación hormonal basal en los pacientes con TCE más graves o con hemorragia subaracnoidea (HSA). Poco después de la lesión, las hormonas adenohipofisarias más importantes que deben analizarse son la tirotropina, la somatotropina y la corticotropina, ya que ocasionarán con más rapidez síntomas que puedan afectar a la recuperación, si bien un análisis basal de todas las hormonas facilitará el seguimiento clínico.

Tabla 8. Análisis hormonal después de una LCA

Eje hipofisario-gonadal	Varones: se utilizan la LH, la FSH y la testosterona para evaluar el eje hipofisario-gonadal. Mujeres: en las pacientes con ciclos irregulares, deben medirse la LH, la FSH y el estradiol (Sesmilo y cols., 2007).
Eje hipofisario-suprarrenal	Los valores de corte usados para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal son diferentes en la fase aguda después de un TCE y en la fase de rehabilitación. Las evaluaciones del eje hipofisario-suprarrenal se realizan preferiblemente con determinaciones del cortisol plasmático por la mañana temprano. Otra opción es el cortisol libre en la orina de 24 horas (Sesmilo y cols., 2007).
Eje hipofisario-tiroideo	Se ha propuesto que los análisis basales deberían incluir pruebas de función tiroidea (TSH, FT4, FT3), que deberán repetirse cuando proceda (Sesmilo y cols., 2007).

4.2. Cribado de insuficiencia hipofisaria después de una LCA

La insuficiencia hipofisaria es un trastorno frecuente y tratable causado por una LCA. Los criterios para el cribado de los pacientes que han sufrido una LCA o un ictus son: gravedad de la lesión, localización de la lesión (fractura de la base del cráneo, lesión axonal difusa o aumento de la presión intracraneal), GCS (especialmente, puntuación entre 3 y 12), duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y tiempo transcurrido desde la lesión (Schneider y cols., 2007).

Dado que la insuficiencia hipofisaria evoluciona con el tiempo tras la lesión, es importante iniciar el cribado lo antes posible. En la fase aguda, es fundamental el cribado de la insuficiencia suprarrenal, ya que esta enfermedad puede poner la vida en peligro (Bernard y cols., 2006). Durante esta fase de recuperación, una concentración de cortisol inferior a 7,2 µg/dl es indicativa de insuficiencia suprarrenal. Además, hay que valorar si se precisa tratamiento e instaurarlo en presencia de hiponatremia, hipotensión e hipoglucemia cuando los valores de cortisol sean de 7,2 a 18 µg/dl (Schneider y cols., 2007). Puede ser necesaria una evaluación de la función hipofisaria y debe plantearse en los pacientes que permanecen mucho tiempo ingresados en la UCI y presentan elevación de la presión intracraneal, lesión axonal difusa o fracturas de la base del cráneo. Durante la fase aguda de la recuperación no es necesario determinar las hormonas de crecimiento, sexuales ni tiroideas, pues no hay indicios de que

los suplementos de estas hormonas resulten beneficiosos durante este periodo (Schneider y cols., 2007; Ghigo y cols., 2005); no obstante, después de la fase de recuperación, a los 3 y 6 meses, deberá realizarse una evaluación clínica para descartar una insuficiencia hipofisaria (Powner y Boccalandro, 2008; Powner y cols., 2006; Schneider y cols., 2006). Esto es especialmente importante si se observa cualquiera de estos signos: caída del vello secundario, disfunción sexual, cambios de peso, polidipsia o amenorrea.

En caso de un TCE leve, se ha propuesto que únicamente debe analizarse a los pacientes que pasan más de 24 horas en el hospital, que tienen una TC anormal o que presentan inicialmente síntomas indicativos de insuficiencia hipofisaria postraumática.

Los análisis hormonales de cribado deben incluir cortisol sérico (muestra obtenida a las 9 de la mañana), FT3, FT4, TSH, FSH, LH, testosterona en los varones y E2 en las mujeres, prolactina e IGF-I. En los pacientes con poliuria o sospecha de diabetes insípida, también se evaluarán la densidad de la orina, el sodio y la osmolalidad plasmática. Las concentraciones bajas de IGF-I predicen claramente un déficit de hormona de crecimiento grave (en ausencia de desnutrición). Pueden encontrarse valores normales de IGF-I en pacientes con déficit de hormona de crecimiento, por lo que deben hacerse pruebas de provocación cuando se identifique otro déficit hipofisario. Las pruebas de provocación se recomiendan si los valores de IGF-I son inferiores al percentil 25.º de los límites normales para la edad (Ghigo y cols., 2005).

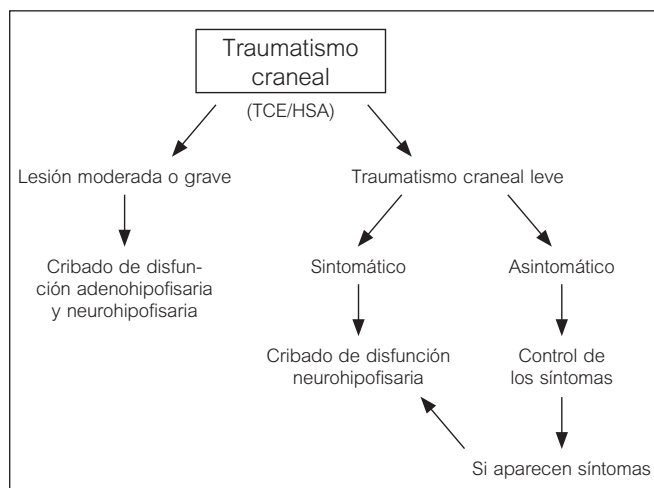


Figura 4. Cribado de insuficiencia hipofisaria basado en la gravedad del traumatismo craneal (Estes y Urban, 2005; Sirois, 2009)

4.3. Estudios de neuroimagen

En una revisión reciente de la literatura médica, Makulski y cols. (2008) concluyeron que la resonancia magnética (RM) es la técnica de elección para la obtención de imágenes de la hipófisis, ya que distingue fácilmente entre los lóbulos anterior y posterior. La RM permite visualizar anomalías estructurales y obtener imágenes indirectas de la irrigación sanguínea. Los datos patológicos más frecuentes consisten en hemorragia del hipotálamo y del lóbulo posterior e infarto del lóbulo anterior de la hipófisis (Makulski y cols., 2008; Maiya y cols., 2008). Aunque generalmente se considera la mejor técnica de imagen, la RM no es capaz de mostrar alteraciones patológicas en algunos pacientes con insuficiencia hipofisaria postraumática (Makulski y cols., 2008).

Pese a que los estudios de neuroimagen (RM o TC) pueden ser muy útiles para localizar lesiones en diversas zonas del cerebro, no las muestran todas. Benvenga y cols. (2000) han constatado que entre el 6 y el 7% de los pacientes con insuficiencia hipofisaria postraumática no presenta alteraciones en la RM, por lo que es necesario efectuar más pruebas. Con respecto al tipo de prueba, los análisis de sangre siguen siendo la referencia. Benvenga y cols. (2000) proponen la detección de insuficiencia hipofisaria en los varones menores de 40 años que hayan sufrido la lesión en un accidente de tráfico y que se encuentren en el primer año tras la lesión.

4.4. Pruebas de provocación

Evaluación de hormona de crecimiento

Se ha observado que aproximadamente el 20% de los pacientes con TCE o HSA tienen riesgo de sufrir un déficit grave de hormona de crecimiento; por consiguiente, se han recomendado pruebas de provocación para descartarlo (véase la tabla 9.9). Debido al coste de esta prueba, se recomienda llevarla a cabo cuando se hayan realizado otras pruebas hormonales, como IGF-1, y solo para descartar otros déficit hormonales transitorios (Sesnilo y cols., 2007).

Factor de crecimiento insulinoide (IGF) de tipo 1

Se ha señalado que existe cierta relación entre el IGF-1 y el déficit de hormona de crecimiento; ahora bien, en un estudio realizado por Bondanelli y cols. (2007) no se identificó dicha relación y solo el 30% de los pacientes con DHC tenía concentraciones bajas de IGF-1. Este resultado está respaldado por estudios anteriores (Popovic y cols., 2005; Bondanelli y cols., 2005), lo que indica que el IGF-1 bajo no siempre predice el estado de GH en los pacientes que han sufrido una LCA.

Estudios de la función hipofisaria (cortisol sérico, ACTH)

El diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal requiere pruebas de provocación además de la determinación de las concentraciones séricas basales de cortisol a primera hora de la mañana. Los valores basales normales de cortisol sérico matutino oscilan entre 150 nmol/l y 800 nmol/l (5,3-28,6 µg/dl). Una concentración <100 nmol/l (<3,6 µg/dl) indica una insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, mientras que si el valor es >500 nmol/l (>18 µg/dl), puede descartarse la insuficiencia corticosuprarrenal. Cuando los valores de cortisol sérico basal son dudosos, se precisa una prueba de provocación (Auernhammer y Vlotides, 2007).

Prueba de estimulación rápida con ACTH

En sujetos sanos, se ha comprobado que el cortisol sérico estimulado se encuentra entre 550 nmol/l y 1110 nmol/l (19,6-39,6 µg/dl), por lo que una respuesta normal se corresponde con valores >550 nmol/l. La insuficiencia corticosuprarrenal se confirma con un cortisol sérico <500 nmol/l (18 µg/dl). Las pruebas de ACTH habituales deben realizarse como muy pronto 4 semanas después de la intervención hipofisaria (Auernhammer y Vlotides, 2007).

Prueba de hipoglucemia inducida por la insulina

En una prueba de hipoglucemia inducida por la insulina, las concentraciones séricas de cortisol en personas sanas son de 555 nmol/l a 1.015 nmol/l (19,8-36,2 µg/dl) (Auernhammer y Vlotides, 2007). Se diagnostica insuficiencia corticosuprarrenal cuando existe una disminución del cortisol sérico por debajo de 500 nmol/l. Aunque esta prueba ha demostrado ser el método de referencia, se recomienda precaución cuando se utilice, especialmente en los pacientes con trastornos cardíacos y epilépticos, en los que se ha comprobado que está contraindicada.

Metirapona

Se ha confirmado que la metirapona bloquea el último paso de la vía bioquímica de transformación del colesterol en cortisol, provocando una reducción del cortisol sérico, un aumento de la secreción de ACTH y un incremento de los precursores del cortisol, como el 11-desoxicortisol. La concentración sérica máxima de 11-desoxicortisol en las personas sanas varía entre 195 nmol/l y 760 nmol/l. Durante la prueba, este valor debe ser >200 nmol para descartar una insuficiencia suprarrenal. Otra variante es la

“prueba de metirapona en dosis múltiples” y requiere otros valores de corte de la concentración sérica de 11-desoxicortisol para el diagnóstico. Para realizar esta prueba de varias fases hay que hospitalizar a los pacientes. La metirapona puede provocar molestias digestivas y causar insuficiencia suprarrenal (Auernhammer y Vlotides, 2007). En la actualidad, solo se plantea el uso de esta prueba cuando los demás métodos no son concluyentes.

Prueba con corticoliberina (CRH)

Las respuestas a esta prueba varían mucho de unos pacientes a otros. El cortisol sérico puede disminuir hasta $<350-420$ nmol/l ($<12,5-15$ µg/dl), lo que evidencia una insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, o puede aumentar hasta $>515-615$ nmol/l ($18,5-22,0$ µg/dl), lo que descarta dicho trastorno (Auernhammer y Vlotides, 2007).

Tabla 9. Pruebas de función hipofisaria (Auernhammer y Vlotides, 2007)

Pruebas	Métodos
Evaluación de hormona de crecimiento	- IGF-1 bajo - Evaluación de los antecedentes familiares: investigar problemas relacionados con la edad y problemas de peso (obesidad) del paciente y de sus familiares - Otros déficit hipofisarios con IGF normal
Prueba de hipoglucemia inducida por la insulina	Se administra una cantidad de insulina (0,1-0,15 UI/kg) por vía intravenosa suficiente para causar una hipoglucemia adecuada (<40 mg/dl) ($<2,2$ nmol/l). Se obtienen muestras de sangre para medir el cortisol sérico a los -15, 0, 30, 45, 60 y 90 minutos.
“Prueba nocturna con metirapona”	Se administran 30 mg/kg por vía oral en la medianoche con un tentempié para reducir las molestias digestivas. Se obtienen muestras de sangre para la determinación de 11-desoxicortisol, ACTH y cortisol en suero a las 8 horas.
Prueba con corticoliberina (CRH)	Se administran 100 µg de CRH humana recombinante por vía intravenosa. Se obtienen muestras de sangre para la determinación de cortisol sérico a los -15, 0, 30, 45 y 60 minutos.
Prueba de estimulación rápida con ACTH	Se administran 250 µg de ACTH humana recombinante por vía intravenosa y se determina el cortisol sérico. Las respuestas se evalúan a los 0, 30 y 60 minutos.

5. TRASTORNOS FISIOLÓGICOS

Como ya se ha mencionado, lesiones cerebrales adquiridas o traumáticas pueden ocasionar importantes anomalías hormonales que, a su vez, influyen negativamente en

la función fisiológica. Las consecuencias son generalmente el resultado de una disfunción de los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis. Las consecuencias de la disfunción hipofisaria se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Liberación de hormonas y efectos de la insuficiencia (Makulski y cols., 2008) p. 326

Hipófisis				
Adenohipófisis				
Somatotropina	Prolactina	Gonadotropinas	Tirotropina	Corticotropina
~50% de células, hormona de crecimiento (GH)	~10%-25% de células, prolactina (PRL)	~10%-15% de células, lutropina (LH) y folitropina (FSH)	~3%-5% de células, tirotropina (TSH)	~15%-20% de células, adrenocorticotropina (ACTH)

Objetivos				
Aparato locomotor	Glándula mamaria	Gónadas y ovarios	Glándula tiroidea	Glándulas suprarrenales
Síntomas de insuficiencia				
- grasa abdominal, LDL - masa muscular, energía, HDL	- lactancia, secreción de estrógenos y progesterona	- arrugas faciales - libido, fertilidad, vello púbico y vello axilar	- sequedad cutánea, peso, depresión, cansancio y déficit cognitivos - tolerancia al frío y frecuencia cardíaca	- depresión, ansiedad, cansancio, apatía, náuseas, vómitos y, en situaciones de estrés, hiponatremia, hipoglucemia - peso, fuerza y color de la piel

Neurohipófisis	
Oxitocina	Vasopresina
Objetivos	
Glándula mamaria y útero	Riñón y arteriolas
Síntomas de insuficiencia	
- lactancia y contracciones uterinas	- presión arterial y retención de líquidos

5.1. Disfunción neurohipofisaria

5.1.1. Déficit de hormona antidiurética (ADH)

Los primeros estudios sobre los efectos de una LCA en la neurohipófisis han demostrado una alteración del equilibrio del sodio y los líquidos (Doczi y cols., 1982). Makulski y cols. (2008) han descrito que las consecuencias médicas más frecuentes de un TCE agudo son los trastornos del equilibrio de sales y agua, que originan una secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia y diabetes insípida (DI). Las alteraciones de la hormona antidiurética representan uno de los trastornos endocrinos más frecuentes que se observan en los pacientes tras un TCE (Powner y cols., 2006).

5.1.2. Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)

El SIADH se diagnostica cuando las concentraciones séricas de sodio descienden por debajo de 135 mEq/l (hipo-

natremia) (Goh, 2004) y el paciente presenta además una elevación inadecuada de la osmolalidad de la orina (Blumenfeld, 2002). Dado que la insuficiencia suprarrenal puede poner la vida en peligro, deberá descartarse cuando se sospeche en la fase aguda (Sesnilo y cols., 2007). Se acepta en general que es preciso evaluar las funciones suprarrenal, tiroidea y gonadal sistemáticamente 3-6 meses después de la lesión. Únicamente deberá repetirse la evaluación a los 12 meses en los pacientes que presentaran resultados anómalos a los 3-6 meses. No debe realizarse una evaluación en busca de déficit de hormona de crecimiento hasta que se hayan controlado otros déficit hormonales (Sesnilo y cols. 2007). Se ha señalado que el uso de fármacos como carbamazepina, ISRS, diuréticos, análogos de la vasopresina y clorpromazina pueden provocar SIADH (Agha y cols., 2005; Goh, 2004; Haugen, 2009).

Estudios específicos

Tabla 11. Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) después de un TCE

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Doczi y cols. (1982) Hungria Revisión de historias clínicas	N=84 Se revisaron 1808 historias clínicas. Solo se incluyeron pacientes con signos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Los pacientes recibieron 400 a 500 ml de glucosa al 5% en solución salina al 0,45% cada 8 horas. El SIADH se diagnosticó cuando se observaron los siguientes síntomas: sodio sérico inferior a 134 mmol/l, osmolalidad sérica inferior a 280 mOsm/kg, sodio en la orina (24 h) superior a 30 mmol/l y osmolalidad de la orina mayor que la osmolalidad sérica.	De los 84 pacientes que presentaron SIADH durante la primera semana tras la lesión, el 8,2% había sufrido un TCE moderado o grave. Cuarenta y un pacientes desarrollaron síntomas de SIADH, pero estos desaparecieron por sí solos en unos días y no se precisó restricción de líquidos drástica. Los otros 43 pacientes desarrollaron SIADH grave y precisaron restricción de líquidos.
Born y cols. (1985) Bélgica Serie de casos	N=109 Se incluyó en el estudio a pacientes con TCE grave y, de ellos, 36 (33%) presentaron hiponatremia según la definición de SIADH del laboratorio. Se administró por vía intravenosa glucosa al 5% en solución salina al 0,45% a una velocidad de 50 ml/h durante los 3 días posteriores a la lesión.	En seis de los 36 pacientes el SIADH se diagnosticó 3 o 4 días después de la lesión, mientras que en los otros 30 el diagnóstico se hizo de 7 a 19 días después de la lesión. En los pacientes diagnosticados varios días después de la lesión, los valores séricos de sodio indicaron síndromes moderados o graves.

Discusión

En una revisión de 1808 pacientes con LCA realizada por Doczi y cols. (1982), los autores comunicaron que 84 desarrollaron SIADH y que la mayoría de ellos había sufrido

un traumatismo craneal moderado (n=60) o grave (n=19). De los 84 pacientes, 43 desarrollaron SIADH grave. Se diagnosticó a los pacientes elevación de la presión intracranial derivada de una sospecha de edema cerebral, y

todos precisaron una restricción estricta de líquidos. En este grupo de pacientes, las concentraciones séricas de sodio estaban por debajo de 125 mmol/l y la osmolalidad era inferior a 270 mOsm/kg. El deterioro de la lesión inicial y la aparición de complicaciones pueden retrasar el diagnóstico de SIADH.

En otro estudio, realizado por Born y cols. (1985), de los 36 pacientes que fueron diagnosticados de LCA grave, todos presentaron signos de SIADH. Seis se diagnosticaron en los 4 días siguientes a la lesión (síndrome precoz), mientras que en los demás casos, el SIADH se hizo evidente 7 o más días (síndrome tardío) después de la lesión. Los autores también observaron que el 33% de los pacientes que se sometieron a una intervención quirúrgica mostraban signos de SIADH. Los autores sugirieron limitar el consumo de líquidos (250 a 500 ml en 24 horas) para aliviar los síntomas.

Conclusión

Los resultados de dos estudios revelaron que los pacientes que sufren una LCA grave tienen más probabilidades de presentar síntomas de SIADH. En ambos estu-

dios los autores propusieron la limitación del consumo de líquidos para facilitar la resolución de los síntomas.

Los pacientes con LCA graves tienen más probabilidades de sufrir SIADH

La reducción de la ingesta de líquidos ha demostrado ser eficaz para tratar el SIADH después de una LCA.

5.1.3. Hiponatremia

La hiponatremia, definida como una concentración sérica de sodio inferior a 136 mmol/l (Gross, 2008), puede deberse a un SIADH o la pérdida de sal cerebral. Se ha comprobado que la prevalencia de hiponatremia grave en la población con LCA oscila entre el 2,3% y el 36,6% (Chang y cols., 2008). Los síntomas de la hiponatremia comprenden letargo, coma y convulsiones. Las recomendaciones relativas al tratamiento de la hiponatremia resultante de un SIADH consisten en limitar el consumo diario de líquidos. La tasa de mortalidad de los pacientes diagnosticados de hiponatremia es un 60% mayor que en los pacientes sin este trastorno.

Estudios específicos

Tabla 12. Hiponatremia después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Zhang y cols. (2008) China Casos y controles	N=68 Los sujetos seleccionados para participar presentaban un TCE leve, moderado o grave. Este grupo se comparó con un grupo de pacientes que no habían sufrido un TCE (n=24). En los pacientes con diagnóstico de hiponatremia, se realizó un análisis de tiro liberina (TRH). Se efectuaron diversos análisis de sangre.	En comparación con el grupo de control, se observó lo siguiente: 1) La presión osmótica de la sangre fue significativamente menor ($p<0,05$) en el grupo con LCA 2) La presión osmótica de la orina fue mayor en el grupo con LCA 3) Las concentraciones de Na^+ también fue menores en los pacientes del grupo con LCA que en los controles. 4) La incidencia de hiponatremia fue significativamente mayor en el grupo con LCA grave ($\text{GCS} \leq 8$) ($p<0,001$). 5) Las concentraciones sanguíneas de Na^+ eran <135 mmol/l en los pacientes con LCA grave, es decir, significativamente menores que los valores encontrados en el grupo con LCA leve o moderada ($p<0,05$). 6) Los valores de péptido natriurético auricular (ANP) y péptido natriurético cerebral (BNP) fueron significativamente diferentes entre el grupo de control y el grupo con LCA; en cambio, no se apreciaron diferencias significativas entre los tres grupos con LCA.
Moro y cols. (2007) Japón Revisión de historias clínicas	N=298 Se llevó a cabo una revisión de historias clínicas entre enero de 2003 y diciembre de 2004. La hiponatremia se definió como unas concentraciones séricas de sodio inferiores a 136 mEq/l.	Este estudio reveló que el 16,8% de los 298 pacientes presentaban signos de hiponatremia. Se observó que el periodo de administración fue significativamente más prolongado (de $p<0,001$) y los resultados peores ($p=0,02$) en los pacientes diagnosticados de hiponatremia que en los demás. Treinta y siete de los 50 pacientes con hiponatremia respondieron a los suplementos de sodio; sin embargo, 7 de ellos necesitaron más suplementos de sodio cuando mostraron signos de recidiva de la hiponatremia. En los 13 pacientes restantes, se administró hidrocortisona dado que los suplementos de sodio fueron ineficaces. La concentración sérica de sodio se normalizó tras un par de días de tratamiento con hidrocortisona. El tratamiento con hidrocortisona permitió mejorar la excreción de sodio ($p=0,002$) y el volumen de orina ($p=0,005$) en la mayoría de los pacientes.

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Zafonte y Mann (1997) EE.UU. Casos clínicos	N=1 En este estudio participó una mujer de 45 años que había sufrido una lesión cerebral.	Se comprobó que presentaba un nivel sérico de sodio de 121 mEq/dl; la osmolaridad sérica era normal y el sodio urinario estaba elevado. Se limitó el consumo de líquidos a 800 ml al día. Para contrarrestar el vasospasmo diagnosticado poco después, se trató a la paciente con hidratación energética. A continuación, se observó hiponatremia, ya que la concentración de sodio descendió de nuevo a 121 mEq/dl. Se confirmó una pérdida de sal cerebral y se trató a la paciente con solución salina por vía intravenosa y por vía oral. La situación comenzó a estabilizarse en unos días.
Chang y cols. (2008) China Casos clínicos	N=1 Un varón de 48 años sufrió un descenso rápido de las concentraciones séricas de sodio.	Se le trató con solución salina hipertónica (NaCl al 3%) y restricción de líquidos. Las concentraciones de sodio mejoraron gradualmente.

Discusión

Zhang y cols. (2008) estudiaron el desarrollo de hiponatremia en un grupo de pacientes con LCA (n=68; puntuaciones GCS, 3-15) y un grupo de pacientes sin LCA (n=24). Se comprobó que la presión osmótica de la sangre solo era significativamente diferente en los sujetos con una LCA leve o moderada en comparación con los sujetos con un TCE grave. Los resultados de las pruebas revelaron una diferencia significativa ($p < 0,01$) de la presión osmótica de la orina entre el grupo con LCA y el grupo sin LCA. No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos con LCA. La concentración sanguínea de sodio era significativamente diferente entre el grupo con LCA y el grupo sin LCA, observándose valores más bajos de sodio (Na^+) en el grupo con LCA ($p < 0,02$). Dentro del grupo con LCA, se diagnosticó hiponatremia a la mayoría de los pacientes (n=25) que habían sufrido un TCE grave y se comprobó que tenían valores de Na^+ significativamente menores que los pacientes de los grupos con LCA leve o moderada ($p < 0,05$) (Zhang y cols., 2008).

Moro y cols. (2007) realizaron una revisión de las historias de 298 pacientes y observaron que 50 presentaron signos de hiponatremia. Los pacientes diagnosticados de hiponatremia mostraron una peor evolución y hospitalizaciones más prolongadas; en la mayoría de los casos, el diagnóstico se hizo en los 3 primeros días tras la lesión. El tratamiento consistió en suplementos de sodio, que fueron eficaces en 37 casos. Los otros 13 pacientes recibieron suplementos de sodio y tratamiento de retención de sodio con hidrocortisona. La administración de hidrocortisona permitió que las concentraciones séricas de sodio se normalizaran en 3 días, ya que la excreción de sodio disminuyó, al igual que el volumen de orina.

Zafonte y Mann (1997) y Chang y cols. (2008) publicaron sendos estudios de casos que presentaron hiponatremia. Zafonte y Mann (1997) observaron que la concentración de sodio había descendido a 120 mEq/dl y que la paciente había adelgazado y estaba clínicamente deshidratada. La paciente recibió tratamiento por vía intravenosa con solución salina fisiológica y suplementos orales de sal. Se apreció una mejoría en las concentraciones séricas de sodio al cabo de unos días.

Chang y cols. (2008), en un estudio de casos, informaron de un paciente que experimentó un descenso rápido de las concentraciones séricas de sodio. Este hecho, unido a los resultados de los otros análisis de sangre, indicó la presencia de hiponatremia. El tratamiento de este paciente consistió en la administración de solución salina hipertónica y restricción de líquidos. Con el tiempo y después de 3 episodios más de hiponatremia, las concentraciones de sodio aumentaron y se estabilizaron.

La administración de solución salina o de sal oral parece ser un tratamiento eficaz para la hiponatremia después de una LCA.

5.1.4. Diabetes insípida

Se ha observado que la diabetes insípida (DI) afecta a los pacientes que sufren TCE entre leves y graves y que puede durar entre unos días y un mes después de la lesión (Tsagarakis y cols., 2005). En pocas palabras, la DI causa “la producción de grandes cantidades de orina diluida”. La DI postraumática puede deberse a una inflamación alrededor del hipotálamo o la neurohipófisis, pero a medida que comienza a resolverse la inflamación, también desaparece la DI (Agha y cols., 2005). Las personas con DI pueden tener sed intensa, poliuria y poliipsia (Blumenfeld, 2002).

Estudios específicos

Tabla 13. Diabetes insípida después de un TCE

Autor / Año / País / Diseño del estudio / Puntuación de PEDro y D&B	Métodos	Resultado
Hadjizacharia y cols. (2008) EE.UU. Prospectivo	N=436 Se incluyeron en el siguiente estudio pacientes que habían sufrido una LCA y fueron ingresados en una unidad quirúrgica. De los pacientes con LCA que entraron en el estudio, 44 (10%) tenían lesiones penetrantes y 392 (90%), lesiones derivadas de un traumatismo contuso.	Se diagnosticó diabetes insípida al 15% de los pacientes (67). El tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el diagnóstico fue de aproximadamente 1,7 días. Los pacientes con diagnóstico de DI presentaron una incidencia significativamente mayor de complicaciones médicas que el resto ($P<0,016$).
Agha y cols. (2005) Irlanda Prospectivo	N=50 Se evaluó a los pacientes durante la fase aguda de la recuperación, 6 y 12 meses después de la lesión. Treinta y dos pacientes sufrieron un TCE grave, mientras el diagnóstico de los otros 18 fue de TCE leve o moderado. Se diagnosticó DI a los pacientes con TCE que presentaron un valor de sodio plasmático superior a 145 mM en presencia de orina demasiado diluida y poliuria $>3,51$ l/24 h.	Durante la fase aguda de la recuperación, se diagnosticó DI a 13 pacientes, en todos los casos, en los primeros 11 días tras la lesión. El tratamiento de la DI consistió en la administración de desmopresina por vía subcutánea o por vía oral. En la evaluación realizada al cabo de 6 meses, 9 pacientes se habían recuperado. Los otros 4 continuaban con la desmopresina; el seguimiento a los 12 meses reveló que 3 pacientes seguían tomando desmopresina ya que aún tenían signos de DI.
Hatton y cols. (1997) EE.UU. ECA PEDro=5 D&B=17	N=25 Inicialmente se seleccionaron 33 pacientes (18 a 59 años) para participar, pero 8 fallecieron. Se aleatorizó a los pacientes al grupo de tratamiento o al grupo de control. Los dos grupos recibieron apoyo nutricional y cuidados intensivos neuroquirúrgicos; no obstante, los del grupo de tratamiento recibieron además factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 durante 14 días. Se controlaron los parámetros siguientes: gasto energético (MEE), nitrógeno, peso, concentraciones séricas de IGF-1 y glucosa. La Escala de coma de Glasgow (GCS) se evaluó a diario durante el estudio y se determinaron las puntuaciones de la Escala de resultados de Glasgow (GOS) los días 15 y 28, y 6 meses después de la lesión.	Se comprobó que los pacientes del grupo de control presentaron un MEE significativamente menor ($p<0,01$) y una ingesta calórica mayor ($p<0,02$) en comparación con el grupo de tratamiento. En el grupo de tratamiento, la ingesta calórica media fue de 36 kcal/kg/día en comparación con la del grupo de control (40 kcal/kg/día). Durante el período de 14 días después de la intervención, la ingesta de nitrógeno del grupo de tratamiento disminuyó de forma significativa en comparación con el grupo de control ($p<0,0002$). En cuanto al aumento y a la pérdida de peso, los pacientes del grupo de control adelgazaron aproximadamente 1,4 kg, mientras que los del grupo de tratamiento engordaron alrededor de 0,9 kg. Las concentraciones de glucosa también fueron mayores en el grupo de control. La concentración sérica de IGF-I, que era baja en todos los pacientes, se incrementó en todos los del grupo de tratamiento, pero solo 6 pacientes de control mostraron concentraciones séricas de IGF-I más altas al final del estudio. Los pacientes del grupo de tratamiento lograron un aumento de los niveles de IGF-I en unos 4 días frente a 11 días en el grupo de control.

PEDro = puntuación de la escala de valoración de la Physiotherapy Evidence Database (Moseley y cols., 2002).

D&B = puntuación obtenida en la escala de evaluación de la calidad de Downs y Black (1998).

Discusión

En un ECA, Hatton y cols. (1997) asignaron aleatoriamente a los pacientes con una CGS de 5-7 al grupo de placebo o al grupo de tratamiento con factor de crecimiento insulinoide de tipo I (IGF-I), que se administró en forma de 5 mg de rhIGF-I/1 ml de citrato/NaCl (pH 6), mediante una infusión intravenosa continua en las primeras 72 horas y luego durante 14 días. Tanto el grupo de control como el grupo de tratamiento recibieron apoyo nutricional. En total 5 pacientes fallecieron durante el estudio: 2 estaban en el grupo de tratamiento y el 3, en el grupo de control. Los resultados del estudio demuestran que los pacientes del grupo de tratamiento engordaron, aun cuando tenían una ingesta calórica inferior y un mayor gasto energético. El grupo de control adelgazó y se observó que tenía mayores pérdidas de nitrógeno y una glucemia más alta. El aporte de nitrógeno durante la semana 2 fue significativamente menor en el grupo de tratamiento ($p=0,002$) que en el grupo de control. La pérdida de nitrógeno fue mayor en el grupo de control durante el estudio de dos semanas, en comparación con el grupo de tratamiento. La glucemia también fue mayor en el grupo de control que en el grupo de tratamiento durante el período del estudio. La puntuación de la Escala de resultados de Glasgow (GOS) mejoró, de mal a bien, en 8 de los 11 pacientes del grupo de tratamiento. En el grupo de control, la GOS mejoró en solo 3 pacientes.

Hadjizacharia y cols. (2008), en un estudio de 436 pacientes con traumatismo craneal, observaron que el 15,4% ($n=67$) desarrollaron diabetes insípida. En la mayoría de los casos, la diabetes insípida apareció en los primeros días de ingreso en la unidad de agudos (media = 1,2 días) y el tratamiento comenzó, por término medio, 1,6 días después del diagnóstico. Se constató una incidencia significativamente mayor de complicaciones en el grupo de DI que en el otro grupo ($p=0,016$). Los pacientes con un mayor riesgo de presentar DI fueron aquellos con una GCS ≤ 8 . Se observó también que los pacientes del grupo de DI tenían una mayor tasa de mortalidad.

Agha y cols. (2005) comprobaron que 13 de 50 pacientes con LCA presentaron DI en los primeros 11 días después de la lesión. También se apreció que estos pacientes tenían una puntuación GCS más baja que los que no manifestaron DI. La diabetes insípida se trató con desmopresina, por vía subcutánea al principio y posteriormente por vía oral. Seis meses después de la lesión, solo 4 de los 13 pacientes tenían DI persistente. Al cabo de 12 meses, 3 pacientes seguían en tratamiento para la DI. En lo referente a los resultados de los pacientes, utilizando la GOS, 5 de los 13 pacientes con DI tenían una puntuación de entre 1 y 3 en la Escala de resultados de Glasgow.

Conclusión

Los resultados de los estudios demuestran que la DI se asocia a puntuaciones más bajas en la GCS y la GOS y a una mayor mortalidad.

Hay datos científicos de nivel 2 que indican que el IGF-I administrado después de una LCA puede mejorar los resultados clínicos en los pacientes con DI.

Se ha observado que el factor de crecimiento insulinoide de tipo I (IGF-I) administrado tras la lesión mejora los resultados en los pacientes con LCA; sin embargo, hay pocas investigaciones disponibles.

5.2. Disfunción de la adenohipófisis

Las investigaciones iniciales indicaron que era probable que no se notificara el daño causante de disfunción adenohipofisaria (DA) después de una LCA (Yuan y Wade, 1991); sin embargo, actualmente la DA se reconoce cada vez más (Sandel y cols., 2007). La DA puede afectar a la producción de hormona de crecimiento (GH), de hormonas tiroideas, glucocorticoides y sexuales (testosterona en los varones/estrógenos en las mujeres) y de prolactina (Sandel y cols., 2007). El cuadro clínico de la DA varía considerablemente en función de los ejes neuroendocrinos afectados, así como de la gravedad y la rapidez de la lesión del eje; puede observarse desde una enfermedad subclínica hasta un colapso muscular o cardiovascular acusado (Sandel y cols., 2007).

Bondanelli y cols. (2007) observaron que el 26% de los pacientes con TCE de su estudio sufrieron insuficiencia hipofisaria. En todos los casos, habían transcurrido aproximadamente entre 6 meses y un año después de la lesión. Estos resultados fueron superiores a los obtenidos en estudios anteriores, en los que se detectó insuficiencia adenohipofisaria en aproximadamente un tercio de los pacientes 5 años después de la lesión (Aimaretti y cols., 2005; Agha y Thompson, 2006). Los resultados también revelaron que los ejes LH-FSH y GH estuvieron directamente relacionados con la elevada frecuencia de déficit aislados (Bondanelli y cols., 2007). Además, se observó insuficiencia hipofisaria completa en solo el 1,4% de los 72 participantes en el estudio. Los autores del estudio también revelaron que la disfunción hipofisaria no parecía estar relacionada con la GCS, lo que se había observado en varios estudios anteriores.

En una revisión sistemática, Urban y cols. (2005) concluyeron que, con independencia de la gravedad de la lesión, los déficit de APH (incluido el déficit de GH) en los pacientes que habían sufrido un TCE eran más frecuentes de lo que se pensaba en un principio. Las dificultades del diagnóstico se deben a que estas alteraciones hormonales pueden causar síntomas físicos y psicológicos que imitan a los síntomas asociados generalmente a otras enfermedades causadas por un traumatismo craneoencefálico. Urban y cols. (2005) señalaron que las consecuencias de estas anomalías hormonales pueden ser significativas; por ejemplo, la insuficiencia hipofisaria aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica e incluso acorta la esperanza de vida.

Los estudios citados a continuación se centraron en la DA en pacientes que habían sufrido una LCA.

Estudios específicos

Tabla 14. Insuficiencia adenohipofisaria después de una LCA

Autor / Año País/	Métodos	Resultado
Schneider y cols. (2006) Alemania	N=78 Todos los pacientes se sometieron a evaluaciones hormonales y clínicas 3,5 meses después de la lesión y nuevamente 13 meses tras lesión. Se realizó una TAC y se hicieron determinaciones hormonales. Se registraron la GCS, las puntuaciones de la escala de Rankin modificada y el IMC en todos los pacientes.	Primera evaluación (3 meses después de la lesión): <ul style="list-style-type: none"> - 44 de los 78 pacientes mostraban signos de alteración de al menos un eje hipofisario. - 15 tenían hipocortisolismo - En 6 se detectó hipotiroidismo secundario - Se comprobó que los pacientes con trastornos de la secreción de GH eran mayores y tenían un IMC superior y concentraciones de IGF-I más bajas. Segunda evaluación (12 meses después de la lesión): <ul style="list-style-type: none"> - El 36% seguía teniendo trastornos hormonales. - Los pacientes con insuficiencia hipofisaria eran mayores que los que no tenían este diagnóstico. - Las puntuaciones de la escala de Rankin modificada fueron mayores entre los pacientes con hipogonadismo.
Schneider y cols. (2008) Alemania (seguimiento del estudio anterior)	N=78 En este estudio participaron pacientes que habían sufrido un TCE. En todos los casos habían transcurrido 14 semanas tras la lesión y se repitió la evaluación 13 meses después de la lesión. Se realizó una TAC y se hicieron determinaciones hormonales.	Las evaluaciones en ambos puntos temporales indicaron que las grandes lesiones axonales difusas se asociaron a una mayor prevalencia de insuficiencia hipofisaria. La insuficiencia hipofisaria fue más frecuente en los pacientes cuyo TCE produjo diabetes insípida transitoria o cuya lesión se asoció a politraumatismo o hipoxia.
Agha y cols., 2004 Irlanda	N=104 Se incluyeron pacientes de 15 a 65 años de edad con un TCE moderado o grave. En todos los casos se realizaron análisis tiroideos 17 meses después de la lesión.	Se observó déficit de hormonas adenohipofisarias en 29 de los 102 pacientes estudiados. El 10,7% presentaban déficit de GH y el 8,8%, déficit grave de GH. Aquellos con déficit de GH tenían además un mayor índice de masa corporal. Doce pacientes (10 de ellos varones) presentaban déficit de gonadotropinas. Dicha alteración no pareció asociarse al sexo, IMC, GCS, resultados de la TC, edema cerebral ni movimientos de masa; sin embargo, aparentemente sí estuvo relacionada con la edad.
Tranriverdi y cols., 2007 España	N=104 Se incluyeron pacientes con TCE leve (n=49), moderado (n=24) y grave (n=31). Se realizaron análisis hormonal después de la lesión.	No se observaron diferencias significativas en la edad ni en las concentraciones de TSH, cortisol, ACTH, FSH, LH, IGF-I, GH y testosterona libre entre los grupos. Teniendo en cuenta los niveles de prolactina, 19 de los 97 pacientes tenían hiperprolactinemia. La GCS se correlacionó negativamente con las concentraciones de prolactina ($r=-0,26$, $p=0,01$) y positivamente con las de cortisol ($r=0,20$, $p=0,04$), mientras que los niveles de cortisol se correlacionaron positivamente con los de ACTH ($r=0,42$, $p=0,0001$). En los varones, las concentraciones de testosterona se correlacionaron positivamente la GCS ($r=0,25$), $p=0,04$). Las muertes (n=20) estuvieron relacionadas con la edad y la GCS. Se observaron carencias de hormonas hipofisarias: déficit de TSH en el 3,8% de los pacientes, de gonadotropinas en el 40% y de ACTH en 8,8%.

Autor / Año País/	Métodos	Resultado
Tranriverdi y cols., 2006 España	N=52 Todos los pacientes se sometieron a análisis hormonales basales en las primeras 24 horas tras el ingreso en la unidad de agudos y volvieron a evaluarse 12 meses después. Se realizaron varias evaluaciones hormonales.	Los valores de GH disminuyeron entre T1 y T2 (año después de la lesión (T1) y de nuevo en el tercer año tras la lesión (T2)). Un año después de la lesión, se comprobó que los pacientes con déficit de GH eran mayores. Las concentraciones IGF-I también eran menores que las observadas en los pacientes con valores suficientes de GH. El déficit de GH no se detectó inicialmente en 7 de los 13 pacientes en los que se diagnosticó este problema. Se observaron carencias de ACTH en cerca del 19% de los pacientes en total. En el cribado de ACTH inicial, se apreciaron déficit en 5 pacientes, pero al final de un año, esta cifra había aumentado a 10. Cuatro de los 5 pacientes diagnosticados inicialmente se habían recuperado, mientras que había otros 9 con diagnóstico reciente.
Tranriverdi y cols., 2008 España (seguimiento del estudio de 2006)	N=30 Todos los pacientes incluidos en el estudio habían sufrido un TCE en accidentes de tráfico o caídas. La mayoría de los pacientes (n=19) tenían lesiones leves, mientras que las lesiones de los otros 11 pacientes eran moderadas o graves. Todos se sometieron a diversas pruebas hormonales.	Las concentraciones hormonales se midieron un año después de la lesión (T1) y de nuevo en el tercer año tras la lesión (T2), sin que se observaran diferencias significativas. Los niveles de testosterona total y de testosterona libre fueron significativamente diferentes entre T1 y T2. Las concentraciones de testosterona total eran más bajas en los pacientes con TCE grave que aquellos con TCE leve a moderado.
Cernak y cols. (1999) Yugoslavia	N=31 Los sujetos se dividieron en 3 grupos: grupo 1: pacientes con TCE leve (n=8) sin déficit neurológicos significativos; grupo 2: pacientes con TCE grave (n=10) que habían sufrido lesiones graves debido a heridas de bala en la cabeza; grupo 3: 13 pacientes con neurotraumatismo indirecto. A continuación se compararon los pacientes con un grupo de sujetos normales (n=10). Se midieron las concentraciones sanguíneas de testosterona, tiotropina (TSH), triyodotironina total (T3), tiroxina (T4) y cortisol sérico en todos los pacientes.	Las variaciones de las concentraciones hormonales fueron más acusadas en los pacientes que habían sufrido una lesión grave. La TSH aumentó en los pacientes con TCE leve en los 3 días siguientes a la lesión. En los sujetos con lesiones graves, los niveles de TSH se mantuvieron bajos durante los 7 primeros días después de la lesión. Las concentraciones de T3 permanecieron bajas en los pacientes con un TCE grave durante todo el estudio (7 días). Las concentraciones de T4 se mantuvieron sin cambios en todos los grupos con independencia del nivel de lesión. Las concentraciones de cortisol sérico también estaban elevadas en los pacientes con TCE.

Discusión

Según los resultados del estudio de Schneider y cols. (2006; 2008), el 56% de los 78 pacientes con TCE que participaron tenían una alteración como mínimo en un eje hipofisario. En general, no se apreciaron diferencias significativas en la GCS, la escala de Rankin modificada, el IMC ni la edad entre los pacientes con y sin insuficiencia hipofisaria. Los pacientes con trastornos de la secreción de GH eran mayores y tenían un IMC superior, así como concentraciones de IGF-I más bajas. Doce meses después de la lesión, había menos pacientes afectados, pero se habían diagnosticado algunos casos nuevos.

Tanriverdi y cols. (2006; 2008), en un estudio de 53 pacientes con diagnóstico de TCE, midieron las concentraciones hormonales durante la fase aguda de recuperación

y un año después de la recuperación. Durante la fase aguda de recuperación, algunos pacientes tenían al menos un déficit hormonal (hiperprolactinemia (n=6) y síndrome de T3 baja (n=27)). La comparación de las concentraciones hormonales medias entre la fase aguda y el período posterior a la recuperación de 12 meses no reveló ninguna diferencia significativa en las cifras siguientes: T₄, PRL, LH, testosterona libre y ACTH. Las concentraciones de testosterona total, TSH, FSH, FT₃ e IGF-I aumentaron significativamente (p<0,05), mientras que los niveles de GH y cortisol disminuyeron durante el periodo de 12 meses (Tanriverdi y cols., 2006). Los análisis realizados 3 años después de la lesión revelaron que 7 de los 13 pacientes con diagnóstico inicial de déficit de GH estaban recuperados por completo, mientras que había un paciente recién diagnosti-

cado. De los 6 pacientes con diagnóstico de déficit de ACTH, 5 se habían recuperado y había otro paciente recién diagnosticado (Tanriverdi y cols., 2008). Tanriverdi y cols. (2008) comprobaron que el déficit de GH, el más frecuente tras una LCA, mejoró con el tiempo en los pacientes con LCA leve o moderada, mientras que aquellos con LCA graves continuaban con síntomas. En otro estudio realizado por Tanriverdi y cols. (2007), se demostró que las concentraciones hormonales basales (cortisol, prolactina y testosterona total (solo en los varones)) estaban relacionadas con la gravedad de la lesión.

Agha y cols. (2004), en uno de los mayores estudios de pacientes (n=102) con TCE moderado o grave, observaron una elevada prevalencia de insuficiencia hipofisaria no diagnosticada. Se comprobó que más de la cuarta parte de los sujetos del estudio tenía un alto grado de déficit hormonales adenohipofisarios no diagnosticados. Los pacientes con déficit de GH presentaban un índice de masa corporal significativamente mayor ($p=0,003$) y concentraciones de IGF-I más bajas ($p<0,001$) que los pacientes con cantidades suficientes de GH. No se encontró ninguna relación entre la GCS, la edad u otras anomalías de hormonas hipofisarias y los déficit de GH o ACTH ($p>0,05$) (Agha y cols., 2004).

Cernak y cols. (1999) constataron que las variaciones de las concentraciones hormonales resultan afectadas por el nivel de lesión sufrido por el paciente. Se diagnosticaron mayores variaciones hormonales en los pacientes con lesiones graves. En los pacientes con TCE leve, los valores de TSH estuvieron elevados durante los 3 días siguientes a la lesión; sin embargo, en aquellos con lesiones graves, las concentraciones de TSH se mantuvieron bajas durante los 7 primeros días después de la lesión. Los niveles de T3 permanecieron bajos durante todo el estudio en los sujetos con TCE grave; en cambio, las concentraciones de T₄ se mantuvieron sin cambios en todos los grupos con independencia del nivel de lesión.

Estudio específico

Tabla 16. Presentación del déficit de hormona de crecimiento (DHC) después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio	Métodos	Resultado
Lieberman y cols. (2001) EE.UU. Cohorte	N=70 En el siguiente estudio participaron adultos (tanto varones como mujeres) que habían sufrido un TCE. Se realizaron los análisis endocrinos habituales a todos los participantes. Comprendieron TSH, T4 libre (FT4), PRL e IGF-I y una prueba de estimulación rápida con corticotropina (ACTH). En los varones se midió la concentración de testosterona y en las mujeres se obtuvieron los antecedentes menstruales. Siempre que fue posible se registró la GCS.	Solo se disponía de la puntuación GCS de 38 sujetos, de los cuales 32 fueron diagnosticados de TCE grave. Se detectó déficit de GH en 7 de los 48 pacientes (14,6%) que se sometieron a una prueba de estimulación con glucagón. En los 7 diagnosticados de DHC, los niveles de IGF-I también eran inferiores a los observados en los otros 41 pacientes. En 2 de 69 pacientes, las concentraciones de T4 libre y TSH se encontraban muy por debajo del límite inferior de la normalidad. Seis sujetos con TSH normal tenían valores bajos de FT4, mientras que de aquellos con FT4 normal, 7 tenían una TSH baja. En casi la mitad de los sujetos (n=32), la concentración matutina de cortisol basal se encontraba por debajo de lo normal.

Conclusión

Los estudios han demostrado que los pacientes que sufren un TCE moderado o grave corren un mayor riesgo de desarrollar déficit hormonales. Esto puede conllevar una peor evolución después del TCE, pues se ha comprobado que la insuficiencia hipofisaria influye negativamente en la recuperación.

Los pacientes con diagnóstico de LCA moderada a grave deben evaluarse con frecuencia tras la lesión, ya que el hipopituitarismo puede influir negativamente en la recuperación.

5.2.1. Déficit de hormona de crecimiento

Aunque el déficit de hormona de crecimiento (DHC) no es infrecuente después de una LCA, no se diagnostica con tanta rapidez como otros déficit hormonales (Lieberman y cols., 2001). A menudo el DHC pasa desapercibido durante meses o años después de la lesión. Los síntomas del déficit de hormona de crecimiento son cansancio, disminución de la masa muscular, osteoporosis, intolerancia al esfuerzo, dislipidemia y obesidad del tronco, así como algunos déficit cognitivos y una peor calidad de vida (véase la tabla 15) (Schneider y cols. 2007; Sandel y cols. 2006).

Tabla 15. Presentación clínica del déficit de hormona de crecimiento

- Trastornos del sueño
- Pérdida de energía, cansancio, trastornos de la atención/concentración, falta de autoestima, mala calidad de vida, cefaleas, disminución del rendimiento cognitivo, depresión, irritabilidad, insomnio
- Atrofia muscular, disminución de la masa corporal magra, aumento de peso (obesidad visceral), dislipidemia, osteoporosis
- Reducción de VO₂max, aterosclerosis, HTA, cansancio, disminución de la tolerancia al esfuerzo

Discusión

Leiberman y cols. (2001) examinaron la prevalencia de trastornos neuroendocrinos en los pacientes que habían sufrido un TCE y observaron que se había diagnosticado DHC a 7 de los 48 pacientes evaluados. Para diagnosticar el DHC, los autores utilizaron pruebas de estimulación con glucagón y L-dopa, pues la mayoría de los pacientes había sufrido un TCE grave. También se realizaron análisis adicionales (prueba de IGH-I) para confirmar la presencia de DHC en estos 7 pacientes. De los primeros 70 pacientes que participaron, la concentración de cortisol matutino basal era baja en el 46%. En 15 pacientes, los análisis revelaron concentraciones de TSH o FT₄ por debajo de los límites normales. En general, 36 pacientes tenían un solo eje anormal, mientras que en 12 se diagnosticaron dos anomalías. Los 22 pacientes restantes no presentaban anomalías (Lieberman y cols., 2001). Dado que estas anomalías pueden alterar la recuperación, los autores del estudio recomendaron realizar análisis endocrinos sistemáticos a los pacientes con TCE.

Deben realizarse pruebas endocrinas de rutina en los pacientes con TCE durante la recuperación, ya que las alteraciones pueden afectar a la recuperación.

5.2.2. Déficit de gonadotropinas / déficit de LH-FSH

El hipogonadismo suele ser uno de los síntomas iniciales de la insuficiencia hipofisaria en los pacientes que sobreviven a un TCE (Lee y cols., 1994). En los varones es importante controlar las concentraciones de testosterona, ya

que los niveles bajos en ausencia de elevación de lutropina (LH) pueden indicar hipogonadismo. En las mujeres premenopáusicas es esencial vigilar las concentraciones de estradiol, dado que las concentraciones bajas de estradiol en ausencia de elevación de folitropina (FSH) pueden ser un signo de hipogonadismo. En ambos sexos, el hipogonadismo se ha asociado a disfunción sexual, reducción del vigor, alteraciones del estado de ánimo, insomnio, caída de vello facial, púbico y corporal, osteoporosis e infertilidad (véase la tabla 9.17) (Schneider y cols., 2007; Hohl y cols., 2009). Los déficit de testosterona en los varones y los déficit de estradiol en las mujeres también pueden ser un signo de hipogonadismo.

Parece que existen dudas en cuanto al momento en que deben realizarse las pruebas de hipogonadismo tras la lesión. Teniendo en cuenta la incertidumbre existente en torno al momento en que los trastornos neuroendocrinos aparecen y desaparecen después de la lesión, Hohl y cols. (2009) recomiendan evaluar a los pacientes con TCE en busca de hipogonadismo por lo menos un año después de la lesión. Agha y Thompson (2005) proponen realizar estas pruebas entre 3 y 6 meses después de la lesión y hacer un seguimiento a los 12 meses.

Tabla 17. Presentación del déficit de gonadotropinas

- Testosterona y estrógenos/progesterona
- Hipogonadismo: oligomenorrea, amenorrea, infertilidad, disfunción sexual, disminución de la libido
- Atrofia muscular, osteoporosis, caída del vello
- Disminución de la tolerancia al esfuerzo
- Disminución de la memoria y del rendimiento cognitivo

Estudios específicos

Tabla 18. Disfunción gonadotrópica después de una LCA

Autor / Año / País / Diseño del estudio	Métodos	Resultado
Kleindienst y cols. (2009) Alemania Prospectivo	N=71 En este estudio participaron pacientes de ambos sexos de 18 a 87 años de edad. Se obtuvieron varias muestras de sangre y orina de cada participante. Se utilizó la Escala de resultados de Glasgow (GOS) para evaluar a los pacientes en el seguimiento realizado a los 6 meses	Se observó disfunción gonadotrópica en ambos sexos. Se detectó insuficiencia gonadotrópica en 9 de los 71 pacientes en el momento de la hospitalización, en 17 pacientes el tercer día y en 13 pacientes el séptimo día.
Lee y cols., (1994) China Prospectivo	N=21 Se reclutaron pacientes varones para participar en el estudio. Se utilizaron la GCS, la Escala de valoración de la discapacidad (DRS) y la Escala cognitiva y conductual de Rancho Los amigos (RLACBS) para evaluar a todos los participantes. Los sujetos tenían lesiones cerebrales difusas o focales. Se determinaron las concentraciones de testosterona, folitropina (FSH) y lutropina (LH) en todos los participantes.	En los 21 pacientes, los niveles de testosterona se vieron afectados negativamente por el traumatismo craneal. Catorce varones tenían concentraciones séricas de testosterona anormalmente bajas y 7 tenían valores próximos al extremo inferior del intervalo normal. Las puntuaciones GCS y los resultados de la DRS y la RLACBS no se correlacionaron con las concentraciones séricas de FSH, testosterona ni LH.

Discusión

Dos estudios han analizado el desarrollo de hipogonadismo después de una LCA. Kleindienst y cols. (2009)

encontraron disfunción gonadotrópica en ambos sexos. Se observaron déficit en el 13% de los pacientes en el momento de la hospitalización, mientras que se diagnosticó

un déficit a 20 pacientes en la primera semana posterior a la lesión. Los resultados del estudio también indicaron que los que habían sufrido lesiones más graves tenían niveles de testosterona o de lutropina más bajos. En un estudio anterior, Lee y cols. (1994) obtuvieron resultados similares. En su estudio de varones que habían sufrido un TCE, observaron que todos presentaban concentraciones alteradas de testosterona tras la lesión. Catorce de los 21 participantes tenían una concentración sérica de testosterona anormalmente baja, en tanto que los otros 7 mostraban niveles próximos al extremo inferior del intervalo normal.

Los datos disponibles han demostrado que una LCA puede afectar a la función gonadotrópica, pero hay muy pocos datos que recomienden posibles tratamientos tras la lesión.

5.2.3. Hiper e hipoprolactinemia

Se ha demostrado que más de la mitad de los pacientes con LCA presentan hiperprolactinemia al principio de la fase aguda y se cree que el 30% de los pacientes con este diagnóstico tienen síntomas (Bondanelli y cols., 2005). Kilimann y cols. (2007) comprobaron que los varones tenían niveles de prolactina más altos que las mujeres y que había más varones con hiperprolactinemia. Hay que destacar que todos los pacientes con hiperprolactinemia también padecían una infección, tenían hipoglucemia o estaban recibiendo antagonistas de la dopamina, agonistas del GABA, opiáceos o fármacos de acción central que reducen las catecolaminas. Se sabe que todos estos medicamentos aumentan las concentraciones de prolactina.

5.2.4. Déficit de corticotropina (ACTH)

La secreción de ACTH suele fluctuar por la noche y aumenta con el estrés, la actividad física y las enfermedades crónicas. Los síntomas del déficit de ACTH son debilidad, náuseas, fiebre y shock, pérdida de peso, hipotensión, hipoglucemia, hiponatremia, miopatía, anemia, eosinofilia y una producción de energía limitada (Schneider y cols., 2007). Las concentraciones de cortisol determinadas por la mañana son bajas y la respuesta del cortisol a la estimulación con ACTH es escasa (Sandel y cols. 2006).

Tabla 19. Presentación clínica del déficit de ACTH

- Cansancio, debilidad, anorexia, náuseas, vómitos
- Caída del cabello
- Descenso de la presión arterial
- Hipoglucemia, mala calidad de vida
- Ausencia de hiperpigmentación (presente únicamente en caso de déficit de ACTH primario (enfermedad de Addison))
- Puede poner la vida en peligro si es aguda

5.2.5. Déficit de tiotropina

El déficit de tiotropina (TSH) parece ser menos frecuente que otros déficit hormonales después de una LCA (Schneider y cols., 2007). La disminución de la función tiroidea

puede reducir el metabolismo basal, la función cognitiva y la memoria y aumentar los niveles de cansancio (Elovic, 2003). En los niños, los déficit de TSH pueden provocar retraso del crecimiento (Alexopoulou y cols., 2004). Algunos pacientes también manifiestan bradicardia, hipotensión, miopatía, neuropatía, cambios en la piel, el pelo y la voz y mixedema; no obstante, muchos de estos síntomas no son evidentes hasta mucho más tarde en el período de recuperación del paciente (Schneider y cols., 2007). Se ha comprobado que el diagnóstico del déficit de TSH resulta más difícil porque los síntomas suelen estar enmascarados por otro déficit hormonal después de una LCA. El déficit de TSH a menudo se trata con levotiroxina (Yamada y Mori, 2008).

Tabla 20. Presentación clínica del déficit de TSH

- Cansancio, anemia
- Palidez, intolerancia al frío
- Atrofia/calambres musculares
- Aumento de peso, depresión
- Pérdida del tercio exterior de las cejas, vello grueso
- Voz ronca, macroglosia
- Edema periorbitario
- Bradicardia
- Estreñimiento
- Trastornos neuropsiquiátricos (alucinaciones, delirio)

6. TRATAMIENTO

6.1. Cuándo empezar el tratamiento después de una LCA

Hasta ahora no hay datos ni directrices relevantes que indiquen cuándo empezar tratar, cómo tratar o qué medicación administrar. Se ha señalado que hay que empezar de inmediato con las pruebas en las personas a quienes se haya diagnosticado una LCA moderada o grave (Estes y Urban, 2005) y que ya no se encuentren en coma o estado vegetativo. Los pacientes con lesiones axonales difusas (LAD) como consecuencia de un accidente de tráfico pueden tener un riesgo aún mayor, con independencia de la gravedad de la lesión, debido a las fuerzas de rotación que actúan sobre el cerebro (Estes y Urban, 2005). Es razonable repetir las pruebas de cribado como mínimo 6 y 12 meses después de la lesión y, en los pacientes que tengan una lesión grave o diabetes insípida precoz, nuevamente 18 y 24 meses después de la lesión.

Los trastornos que requieren tratamiento inmediato son los déficit de ACTH, ADH y TSH, y la insuficiencia panhipofisaria. Se ha demostrado que el DHC mejora con el tiempo y también puede hacerlo a medida que mejoren los otros déficit; por consiguiente, no es necesario comenzar el tratamiento en el momento del diagnóstico, sobre todo si es un episodio aislado. También se desaconseja el tratamiento del DHC en la fase aguda, pues aparentemente no proporciona efectos beneficiosos (Sirois, 2009). En los pacientes que sufren un TCE leve y se detecta un

déficit de GH en un análisis de sangre habitual, pero no se observan otros síntomas, se recomienda esperar 3 años después del traumatismo para comenzar el tratamiento a fin de comprobar si la situación se normaliza por sí sola. Si es posible, siempre que existan indicios claros de disfunción adenohipofisaria o neurohipofisaria, se recomienda encarecidamente consultar a un endocrinólogo (Estes y Urban, 2005).

6.2. Tratamiento hormonal sustitutivo (THS) inmediato

Debe administrarse tratamiento hormonal sustitutivo inmediato a los pacientes con insuficiencia gonadal aislada o grave confirmada.

6.3. Tratamiento con esteroides gonadales

6.3.1. Reposición de andrógenos en los varones o tratamiento con testosterona

Aunque el déficit de hormona de crecimiento (DHC) no es infrecuente después de una LCA, no se diagnostica con tanta rapidez como otros déficit hormonales (Lieberman y cols., 2001). A menudo el DHC pasa desapercibido durante meses o años después de la lesión. Los síntomas del déficit de hormona de crecimiento son cansancio, disminución de la masa muscular, osteoporosis, intolerancia al esfuerzo, dislipidemia y obesidad del tronco, así como algunos déficit cognitivos y una peor calidad de vida (véase la tabla 9.15) (Schneider y cols. 2007; Sandel y cols. 2006).

El tratamiento del hipogonadismo comprende implantes (implantación de 3 a 6 microesferas de testosterona no modificada (200 mg) por vía subcutánea cada 4 a 6 meses), tratamiento sustitutivo con testosterona oral, inyecciones intramusculares (de ésteres de testosterona), parches transdérmicos, geles transdérmicos y tratamientos de administración bucal (Nieschlag y cols., 2004). Aunque existen varios tratamientos disponibles y hay diversas directrices basadas en datos científicos sobre cuándo y cómo tratar el hipogonadismo, no hay datos en la bibliografía médica sobre la eficacia de estos tratamientos en la población con LCA.

6.3.2. Reposición de estrógenos en las mujeres

El tratamiento hormonal sustitutivo en las mujeres ha demostrado ser eficaz durante los años menopáusicos o perimenopáusicos; sin embargo, no se recomienda el tratamiento a largo plazo, pues la relación entre beneficio y riesgo es negativa (Auernhammer y Vlotides, 2007). El

tratamiento de las mujeres puede incluir la administración de DHEA a diario o de testosterona y, aunque se ha observado cierta eficacia con estos tratamientos, ninguno de ellos ha sido aprobado.

6.4. Tratamiento de reposición de hormona de crecimiento

Se ha recomendado el tratamiento de reposición de hormona de crecimiento para los pacientes en los que se confirma un déficit de hormona de crecimiento (DHC) (Auernhammer y Vlotides, 2007). El objetivo es elevar las concentraciones séricas de IGF-I hasta el intervalo intermedio o alto. Este intervalo variará en función de la edad y el sexo. La hormona de crecimiento se administra generalmente por vía subcutánea. Aunque este tratamiento se ha evaluado con personas que no han sufrido una lesión cerebral, no existen datos en la bibliografía médica sobre su uso en la población con LCA.

6.5. Tratamiento de reposición para el SIADH

6.5.1. Clorhidrato de conivaptán

Los tratamientos para la hiponatremia consisten en restricción de líquidos y administración de solución salina hipertónica. En ambos casos, pueden aplicarse solos o con diuréticos del asa (Arai, Fujimori, Sasamata y Miyata, 2009). El conivaptán es un nuevo medicamento aprobado por la FDA estadounidense para el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica, pero aún no se ha estudiado en la población con LCA.

6.6. Tratamiento de la diabetes insípida

6.6.1. Desmopresina (DDAVP)

Se ha constatado que la diabetes insípida es una de las principales causas de muerte en los pacientes que sufren un TCE grave (Maggiore y cols., 2009). Se ha demostrado que la desmopresina reduce la diuresis y el consumo de líquidos (Alaca y cols., 2002).

6.7. Insuficiencia suprarrenal secundaria

6.7.1. Hidrocortisona

Mora y cols. observaron que la administración de hidrocortisona fue beneficiosa para reducir la excreción de sodio en un pequeño grupo de pacientes con TCE (Mora y cols., 2007). Aunque el riesgo de efectos adversos parece ser bajo cuando se administra hidrocortisona, se requieren nuevas investigaciones.

6.8. Resumen del tratamiento

Tabla 21. Tratamientos endocrinos después de una LCA (Mitchell y Owens, 1996)

Condición	Tratamiento	Posología
Tratamiento hormonal sustitutivo (THS)	Somatotropina	0,06 mg/kg por vía subcutánea o intramuscular (3 v/sem)

Condición	Tratamiento	Posología
Hipogonadismo	Tratamiento con testosterona (varones)	Implantes Tratamiento oral de prueba Tratamiento intramuscular Parches transdérmicos Inyección intramuscular
	Tratamiento con estrógenos (mujeres)	Tratamiento a corto plazo por los riesgos
Déficit de corticotropina (ACTH)	Hidrocortisona	20 mg por la mañana y 10 mg por la tarde. Puede administrarse por vía oral, intramuscular o IV.
	Prednisolona	5 a 7,5 mg al día (por vía oral y 1 v/d).
Déficit de tiotropina	Levotiroxina	1 mg por vía oral antes del desayuno
Déficit de hormona de crecimiento	GH sintética (o GHRH) administrada mediante inyección subcutánea (o mediante jeringa o pluma)	0,06 mg/kg es la dosis máxima recomendada y se administra por vía subcutánea o intramuscular, 3 v/sem
SIADH	Conivaptán	En general, por vía intravenosa. 20 mg/día. A menudo durante períodos cortos.
Diabetes insípida	Desmopresina (DDAVP)	0,1 a 0,4 ml/día por vía intranasal
Insuficiencia suprarrenal secundaria	Hidrocortisona	20 mg por la mañana y 10 mg por la tarde. Puede administrarse por vía oral, intramuscular o IV.

7. CONCLUSIONES

La disfunción neuroendocrina después de una LCA es más frecuente de lo que se pensaba en un principio. La prevalencia varía considerablemente entre los estudios y esto podría reflejar la imprecisión de los métodos de análisis actuales. Los trastornos neuroendocrinos a menudo dan lugar a diversos síntomas como: inestabilidad térmica, trastornos del apetito, disminución de la masa muscular, trastornos del sueño, caída del cabello, disminución de la libido y trastornos de la regulación de líquidos o hipertensión (Sirois, 2009). Con la excepción de la diabetes insípida, los trastornos neuroendocrinos siguen estando poco notificados y poco diagnosticados. Deben realizarse pruebas endocrinas mientras el paciente esté recibiendo asistencia aguda para los déficit de ACTH y ADH, y posteriormente durante los 12 meses siguientes para las otras hormonas. El déficit de TSH no es frecuente en los pacientes con TCE, mientras que los déficit de GH, ACTH y LH/FSH sí lo son. La falta de diagnóstico de estas disfunciones podría influir en el proceso de recuperación del paciente y repercutir en su calidad de vida general.

Conclusiones

1. Los resultados de dos estudios revelaron que los pacientes que sufren una LCA grave tienen más probabilidades de presentar síntomas de SIADH. En ambos estudios los autores propusieron la limitación del consumo de líquidos para facilitar la resolución de los síntomas.

2. Los resultados de los estudios demuestran que la DI se asocia a puntuaciones más bajas en la GCS y la GOS y a una mayor mortalidad.
3. Hay datos científicos de nivel 2 que indican que el IGF-I administrado después de una LCA puede mejorar los resultados clínicos en los pacientes con DI.
4. Los estudios han demostrado que los pacientes que sufren un TCE moderado o grave corren un mayor riesgo de desarrollar déficit hormonales. Esto puede conllevar una peor evolución después de un TCE, pues se ha comprobado que la insuficiencia hipofisaria influye negativamente en la recuperación.

BIBLIOGRAFÍA

- Agha, A., Phillips, J., O'Kelly, P., Tormey, W., & Thompson, C. J. (2005). The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *Am.J.Med*, 118, 1416.
- Agha, A., Rogers, B., Sherlock, M., O'Kelly, P., Tormey, W., Phillips, J. et al. (2004). Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 4929-4936.
- Agha, A., Sherlock, M., Phillips, J., Tormey, W., & Thompson, C. J. (2005). The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur.J Endocrinol.*, 152, 371-377.
- Agha, A. & Thompson, C. J. (2005). High risk of hypogonadism after traumatic brain injury: clinical implications. *Pituitary.*, 8, 245-249.

- Agha, A. & Thompson, C. J. (2006). Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI). *Clin. Endocrinol.(Oxf)*, 64, 481-488.
- Aimaretti, G., Ambrosio, M. R., Di, S. C., Fusco, A., Cannavo, S., Gasperi, M. et al. (2004). Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol.(Oxf)*, 61, 320-326.
- Aimaretti, G., Ambrosio, M. R., Di, S. C., Gasperi, M., Cannavo, S., Scaroni, C. et al. (2005). Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin.Endocrinol. Metab*, 90, 6085-6092.
- Alaca, R., Yilmaz, B., & Gunduz, S. (2002). Anterior hypopituitarism with unusual delayed onset of diabetes insipidus after penetrating head injury. *Am J Phys Med Rehabil*, 81, 788-791.
- Alexopoulou, O., Beguin, C., De Nayer, P., & Maiter, D. (2004). Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *European Journal of Endocrinology*, 150, 1-8.
- Arai, Y., Fujimori, A., Sasamata, M., & Miyata, K. (2009). New topics in vasopressin receptors and approach to novel drugs: research and development of conivaptan hydrochloride (YM087), a drug for the treatment of hyponatremia. *J Pharmacol.Sci*, 109, 53-59.
- Auernhammer, C. J. & Vlotides, G. (2007). Anterior pituitary hormone replacement therapy—a clinical review. *Pituitary.*, 10, 1-15.
- Behan, L. A., Phillips, J., Thompson, C. J., & Agha, A. (2008). Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 753-759.
- Benvenga, S. (2005). Brain injury and hypopituitarism: the historical background. *Pituitary.*, 8, 193-195.
- Benvenga, S., Campenni A., Ruggery R.M., & Trimarchi F (2000). Hypopituitarism Secondary to Head Trauma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 1353-1361.
- Bernard, F., Outtrim, J., Menon, D. K., & Matta, B. F. (2006). Incidence of adrenal insufficiency after severe traumatic brain injury varies according to definition used: clinical implications. *Br.J.Anaesth.*, 96, 72-76.
- Blumenfeld, H. (2002). Pituitary and Hypothalamus. In H.Blumenfeld (Ed.), *Neuroanatomy through Clinical Cases* (1st ed., pp. 737-759). Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc.
- Bondanelli, M., Ambrosio, M. R., Cavazzini, L., Bertocchi, A., Zatelli, M. C., Carli, A. et al. (2007). Anterior pituitary function may predict functional and cognitive outcome in patients with traumatic brain injury undergoing rehabilitation. *J.Neurotrauma*, 24, 1687-1697.
- Bondanelli, M., Ambrosio, M. R., Zatelli, M. C., De, M. L., & gli Uberti, E. C. (2005). Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur.J.Endocrinol.*, 152, 679-691.
- Bondanelli, M., De, M. L., Ambrosio, M. R., Monesi, M., Valle, D., Zatelli, M. C. et al. (2004). Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J.Neurotrauma*, 21, 685-696.
- Born, J. D., Hans, P., Smitz, S., Legros, J. J., & Kay, S. (1985). Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone after severe head injury. *Surg.Neurol.*, 23, 383-387.
- Cernak, I., Savic, V. J., Lazarov, A., Joksimovic, M., & Markovic, S. (1999). Neuroendocrine responses following graded traumatic brain injury in male adults. *Brain Inj*, 13, 1005-1015.
- Chang, C. H., Liao, J. J., Chuang, C. H., & Lee, C. T. (2008). Recurrent hyponatremia after traumatic brain injury. *Am.J Med Sci.*, 335, 390-393.
- Doczi, T., Tarjanyi, J., Huszka, E., & Kiss, J. (1982). Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) after head injury. *Neurosurgery*, 10, 685-688.
- Downs, S. H. & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol.Community Health*, 52, 377-384.
- Elovic, E. P. (2003). Anterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury, Part I. *J Head Trauma Rehabil*, 18, 541-543.
- Estes, S. M. & Urban, R. J. (2005). Hormonal replacement in patients with brain injury-induced hypopituitarism: who, when and how to treat? *Pituitary.*, 8, 267-270.
- Ghigo, E., Masel, B., Aimaretti, G., Leon-Carrion, J., Casanueva, F. F., Dominguez-Morales, M. R. et al. (2005). Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj.*, 19, 711-724.
- Goh, K. P. (2004). Management of hyponatremia. *Am.Fam.Physician*, 69, 2387-2394.
- Gross, P. (2008). Treatment of hyponatremia. *Internal Medicine*, 47, 885-891.
- Hadjizacharia, P., Beale, E. O., Inaba, K., Chan, L. S., & Demetriades, D. (2008). Acute diabetes insipidus in severe head injury: a prospective study. *J.Am.Coll. Surg.*, 207, 477-484.
- Hatton, J., Rapp, R. P., Kudsk, K. A., Brown, R. O., Luer, M. S., Bukar, J. G. et al. (1997). Intravenous insulin-like growth factor-I (IGF-I) in moderate-to-severe head injury: a phase II safety and efficacy trial. *J.Neurosurg.*, 86, 779-786.
- Haugen, B. R. (2009). Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best.Pract Res Clin Endocrinol.Metab*, 23, 793-800.
- Hohl, A., Mazzuco, T. L., Coral, M. H., Schwarzbald, M., & Walz, R. (2009). Hypogonadism after traumatic brain injury. *Arq Bras.Endocrinol.Metabol.*, 53, 908-914.
- Kelly, D. F., Gonzalo, I. T., Cohan, P., Berman, N., Swerdloff, R., & Wang, C. (2000). Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J.Neurosurg.*, 93, 743-752.

- Kilimann, I., Stalla, G. K., & von Rosen, F. (2007). Hyperprolactinemia in post-acute phase after severe TBI or SAH is mostly iatrogenic or due to physical stress. *Endocrine Abstracts* 14, P448.
- Kleindienst, A., Brabant, G., Bock, C., Maser-Gluth, C., & Buchfelder, M. (2009). Neuroendocrine function following traumatic brain injury and subsequent intensive care treatment: a prospective longitudinal evaluation. *J Neurotrauma*, 26, 1435-1446.
- Klose, M., Juul, A., Poulsgaard, L., Kosteljanetz, M., Brennum, J., & Feldt-Rasmussen, U. (2007). Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clinical Endocrinology*, 67, 193-201.
- Lee, S. C., Zasler, N. D., & Kreutzer, J. S. (1994). Male pituitary-gonadal dysfunction following severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, 8, 571-577.
- Lieberman, S. A., Oberoi, A. L., Gilkison, C. R., Masel, B. E., & Urban, R. J. (2001). Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 86, 2752-2756.
- Maggiore, U., Picetti, E., Antonucci, E., Parenti, E., Regolisti, G., Mergoni, M. et al. (2009). The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care*, 13, R110.
- Maiya, B., Newcombe, V., Nortje, J., Bradley, P., Bernard, F., Chatfield, D. et al. (2008). Magnetic resonance imaging changes in the pituitary gland following acute traumatic brain injury. *Intensive Care Medicine*, 34, 468-475.
- Makulski, D. D., Taber, K. H., & Chiou-Tan, F. Y. (2008). Neuroimaging in posttraumatic hypopituitarism. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 32, 324-328.
- Mitchell, D. H. & Owens, B. (1996). Replacement therapy: arginine vasopressin (AVP), growth hormone (GH), cortisol, thyroxine, testosterone and estrogen. *J Neurosci Nurs*, 28, 140-152.
- Moro, N., Katayama, Y., Igarashi, T., Mori, T., Kawamata, T., & Kojima, J. (2007). Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol*, 68, 387-393.
- Moseley, A. M., Herbert, R. D., Sherrington, C., & Maher, C. G. (2002). Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust.J Physiother*, 48, 43-49.
- Nieschlag, E., Behre, H. M., Bouchard, P., Corrales, J. J., Jones, T. H., Stalla, G. K. et al. (2004). Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum.Reprod.Update.*, 10, 409-419.
- Popovic, V., Aimaretti, G., Casanueva, F. F., & Ghigo, E. (2005). Hypopituitarism following traumatic brain injury. *Growth Horm.IGF.Res.*, 15, 177-184.
- Powner, D. J. & Boccacandro, C. (2008). Adrenal insufficiency following traumatic brain injury in adults. *Curr.Opin.Crit Care*, 14, 163-166.
- Powner, D. J., Boccacandro, C., Alp, M. S., & Vollmer, D. G. (2006). Endocrine failure after traumatic brain injury in adults. *Neurocrit.Care*, 5, 61-70.
- Sandel, M. E., Delmonico, R., & Kotch, M. J. (2007). Sexuality, reproduction, and neuroendocrine disorders following TBI. In N.D.Zasler, D. I. Katz, & R. D. Zafonte (Eds.), *Brain Injury Medicine: Principles and Practices* (1st ed., pp. 673-695). New York, NY: Demos Medical Publishing.
- Schneider, H. J., Kreitschmann-Andermahr, I., Ghigo, E., Stalla, G. K., & Agha, A. (2007). Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA*, 298, 1429-1438.
- Schneider, H. J., Schneider, M., Saller, B., Petersenn, S., Uhr, M., Husemann, B. et al. (2006). Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur.J.Endocrinol.*, 154, 259-265.
- Schneider, M., Schneider, H. J., Yassouridis, A., Saller, B., von, R. F., & Stalla, G. K. (2008). Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, 68, 206-212.
- Sesnilo, G., Halperin, I., & Puig-Domingo, M. (2007). Endocrine evaluation of patients after brain injury: what else is needed to define specific clinical recommendations?. [Review] [25 refs]. *Hormones*, 6, 132-137.
- Sirois, G. (2009). Neuro-endocrine Problems in traumatic brain injury.
- Stanfield, J. P. (1960). The blood supply of the human pituitary gland. *J Anat.*, 94, 257-273.
- Tanriverdi, F., Senyurek, H., Unluhizarci, K., Selcuklu, A., Casanueva, F. F., & Kelestimur, F. (2006). High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 91, 2105-2111.
- Tanriverdi, F., Ulutabanca, H., Unluhizarci, K., Selcuklu, A., Casanueva, F. F., & Kelestimur, F. (2008). Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. *Clinical Endocrinology*, 68, 573-579.
- Tsagarakis, S., Tzanela, M., & Dimopoulou, I. (2005). Diabetes insipidus, secondary hypoadrenalism and hypothyroidism after traumatic brain injury: clinical implications. *Pituitary.*, 8, 251-254.
- Yamada, M. & Mori, M. (2008). Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat.Clin Pract Endocrinol.Metab*, 4, 683-694.
- Yuan, X. Q. & Wade, C. E. (1991). Neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury. *Front Neuroendocrinol.*, 12, 209-230.
- Zafonte, R. D. & Mann, N. R. (1997). Cerebral salt wasting syndrome in brain injury patients: a potential cause of hyponatremia. *Arch.Phys.Med Rehabil.*, 78, 540-542.
- Zhang, W., Li, S., Visocchi, M., Wang, X., & Jiang, J. (2008). Clinical Analysis of Hyponatremia in Acute Craniocerebral Injury. *J Emerg.Med*.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Hipófisis: Estado normal y estado postraumático	5
Figura 2. Diagrama del eje hipotalámico-hipofisario	8
Figura 4. Cribado de insuficiencia hipofisaria basado en la gravedad del traumatismo craneal (Estes y Urban, 2005; Sirois, 2009)	11

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Presentación clínica de la insuficiencia hipofisaria	6
Tabla 2. Irrigación vascular de la hipófisis (Sirois, 2009)	7
Tabla 3. Posibles lesiones del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) relacionadas con un traumatismo craneoencefálico (Sirois, 2009)	7
Tabla 4. Tipos de lesiones (Benvenga y cols., 2000)	7
Tabla 5. Déficit aislados y múltiples de los ejes hipofisarios	8
Tabla 6. Hormonas producidas y liberadas por la hipófisis	8
Tabla 7. Hormona liberada y respuesta del organismo	9
Tabla 8. Análisis hormonal después de una LCA	10
Tabla 9. Pruebas de función hipofisaria (Auernhammer y Vlotides, 2007)	12
Tabla 10. Liberación de hormonas y efectos de la insuficiencia (Makulski y cols., 2008) p. 326	12
Tabla 11. Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) después de un TCE	13
Tabla 12. Hiponatremia después de una LCA	14
Tabla 13. Diabetes insípida después de un TCE	16
Tabla 14. Insuficiencia adenohipofisaria después de una LCA	18
Tabla 15. Presentación clínica del déficit de hormona de crecimiento	20
Tabla 16. Presentación del déficit de hormona de crecimiento (DHC) después de una LCA	20
Tabla 17. Presentación del déficit de gonadotropinas	21
Tabla 18. Disfunción gonadotrópica después de una LCA	21
Tabla 19. Presentación clínica del déficit de ACTH	22
Tabla 20. Presentación clínica del déficit de TSH	22
Tabla 21. Tratamientos endocrinos después de una LCA (Mitchell y Owens, 1996)	23