



**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**“FUNCIÓN HIPOFISIARIA EN FASE INICIAL DE LOS PACIENTES CON  
TRAUMA ENCÉFALO CRANEANO SEVERO ADMITIDOS EN LA UNIDAD DE  
NEUROCRÍTICOS DEL HOSPITAL CALDERÓN GUARDIA EN EL PERIODO  
COMPRENDIDO ENTRE MARZO DEL 2015 Y FEBRERO DEL 2016”**

**Trabajo de Graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de  
Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas, para optar por la Especialidad de  
Medicina Crítica y Terapia intensiva**

**Investigador:  
Dr. Gino Navarro Cordero  
Residente de Medicina Crítica y Terapia Intensiva**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica**

**2017**

## **DEDICATORIA**

A las tres personas que me motivaron a crecer profesionalmente y a nunca rendirme: mi esposa y mis dos hijos.

A mi tutor Juan Ignacio Padilla Cuadra, por su apoyo y dedicación en mi formación académica.

Al Dr. Carlos Dobles Ramírez por su dedicación en mi formación académica y profesional.

## **AGRADECIMIENTOS**


Agradezco a mi tutor Juan Ignacio Padilla Cuadra por su apoyo y dedicación en mi formación académica.

Al Dr. Carlos Dobles Ramírez por su dedicación en mi formación académica y profesional.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva.”

---

**Dr. Álvaro Morales Ramírez**  
Decano  
Sistema de Estudios de Posgrado




---

**Dr. Juan Ignacio Padilla Cuadra**  
Director de Tesis



---

**Dr. Jaime Solís Quesada**  
Asesor



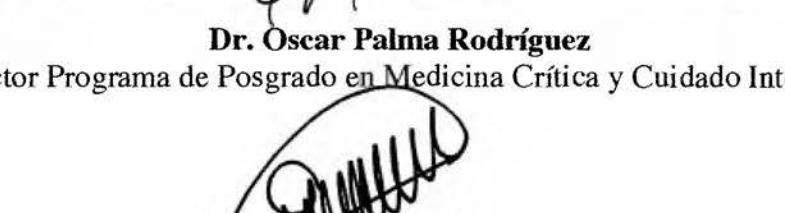
---

**Dr. Carlos Dobles Ramírez**  
Asesor



---

**Dr. Oscar Palma Rodríguez**  
Director Programa de Posgrado en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo



---

**Gino Navarro Cordero**  
Candidato

## **RESUMEN**

Los traumatismos representan un grave problema de salud pública y conllevan una elevada tasa de morbilidad e incapacidad, con un elevado coste social, sanitario y, por supuesto, económico. El Traumatismo Encéfalo Craneano (TEC) es la mayor causa de incapacidad y mortalidad en el grupo más joven de la población; hasta en un 70% de los traumatismos en general, el TEC es la causa de muerte del paciente. Igualmente, el grado de recuperación funcional está determinado, fundamentalmente, por el grado de lesión neurológica que se presente.

El progreso en la atención inmediata quirúrgica e intensiva ha conseguido salvar de la muerte a un gran número de personas, pero está generando un incremento en la gravedad de las secuelas. Tras el Traumatismo Encéfalo Craneano se originan en el sistema nervioso central cambios estructurales y fisiológicos que pueden comprometer varias funciones cerebrales. Factores como la naturaleza, la extensión, el lugar del daño cerebral, el tipo de traumatismo abierto o cerrado y la dominancia hemisférica se relacionan con los diferentes efectos del daño cerebral.

Entre los supervivientes del TEC, un considerable número de ellos quedan con importantes secuelas que impiden el retorno a sus actividades anteriores o imposibilitan la integración académica, profesional, social y la calidad de vida. Las secuelas intelectuales de los TEC dificultan la reintegración social y ocupacional en mayor grado que las de tipo físico, ya que después de un TEC moderado o grave todos los pacientes presentan alteraciones cognitivas, de memoria, de coordinación motora fina y del lenguaje. Todo esto supone, como hemos mencionado anteriormente, un coste humano difícil de estimar y un elevado coste económico. Las secuelas neuropsicológicas (problemas de memoria, irritabilidad, lentitud, falta de concentración, fatiga, etc.) y las disfunciones neuroendocrinas (anorexia, letargia, náuseas, pérdida de peso, crisis comiciales, trastornos de presión arterial, desregulación de la temperatura corporal, etc.) también influyen en la morbilidad de estos pacientes.

El hipopituitarismo postraumático es conocido desde hace unos 80 años, aunque inicialmente se consideraba como un hecho excepcional. Recientemente, se ha demostrado que el TEC es una causa frecuente de alteración de la función hipotálamo hipófisis que contribuye al retraso y a la torpe recuperación de los pacientes con TEC.

En nuestro entorno no se cuenta con estudios que demuestren esta correlación hormonal con mortalidad y severidad del trauma en la evolución aguda, por lo que este trabajo cobra vital importancia como precedente y como planteamiento de posibles interrogantes desde el punto de vista terapéutico para futuros trabajos de investigación.

## **Materiales y métodos**

El presente es un estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo desarrollado desde el 01 de marzo del año 2015 al 28 de febrero del 2016 en los pacientes mayores de 13 años que ingresaron a la Unidad de Cuidados Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, los cuales cumplen con la definición de Trauma Encéfalo Craneano.

Se procedió al llenado de la hoja de recolección de datos, con el uso del expediente clínico de las variables sociodemográficas, clasificación de severidad y reportes de laboratorios de hormonas, con el fin de determinar las anomalías hipotálamo hipofisarias más frecuentes en este grupo de población.

## **Resultados**

Se encontraron cambios hormonales en la evolución aguda del TEC, bajos niveles de hormona tiroidea, fuerte supresión del eje pituitario gonadal e incremento en los niveles de prolactina. Hallazgos más relevantes de este estudio fue que el 2% de los pacientes presentaron niveles de cortisol por debajo del punto de referencia del laboratorio, el cual no fue asociado a aumento de mortalidad. No hubo relación estadística significativa con la supresión del eje hipófisis gonadal y mejoría en la supervivencia posterior al TEC. Niveles significativamente bajos en el periodo agudo de T3 y TSH no se correlacionaron con peor evolución clínica en la fase aguda. En general, no hay correlación entre el puntaje en la escala de Glasgow inicial y los valores hormonales.

## **Conclusiones**

Se encontraron cambios dinámicos en los niveles de hormonas en la fase aguda de TEC; esto es consistente con los hallazgos encontrados por otros grupos en el periodo agudo del TEC. Por ejemplo, Olivecrona, Dahlqvist y Koskinen (2013) los han atribuido más a mecanismos de adaptación fisiológica que a evolución de condición patológica. Se encontraron bajos niveles de cortisol en una pequeña proporción de pacientes, y no se asoció con evolución desfavorable. Una disminución en el eje pituitario gonadal fue evidente en una gran proporción de pacientes, sin embargo, esto no se logró correlacionar con un descenso de la mortalidad.

## **Palabras clave**

Trauma Encéfalo Craneano grave, hipopituitarismo, metas terapéuticas de presión intracraneana, disfunción hipotálamo hipofisaria.

## SUMMARY

Trauma represents a serious public health problem and entails a high rate of morbidity and disability, with a high social, sanitary and, of course, economic cost. Cranial Brain Trauma (TEC) is the major cause of disability and mortality in the youngest population; Up to 70% of trauma in general, ECT is the cause of death of the patient. Likewise, the degree of functional recovery is determined, mainly, by the degree of neurological injury that is present.

Progress in immediate surgical and intensive care has managed to save a large number of people from death, but it is generating an increase in the severity of the sequelae. After Cranial Brain Trauma, structural and physiological changes that can compromise various brain functions originate in the central nervous system. Factors such as nature, extent, location of brain damage, type of open or closed trauma, and hemispheric dominance are related to the different effects of brain damage.

Among the survivors of the TEC, a considerable number of them are left with important sequelae that prevent their return to previous activities or impede academic, professional, social integration and quality of life. The intellectual sequels of ECT make it more difficult for social and occupational reintegration than for physical type, since after a moderate or severe ECT all patients have cognitive, memory, fine motor coordination and language alterations. All this supposes, as mentioned above, a human cost difficult to estimate and a high economic cost. Neuropsychological sequelae (memory problems, irritability, slowness, lack of concentration, fatigue, etc.) and neuroendocrine dysfunctions (anorexia, lethargy, nausea, weight loss, eating disorders, blood pressure disorders, Etc.) also influence the morbidity of these patients.

Post-traumatic hypopituitarism has been known for about 80 years, although it was initially considered an exceptional occurrence. Recently, ECT has been shown to be a frequent cause of impaired hypothalamic pituitary function that contributes to delayed and awkward recovery of patients with ECT.

In our environment there are no studies that demonstrate this hormonal correlation with mortality and severity of trauma in the acute evolution, so this work becomes vitally important as a precedent and as an approach of possible questions from the therapeutic point of view for future work of investigation.

### Materials and methods

This is an observational, transverse, descriptive, retrospective study developed from March 1, 2015 to February 28, 2016 in patients older than 13 who entered the Neurocritical Care

Unit of the Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, the Which meet the definition of Cranial Brain Trauma.

The data collection sheet was filled out, using the clinical file of sociodemographic variables, severity classification and reports of hormone laboratories, in order to determine the most frequent pituitary hypothalamus abnormalities in this population group.

## Results

Hormonal changes were found in the acute evolution of ECT, low levels of thyroid hormone, strong suppression of the gonadal pituitary axis and increase in prolactin levels. Most relevant findings of this study were that 2% of the patients had cortisol levels below the reference point of the laboratory, which was not associated with increased mortality. There was no statistically significant relationship with suppression of the gonadal pituitary axis and improvement in survival after ECT. Significantly low levels in the acute period of T3 and TSH were not correlated with worse clinical evolution in the acute phase. In general, there is no correlation between the score on the initial Glasgow scale and the hormonal values.

## CONCLUSIONS

Dynamic changes in hormone levels were found in the acute phase of ECT; This is consistent with the findings of other groups in the acute period of ECT. For example, Olivecrona, Dahlgvist and Koskinen (2013) have attributed more to mechanisms of physiological adaptation than evolution of pathological condition. Low levels of cortisol were found in a small proportion of patients, and were not associated with unfavorable outcome. A decrease in the gonadal pituitary axis was evident in a large proportion of patients; however, this was not correlated with a decrease in mortality.

## Keywords

Severe Cranial Brain Trauma, hypopituitarism, therapeutic goals of intracranial pressure, hypothalamic pituitary dysfunction.



## LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro 1: Descripción de las características demográficas y clínicas de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos de Hospital Rafael Ángel Calderon Guardia, según la condición del paciente, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero 2016.....	31
Cuadro 2: Descripción del perfil endocrinológico de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos de Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, según la condición del paciente, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero 2016.....	33
Cuadro 3: Análisis univariado de la asociación de las características demográficas, clínicas y del perfil endocrinológico y la mortalidad en los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos de Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero 2016, según la condición del paciente.....	38
Cuadro 4: Análisis univariado de la asociación entre los niveles de prolactina y los niveles de FSH, LH y testosterona en los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos de Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero 2016.....	40
Cuadro 5: Análisis univariado de la asociación entre el valor de la escala de Glasgow y el perfil endocrinológico de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos de Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero 2016.....	40
Cuadro 6: Promedio de la escala de Glasgow en los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos de Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero 2016.....	41
Cuadro 7: Estimación del punto de corte de la escala de Glasgow para valorar la alteración de la función tiroidea en los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos de Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero 2016.....	41
Cuadro 8: Estimación del punto de corte de la escala de Glasgow para valorar la alteración de los niveles de cortisol en los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos de Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero 2016.....	42

Cuadro 9:	Valor promedio de la relación T4/T3 en los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos de Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero 2016.....	42
Cuadro 10:	Estimación del punto de corte de la relación T4/T3 en cuanto a mortalidad en los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos de Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero 2016.....	43

### LISTA DE GRAFICOS

Gráfico 1:	Distribución según genero de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016.....	Pagina 32
Gráfico 2:	Distribución según grupo de edad de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016.....	32
Gráfico 3:	Distribución de la función tiroidea de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016.....	36
Gráfico 4:	Distribución del perfil endocrinológico de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016.....	37
Gráfico 5:	Distribución de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, según nivel de cortisol y condición del paciente, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016.....	38

## Tabla de Contenidos

Dedicatoria.....	ii
Agradecimientos.....	iii
Hoja de aprobación.....	iv
Resumen.....	v
Introducción.....	12
Justificación del estudio.....	12
Antecedentes.....	13
Propósito del estudio.....	20
Objetivos.....	21
Materiales y Métodos .....	21
Resultados.....	27
Discusión.....	44
Limitaciones y sesgos del estudio.....	48
Conclusiones.....	49
Recomendaciones.....	50
Bibliografía.....	51
Anexos.....	53



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DR. R. A. CALDERÓN GUARDIA  
Teléfono: (506)2212 12 00 Fax: 2223 38 64

04 de Julio del 2016  
DM-03793-07-2016

Investigador  
Gino Navarro Cordero  
Presente

Estimado investigador:

**Asunto:** Aprobación del Protocolo de Investigación: "Función hipofisaria en fase inicial de los pacientes con Trauma Encefalo Craneano Severo, admitidos en la Unidad de Neurocriticos del Hospital Calderón Guardia en el periodo comprendido entre marzo 2015 y febrero 2016"

De conformidad con lo establecido por el "Normativa para la aprobación de estudios observacionales en los Servicios Asistenciales de la CCSS" el Comité Local de Bioética en Investigación del Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia ha revisado su propuesta de investigación y considera que esta cumple con los requisitos éticos y académicos, por tanto, no posee impedimento alguno para iniciarse, por lo cual esta Dirección General procede a aprobar su desarrollo. (Revisión de expedientes)

Número de protocolo asignado: CLOBI-23-2016

Número de sesión en que se aprobó este estudio: 17-2016

Fecha de sesión en que se aprobó este estudio: 30/06/2016

Nombre del investigador principal: Gino Navarro Cordero

Nombre de los otros subinvestigadores (si hubiera): N/A

Nombre del tutor (si aplica): Juan Ignacio Padilla Cuadra

Nombre del centro y el servicio donde se realizará la investigación: Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia.

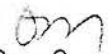
Esta recomendación es válida hasta: 30/06/2017

Nombre de los miembros del CLOBI que participaron en el análisis de este estudio: Dr. Ronald Chacón; Dr. Donato Salas; Lic. Fátima Vásquez; Msc. Zeidy Vargas; Lic. Sonia Selva; Secretaria Ana Laura Solís

A la vez, le recuerdo la obligatoriedad de enviar un informe trimestral mientras se desarrolle la investigación, en el **Formulario INF-I Presentación de Informes**. Este informe debe ser presentado al CLOBI el primer viernes de los meses enero, abril, julio y octubre, independientemente de la fecha de inicio del estudio y constituye un factor condicionante para la continuación del mismo. Asimismo, al concluir la investigación debe adjuntar un informe final en el **Formulario RES-II Presentación de Resultados (Observacional)**. Estos formularios están disponibles en [www.cendeisss.sa.cr](http://www.cendeisss.sa.cr), vínculo Bioética.

Igualmente se le advierte sobre la discreción y ética en el manejo de la información obtenida en el estudio y el deber de cumplir las condiciones que versaron para su aprobación.

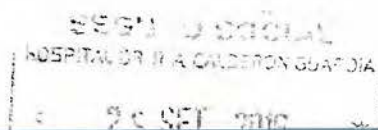
Atentamente,

  
Dr. Omar Quesada Muñoz  
Director General



OQM/Lsv

C. Dr. Ronald Chacón Chaves. Presidente CLOBI  
Dr. Jorge Villalobos Alpizar. Coordinador Subárea de Bioética en Investigación, CENDEISSS  
Lic. Israel Montero Vargas. Jefe del Servicio de Archivo y Microfilm  
Licda. Melania Mendieta Alguera. Jefe Servicio de Estadística



## **INTRODUCCIÓN**

### **Justificación de la importancia del estudio**

El Trauma Encéfalo Craneano es una causa frecuente de morbimortalidad en el adulto, con gran impacto en la funcionalidad de los individuos que ingresan a las unidades de cuidados intensivos. La lesión traumática sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y discapacidad en todo el mundo. La glándula hipofisiaria es susceptible a lesiones por las siguientes características: localización anatómica en la silla turca, estructura frágil hipotalámica infundibular y su suministro vascular. La identificación de las principales características y comportamiento fisiopatológico del sistema neuroendocrino en el periodo agudo del trauma puede permitir un mejor abordaje terapéutico, minimizando las secuelas y maximizando la recuperación con menor dependencia física de estos pacientes.

La necesidad de realizar este estudio salta a la vista, pues se busca brindar información sobre el curso endocrino de los pacientes con TEC que ingresan a la Unidad de Cuidados Neurocríticos de Costa Rica. Asimismo, la importancia de determinar variables sociodemográficas que permitan la correlación con la mortalidad y la predicción de severidad, con el fin de que se pueda realizar una adecuada predicción del curso clínico de los pacientes con esta patología y, de esta manera, definir si se puede ofrecer una mejora terapéutica.

La disfunción neuroendocrina secundaria a TEC es una entidad frecuente pero poco reconocida que se caracteriza por disfunción hipotálamo hipofisiaria, la cual impacta sobre la producción hormonal, dentro de las más frecuentes se encuentran el hipotiroidismo central, el hipogonadismo, el déficit de hormona de crecimiento e hiperprolactinemia.

### **Propósito del estudio**

Se propone la siguiente interrogante: ¿Cuál es el comportamiento hipotálamo hipofisiario del paciente con TEC severo que ingresa a la Unidad de Cuidados Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido del 01 de marzo del 2015 al 01 marzo del año 2016.

El diagnóstico temprano, oportuno y el seguimiento de la disfunción neuroendocrina secundaria a TEC permiten a los médicos identificar a los enfermos que requerirán de reemplazo hormonal a corto y a largo plazo, lo que impactará en la morbimortalidad y la rehabilitación del paciente.

## **Antecedentes**

### **Trauma Encéfalo Craneano (TEC)**

El TEC es una causa frecuente de muerte y de discapacidad en la población general con una incidencia anual de 200 por cada 100.000 habitantes en Estados Unidos de Norte América, de 300 a 600 por cada 100.000 habitantes en México, según la estadística recopilada por Carrillo-Esper y Castro-Padilla (2009). En los países en vía de desarrollo, se encuentra dentro de las principales causas de muerte y la segunda causa más frecuente de discapacidad.

La disfunción neuroendocrina posterior al TEC fue descrita por primera vez en 1918, pero fue hasta el año 1942 cuando se publicó la primera serie en la que describió hipopituitarismo en 4 de 595 casos de TEC (0.7%). Posterior a este reporte, se consideró que el hipopituitarismo era poco frecuente, sin embargo, en los últimos años y a la luz de la evidencia científica, se ha demostrado que es una complicación frecuente que aumenta la morbimortalidad y las secuelas neurológicas.

La disfunción neuroendocrina secundaria a TEC es una entidad poco reconocida en nuestro medio, lo que trae como consecuencia que no se investigue intencionadamente y que no existan publicaciones nacionales relacionadas con esta interesante entidad endocrinológica. El objetivo de este trabajo es revisar este tema con la finalidad de alertar al equipo multidisciplinario encargado del manejo de enfermos con TEC sobre su diagnóstico y tratamiento, además de poner a consideración de la comunidad médica de la institución una de las líneas del estudio clínico propuesto por el investigador.

La hipófisis es un regulador importante de varios mecanismos adaptativos que ayudan a mantener la homeostasis, asimismo, regula la respuesta neuroendocrina, la cual es un componente fundamental de la respuesta al estrés que se genera en presencia de TEC. La regulación de la secreción de hormonas hipofisarias se lleva a cabo en el hipotálamo.

La hipófisis anterior sintetiza hormonas peptídicas que actúan sobre órganos periféricos como la hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona estimulante de la tiroides o TSH, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH), prolactina (PRL) y hormona de crecimiento ( HC). La hipófisis posterior almacena oxitocina y vasopresina.

La alteración hipotalámica hipofisiaria se da por alteración anatómica o funcional, debido principalmente a su ubicación vulnerable, delicada estructura infundibular y frágil aporte vascular. El mecanismo de aceleración-desaceleración y fuerzas rotacionales inducen lesión axonal, con disrupción de la sustancia blanca y edema generalizado de tipo vasogénico. Esta lesión se ve con mayor frecuencia en estructuras de la línea media y se ha postulado como mecanismo de disfunción hipotalámico hipofisiaria.

El sustrato funcional debe considerarse en pacientes en los que no se ha encontrado alguna alteración radiológica en la región hipotálamo hipofisiaria. La lesión secundaria puede desarrollarse en horas o días después de la lesión primaria. La liberación de mediadores inflamatorios, como la interleucina 6, están implicados en el desarrollo de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y de aminoácidos excitatorios que pueden estar relacionados con la fisiopatología de la disfunción.

La disfunción hipofisiaria secundaria al TEC grave tiene un sustrato funcional y anatómico. Existe evidencia histopatológica de lesión hipotalámica e hipofisiaria posterior a trauma de cráneo; dentro de las más comunes están la necrosis del lóbulo anterior, hemorragia del lóbulo posterior y laceración del tallo hipofisiario.

De acuerdo con Crompton (1971), en los pacientes con TEC, se observó que las lesiones del hipotálamo estaban presentes en 45 de 106 casos (42%), las cuales consistían en hemorragia (68.9%), necrosis (57.8%) o una combinación de ambas (26.7%). Empero, Benvenga, Campenní, Ruggieri y Trimarchi (2000) describieron que la presencia de lesión identificable por TAC en la región hipotálamo hipófisis en TEC se presentó en 6 o 7% de sus casos, mientras que Bondanelli *et al* (2000) lo describieron hasta en un 92.7%. Los problemas técnicos que presentan los estudios de imagen para el adecuado diagnóstico de este tipo de lesiones, podrían explicar la falta de correlación entre estos (TAC/resonancia magnética) y la presencia de disfunción neuroendocrina y TEC.

El patrón de disfunción neuroendocrino, posterior al trauma de cráneo, se debe a la localización en la hipófisis de las células secretoras, esto debido a que estas células se

localizan en las alas de la hipófisis y que el aporte sanguíneo proviene del sistema portal hipotálamo hipofisiario. Por otro lado, las células que secretan ACTH y TSH están localizadas más centralmente en la porción media de la glándula y su aporte sanguíneo es dado por las ramas de la arteria hipofisiaria.

### **Epidemiología**

La lesión cerebral traumática (TEC) es una causa frecuente de discapacidad y muerte entre los adultos en todo el mundo. La incidencia es de 91 / 100.000 en España y de 300 / 100.000 en Italia. En los EE.UU. 230.000 pacientes son ingresados anualmente con el diagnóstico de una lesión en la cabeza. Estas cifras demuestran casos admitidos, por lo tanto, el número real podría ser mayor. Los sobrevivientes de TEC se enfrentan a una variedad de complicaciones en el futuro, como la alteración del movimiento, convulsiones, o hidrocefalia. Las endocrinopatías postrauma se han reportado entre estas complicaciones.

Este fenómeno se encontró primero en el año 1918 y se reportó originalmente como una complicación rara. Posteriormente, la tasa reportada ha llegado incluso a tener una incidencia del 2% al 90%. Se han realizado cinco grandes estudios con respecto a la disfunción neuroendocrina posterior al TEC que incluyeron a 344 pacientes (258 hombres, 86 mujeres), en los cuales la prevalencia de hipopituitarismo fue del 42.7%.

Por su parte, Bondanelli *et al.* (2000) estudiaron 50 casos en los que hallaron una prevalencia de hipotiroidismo de 54%, con déficit de LH/FSH (Hormona Luteinizante/Hormona Folículo Estimulante) y de HC (hormona del crecimiento).

Por un lado, Agha *et al.* (2004; 2004; 2005; 2005) incluyeron en su estudio a 102 pacientes, seguidos por 36 meses posteriores al TEC. La prevalencia de disfunción neuroendocrina fue de 28.4% con déficit principalmente de LH/FSH, HC y TSH e hiperprolactinemia en 11.8%.

Por otro lado, los estudios realizados por Kelly *et al.* (2000) y Lieberman *et al.* (2001) siguieron los expedientes de enfermos con TEC por 23 años, en los que encontraron una prevalencia de disfunción neuroendocrina de 36 y 68%, respectivamente. Kelly *et al.* (2000) describió un déficit de LH/FSH de 22.7%, de HC de 18.2%, y de ACTH de 4.5% posterior a pruebas de estimulación. Mientras que en Lieberman *et al.* (2001) el déficit se presentó en 21.7% en TSH y de 45.7% de ACTH medido sin prueba de estimulación.



Aimaretti *et al.* (2005) evaluaron a 100 pacientes con TEC o hemorragia subaracnoidea estudiados tres meses después de la lesión. En este grupo de enfermos la prevalencia de hipotiroidismo se presentó en 35% de los casos. El déficit adrenal, tiroideo y de gonadotropinas fueron las principales alteraciones. El grupo en el que se incluyeron a los pacientes con hemorragia subaracnoidea presentó hipopituitarismo en 37.5%. Otras series han logrado demostrar que hasta un tercio de los pacientes fallecidos con TEC presentan infartos en la glándula hipopituitaria.

### **Mecanismos de lesión**

Los mecanismos de lesión hipotálamo hipofisiario incluyen:

- 1- Lesión directa mecánica.
- 2- Lesión del tallo hipofisiario.
- 3- Lesión de vasos largos hipofisarios.
- 4- Lesiones secundarias a aumento de PIC.
- 5- Hipoxia, hipotensión, vasoespasmo.

La pituitaria posterior es más resistente al daño por tener un sistema vascular de irrigación más fuerte. Dentro de las principales recomendaciones está no pasar por alto en el periodo agudo las manifestaciones causadas por déficit de cortisol, sin embargo, los criterios de diagnóstico de insuficiencia suprarrenal aguda sigue siendo materia de debate.

Por otra parte, las funciones conocidas de GH, IGF-1, estrógeno y testosterona sobre la función cerebral y la plasticidad evidencian que los niveles inadecuados después del TEC pueden tener un significado agudo a largo plazo sobre la recuperación del cerebro. Los receptores GH y I-IGF son abundantes en el cerebro, GH está implicada en la reactividad vascular, el tono vascular y los procesos de reparación del SNC, mientras que IGF-1 parece ser importante en la remielinización y la evitación de la desmielinización.

Hay pruebas de que el estrógeno y la progesterona son neuroprotectores, mientras que los andrógenos se han reportado que pueden exacerbar el daño neuronal,

probablemente en un tiempo y dependiendo de la dosis. Según la literatura ya están bien definidos los cambios esperados en el eje hormonal durante el periodo agudo:

- 1- Hipogonadismo central en el 25 a 80% de los casos
- 2- Déficit de hormona tiroidea del 2 al 15%
- 3- Hiperprolactinemia en más del 50% de los casos
- 4- Déficit de GH en el 18% de los casos
- 5- Déficit de cortisol en un 13% de los casos

Las principales limitaciones que tiene la interpretación de estos hallazgos es que los trabajos realizados hasta este momento mezclaban los traumas leves, moderados y severos.

### **Factores de riesgo**

Posterior a la reanimación, la escala de coma de Glasgow (GCS) es la herramienta más utilizada para evaluar la gravedad de la lesión cerebral en la práctica clínica. La gravedad de la lesión cerebral se clasifica como grave (puntuación GCS de 3-8), moderada (9-12) y leve (13-15). Algunos estudios encontraron asociación del hipopituitarismo con la gravedad del TEC, mientras que otros demostraron mayor incidencia en los pacientes con TEC más grave. La prevalencia combinada de hipopituitarismo según severidad, (como se define por la GCS) es de 35,3% para TEC severo, de 16,8% para el moderado y del 10,9% para el leve. No se encontró asociación entre el desarrollo de hipopituitarismo y los hallazgos encontrados en la tomografía axial computarizada.

En un nuevo análisis del estudio realizado por Schneider *et al.* (2007), la lesión axonal difusa y fractura de la base del cráneo fueron factores de riesgo para hipopituitarismo postraumático. Sin embargo, Herrmann *et al.* (2000) indican que existe una asociación entre la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y el hipopituitarismo. En un análisis retrospectivo, las anomalías encontradas en imágenes por resonancia magnética o por tomografía axial computarizada de la glándula hipófisis se encontraron en el 80% de los pacientes con lesión cerebral traumática.

La gravedad clínica de la hemorragia subaracnoidea no ayuda a discriminar entre pacientes con riesgo alto o bajo de desarrollar hipopituitarismo, contrario a los pacientes con TEC grave, en los cuales hay un mayor riesgo de presentar hipopituitarismo. Incluso,

se ha hallado que los pacientes con TEC leve pueden tener un riesgo menor, pero sustancial de hipopituitarismo. De esta manera, es posible mencionar que en general todos los pacientes hospitalizados para TEC o HSA deben ser considerados para la evaluación endocrina. Sin embargo, se debe prestar especial atención a aquellos casos como un TEC grave, fracturas de base de cráneo, lesiones axonales difusas, aumento de la presión intracraneal y estancia prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos.

### **Espectro clínico**

Los signos y síntomas de la disfunción neuroendocrina secundarios a TEC pueden ser subclínicos y sobreponerse a las secuelas neurológicas y psiquiátricas, lo que obliga a un diagnóstico temprano y oportuno del déficit hormonal que desarrolle cada enfermo en particular. La sintomatología dependerá de la hormona u hormonas afectadas cuya presentación clínica puede ser aguda o crónica, tomando en cuenta que la disfunción neuroendocrina secundaria a TEC puede persistir a mediano y largo plazo.

La fatiga es el síntoma de disfunción que más prevalece, incluso, es común en el periodo posterior al TEC. El déficit de hormona de crecimiento favorecerá la presencia de anergia, mala calidad de vida, osteoporosis, obesidad visceral, disminución de masa magra, aumento de masa grasa y dislipidemia. La deficiencia de gonadotropinas se caracteriza por oligomenorrea o amenorrea, disfunción sexual, trastornos de ánimo, disminución del vigor, pérdida de cabello, disminución de la masa muscular, disminución de la tolerancia al ejercicio, infertilidad y osteoporosis en ambos sexos.

Por su parte, el déficit de corticoesteroides se presentará con crisis adrenales como hipotensión, hipoglucemia, hiponatremia, miopatía y anemia. El hipotiroidismo central producirá fatiga, intolerancia al frío, alteraciones de tipo neuropsiquiátrico, ganancia de peso, bradicardia, hipotensión, miopatías, neuropatías y cambios en la turgencia de la piel, alteraciones en el cabello y cambios en la voz. La hiperprolactinemia se manifiesta clínicamente como galactorrea.

La disfunción neuroendocrina secundaria a TEC impactará en la rehabilitación, en la calidad de vida, en el grado de discapacidad física con aumento en la morbilidad y mortalidad asociada a esta entidad neuroendocrina.

## **La relevancia de los déficits neurocognitivos de cuidado crítico**

Una comprensión detallada de los déficits neurocognitivos se está convirtiendo en un foco de interés para los médicos de cuidados críticos implicados en la atención de pacientes neurocríticos. Estos problemas son cada vez más relevantes por una variedad de razones; en primer lugar, es importante para tratar de relacionar los cambios estructurales y fisiopatológicos a la que se hace referencia en la fase aguda y los resultados que son de relevancia para los pacientes, sus familias y la sociedad.

Los déficits cognitivos más frecuentes son: la disminución de la atención y la memoria y velocidad de procesamiento más lento. A largo plazo estos trastornos se han logrado relacionar con múltiples consecuencias como lo serían la fatiga y los problemas neuropsiquiátricos, alteraciones electrolíticas, diabetes insípida, enfermedad cardíaca y enfermedad cardiovascular, esto relacionado con desajustes en la liberación de hormona de crecimiento y alteraciones que conllevan a un desmejoramiento en la calidad de vida.

### **Diagnóstico**

En la interpretación de resultados es necesario tener en cuenta que un valor por debajo de un corte de laboratorio, respectivo o umbral, no necesariamente refleja un deterioro clínicamente relevante de la función pituitaria respectiva. En general, los valores normales endocrinos se han establecido en una población sana de peso normal, sobre todo de mediana edad; empero, los pacientes con patologías cerebrales que han sido evaluados en esta revisión a menudo difieren de estos aspectos. Además, los problemas de salud específicos de estos pacientes podrían influir en los resultados obtenidos.

No existe un protocolo definido estandarizado para la valoración hormonal en lo agudo como vigilancia y seguimiento de estos pacientes, ni los puntos de corte de los resultados están bien definidos. Incluso, existe la necesidad de establecer el diagnóstico de estos pacientes con test de estimulación hormonal, por lo que los estudios disponibles en la actualidad responden más a los protocolos diseñados para cada población definida por criterios de inclusión de cada serie de casos que a consenso.

## **Tratamiento**

El tratamiento de la disfunción neuroendocrina posterior a TEC no está bien establecido. La guía de consenso de reemplazo de hormona de crecimiento recomienda que la deficiencia grave debe ser tratada, ya que los beneficios que obtiene el paciente con este problema debido a otras causas, es el mismo para el paciente con TEC. Asimismo, existe evidencia de que la hormona de crecimiento tiene un papel importante en la recuperación en este tipo de paciente. No existe un consenso para los demás déficit hormonales, por lo que su nivel de repercusión clínica y la decisión del médico son decisivos en el momento de iniciar la terapia.

De los estudios realizados en otras latitudes se derivan resultados diversos, donde los más relevantes son los siguientes:

- 1- Los niveles de cortisol disminuidos no se han asociado con un aumento de mortalidad a 3 meses.
- 2- Hay una asociación significativa en la supervivencia y supresión del eje gonadal de manera temprana en el primer día.
- 3- Hay correlación con los niveles de Glasgow y los niveles hormonales detectados.

## **PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

### **Planteamiento del problema**

¿Cuál es el comportamiento hipofisiario del paciente con Trauma Encéfalo Craneano severo que ingresa a la Unidad de Cuidados Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido del 01 de marzo del 2015 al 01 marzo del año 2016.

### **Propósito**

Dado que el Trauma Encéfalo Craneano severo es un problema de salud pública y uno de los principales responsables de morbilidad y mortalidad en el adulto joven, acompañado de incrementos de secuelas funcionales serias, surge la necesidad de identificar y caracterizar

el comportamiento hipofisiario posterior al TEC agudo. Lo anterior, con el fin de establecer la relación probable con mortalidad y proponer la interrogante de si se deben intervenir o no las anomalías documentadas en los pacientes que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

### **Objetivo general**

Analizar las características de la función hipofisiaria en fase inicial de los pacientes críticos con Trauma Encéfalo Craneano severo admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neurocríticos del Hospital Calderón Guardia en un periodo comprendido de 12 meses.

### **Objetivos específicos**

- 1- Realizar una caracterización sociodemográfica y clínica a los pacientes con Trauma Encéfalo Craneano severo que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Neurocríticos en el periodo de estudio.
- 2- Establecer el perfil hipofisiario anterior del grupo de estudio durante el período establecido.
- 3- Describir la evolución de este grupo de pacientes.
- 4- Realizar una correlación de niveles séricos hormonales como marcadores de mortalidad en el periodo agudo.

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

A los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Neurocríticos que cumplan los criterios de inclusión, se les realizará la toma de la información en una hoja de recolección de datos (anexo 1). El presente estudio no requiere consentimiento informado, ya que los procedimientos que se aplicarán a los pacientes reclutados son los mismos que se aplican a los pacientes en las mismas circunstancias, por ende, no haremos ninguna intervención diferente al paciente de la que en la actualidad se ejecuta.

**Equipo:**

El equipo que se detalla a continuación es de uso hospitalario. Su uso, consumo, esterilización y reemplazo ya está debidamente presupuestado en las diferentes unidades:

- a. Guantes estériles.
- b. 1 frasco de tapa roja para toma de muestra sanguínea.

Se estima que en el periodo de estudio se tratarán 60 pacientes con TEC severo.

**Procedimiento:**

Una vez que el paciente ingrese a la Unidad de Cuidados Neurocríticos con el diagnóstico de TEC severo, según la escala de Glasgow de ingreso al servicio de emergencias, el médico tratante llenará la hoja de información general (anexo 1). Posteriormente, se procederá a la recolección de una muestra de sangre periférica.

Las muestras irán al Laboratorio de endocrinología del Hospital Calderón Guardia para el análisis hormonal correspondiente, donde se analizarán los ejes hormonales involucrados en el adecuado funcionamiento de la hipófisis anterior, como lo son TSH, T4, T3, prolactina, cortisol, FSH (hormona folículoestimulante), LH (hormona luteinizante), testosterona y hormona de crecimiento.

La muestra de laboratorio se tomará en las primeras 24 horas posteriores al ingreso, para lo cual el paciente debe estar sin alimentación o nutrición.

**Comparaciones**

El estudio es transversal, no se realizarán comparaciones de grupos.

**Características de la población**

Se revisará el 100 por ciento de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de TEC severo ingresados a la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia y que cumplan con los criterios de inclusión. El total de pacientes reclutados es de alrededor de 60 pacientes, y dicha revisión solo se hará en un único centro de atención.

## **Criterios de inclusión y exclusión**

### 1- Criterios de inclusión de los participantes:

- a. Edad mayor a los 13 años.
- b. Ambos géneros: masculino y femenino.
- c. No se incluirán clases especiales o participantes vulnerables.
- d. Pacientes que en su expediente esté toda la información requerida para el análisis de datos según el protocolo de investigación, como lo son la evaluación hormonal completa de la hipófisis anterior y el desenlace final del paciente.

### 2- Criterios de exclusión

- e. Pacientes con trastorno endocrino previamente conocido o diagnosticado que se documente en la historia clínica o en el expediente anterior.
- f. Pacientes que hayan recibido reposición aguda de glucocorticoides previo a la toma de la muestra.

## **Generación de los grupos de comparación**

No hay comparación de grupos.

## **Descripción de los procedimientos**

- 1 Exámenes de laboratorio y gabinete:
  - a. Una muestra de sangre periférica.
- 2 Cuestionarios o encuestas:
  - a. Se diseñó una hoja de recolección de datos con las diferentes variables del estudio.

## **Evaluación de riesgo/beneficio**

**Riesgos potenciales:** No existe riesgo

**Clasificación de riesgo:** No existe riesgo

## **Beneficios potenciales al sujeto o a la sociedad**

El principal beneficio que se estima es realizar una descripción detallada del comportamiento del eje endocrino del paciente con TEC severo y, de esta manera, lograr



establecer para futuros estudios la necesidad de corrección de las alteraciones encontradas para disminuir la mortalidad y las secuelas neurológicas de estos pacientes.

### **Balance del riesgo/ beneficio**

La posibilidad de complicaciones inherentes al estudio es mínima. Los beneficios principales se expusieron en el punto anterior.

### **Análisis estadístico**

Las variables estudiadas fueron: edad, género, escala de Glasgow de ingreso, resultado de laboratorio hormonal como el reporte de TSH, T3, T4, hormona luteinizante, folículo estimulante, GRH, cortisol, testosterona, estradiol, prolactina y la condición de egreso (estable o fallecido).

### **Pruebas estadísticas utilizadas**

Para la descripción de las variables cualitativas se utilizaron distribuciones de frecuencias absolutas y relativas, y para las variables cuantitativas se usó el promedio y los intervalos de confianza al 95%. En la comparación de los promedios se utilizó una prueba de T Student para muestras independientes.

Ahora, con respecto al cálculo de los OR, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado. Para evaluar la relación entre la prolactina y las otras hormonas, así como la escala de Glasgow con el perfil endocrinológico, se utilizó una regresión lineal simple, definiendo como las variables dependientes la FSH, LH, testosterona, GRH, TSH, T3, T4 y cortisol, y como independientes la escala de Glasgow y la prolactina.

Para estimar los puntos de corte se utilizaron curvas ROC, con el fin de establecer tanto el punto de corte como la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos. Asimismo, en los análisis se empleó una significancia estadística del 0,05.

En el desarrollo del análisis se utilizaron los programas de cómputo Microsoft Excel versión 2016, SPSS versión 23, Egret versión 2.0 y Winepicope versión 2.0. Además, este estudio fue avalado por el Comité local de Bioética e Investigación del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia mediante el oficio DM-03793-07-2016.

**Tamaño de la muestra**

En este estudio se incluyó el 100% de los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia durante el periodo de estudio con TEC severo.

**Técnica de muestro y unidad de análisis**

Se trabajó con el universo.

**Generación de grupos de comparación y aleatorización**

No hay

**Duración del estudio**

12 meses

**Fecha estimada de inicio y periodo de enrolamiento**

Fecha estimada de inicio: 01 de marzo del año 2015.

Período de enrolamiento: 12 meses.

Fecha de conclusión: 28 de febrero del año 2016.

**Obligaciones financieras y de compensación**

- a. El participante no tendrá responsabilidad financiera para la inclusión dentro del mismo.

**Compensación financiera por participación**

- b. No se les brindará compensación económica o de otra índole por la participación dentro del estudio.

**Métodos de identificación y reclutamiento**

Pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, durante el mes de marzo del 2015 al mes de febrero del 2016.

### **Protocolos paralelos**

No existen protocolos paralelos conocidos desarrollándose actualmente.

### **Proceso para obtener el consentimiento informado**

No se considera la realización de consentimiento informado.

### **Control de calidad**

Mecanismos para garantizar la integridad y veracidad de los datos:

- a. Análisis de la información recolectada del expediente clínico.
- b. Evaluación de la información disponible de laboratorio con los datos existentes en el laboratorio de hormonas.
- c. Análisis crítico por parte del tutor institucional y académico del estudio.
- d. Control cruzado con el registro civil para obtener información de mortalidad.

### **Protección de la identidad y confidencialidad de los participantes**

- a. En el presente estudio se cumplió a cabalidad con la confidencialidad de los sujetos y de la información médica obtenida del expediente clínico, el cual será utilizado solo para el análisis estadístico del presente estudio. Con lo anterior, se busca que no se exponga la integridad de los pacientes evaluados durante la revisión realizada en la Unidad de Cuidados Intensivos Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de la Caja Costarricense del Seguro Social.

### **Información de los investigadores**

1. Tanto el investigador principal como el tutor institucional no tienen conflicto de interés que deba de ser declarado.

## **Consideraciones Bioéticas**

En esta investigación se cumplió con los principios de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia. Como investigadores de este estudio se asume la responsabilidad de resguardar la confidencialidad de los datos de las personas incluidas, evitando, así, que se pueda lesionar su integridad física, mental o moral.

## **Resultados**

El estudio se realizó durante un periodo de 12 meses, donde se reclutaron 51 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El 100% de los pacientes incluidos cumplió con la toma de muestra de hormonas en el intervalo de tiempo definido, el cual se obtuvo en las primeras 24 horas posteriores al ingreso. No se logró definir comorbilidades hormonales ni administración de esteroides previo a la toma de muestra.

A pesar de que por definición el TEC corresponde a una escala de Glasgow por debajo de 8, en este estudio se incluyeron 5 pacientes con Glasgow por arriba de esta puntuación. Los resultados son basados en 51 pacientes, 39 corresponden al sexo masculino y 12 al sexo femenino; ninguno de ellos recibió tratamiento glucocorticoide de manera inicial. El promedio de la edad en años fue de 40.9 años y la media del valor obtenido de la escala de Glasgow fue de 6 (ver cuadro 1). Fallecieron 12 pacientes en la Unidad de Cuidados Neurocríticos, 11 correspondientes al sexo masculino y 1 al sexo femenino, para una mortalidad del 23% en el periodo agudo.

No hubo diferencia significativa entre edad, distribución de sexo, escala de coma de Glasgow inicial y la evolución clínica. Se observaron alteraciones relevantes en los valores hormonales y TEC; el cuadro 2 evidencia los hallazgos más frecuentemente encontrados en la evolución aguda. Además, una gran proporción de los pacientes mostraron alteración de la función tiroidea, elevación de la prolactina, aumento del cortisol, disminución de la testosterona y aumento de los estrógenos.

## **Eje hipotalámico hipofisiario adrenal**

La media de cortisol a las 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos fue normal. El rango de normalidad fue tomado según el valor de referencia dado por el laboratorio de hormonas del centro, el cual toma como punto de normalidad de 5 a 25 ug/dl.

El nivel de cortisol excedido se observó en 38% de los pacientes, la normalidad se encontró en un 60% y solo un 2% de los pacientes presentó un nivel por debajo del punto de referencia inferior.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el valor inicial de cortisol y la evolución clínica favorable y desfavorable. Además, la media del valor de escala de Glasgow como riesgo para presentar alteración de la muestra de cortisol se presentó en aquellos pacientes con valor por debajo de los 9 puntos.

### **Eje tiroideo**

El nivel sérico de T4 se mostró disminuido por debajo del punto de referencia del laboratorio en 5 pacientes. No hubo asociación estadísticamente significativa en la evolución clínica en los pacientes que presentaron niveles normales o disminuidos según el rango de referencia. Por su parte, pacientes con escala de Glasgow por debajo de 9 tienen un mayor riesgo de presentar alteración del valor de T4 (ver cuadro 7).

La disminución en el nivel sérico de T3 se observó en 14 pacientes, sin embargo, no se encontró una correlación significativa entre la evolución favorable o desfavorable entre los pacientes con alteración de esta hormona o los pacientes con niveles normales. El punto de corte, según el puntaje de la escala de Glasgow, para presentar alteración en esta hormona fue de 9 (ver cuadro 7).

Como parte de la información derivada de los niveles hormonales, se trató de realizar la invención de un índice predictor de mortalidad según la relación de T4/T3, a partir de lo cual se logró encontrar significancia estadística en relación con el riesgo de muerte. El punto de corte en esta relación es de 8, por encima de este valor se espera una mayor probabilidad de fallecer con una sensibilidad del 84%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 97.5% y valor predictivo negativo del 97.5%.

Los niveles séricos de TSH disminuyeron por debajo del límite inferior según el valor de referencia en 18 pacientes, y no se logra demostrar un aumento en ninguno de ellos. El punto de corte, según la escala de Glasgow, para encontrar alteración de la TSH es de 9. Además, no se encontró una correlación significativa entre la evolución favorable o desfavorable entre los pacientes con alteración de esta hormona o los pacientes con niveles normales.

Como resumen de lo expuesto, este estudio demostró que tan solo el 31% de los pacientes se mantuvieron con función tiroidea normal, el 10% de los casos presentó un hipotiroidismo central y el 59% de los casos presentó algún patrón compatible con el síndrome de eutiroideo enfermo.

### **Prolactina**

Los niveles elevados de prolactina se observaron en el 21% de los casos. No hubo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de prolactina entre los pacientes que fallecieron y los pacientes que sobrevivieron. Los niveles de prolactina no se correlacionan con el Glasgow de ingreso al servicio de emergencias.

### **Eje gonadal**

Hay una fuerte supresión en el eje pituitario gonadal en la fase aguda del TEC. Los niveles de testosterona fueron muy bajos en el primer día postrauma, ya que el nivel de esta hormona fue menor en los pacientes sobrevivientes, el 96% de los pacientes bajo este estudio presentaron descenso del nivel sérico de testosterona, de ellos el 75.6% fueron sobrevivientes y el 24.4% fallecieron; tan solo el 4% no presentó descensos de este valor. No se identificaron niveles supranormales de esta hormona. Además, no hubo correlación con el nivel de testosterona y la evolución clínica del paciente según el rango de la misma; y no hubo correlación con el nivel de testosterona y el puntaje de escala de Glasgow.

Los niveles de LH fueron normales en el 80% de los pacientes, y aumentado en el 20% de los pacientes. No se encontraron niveles bajos de LH en ninguno de los pacientes estudiados. Asimismo, no hubo correlación entre los niveles de LH y el valor de la escala de Glasgow, y no hay relación estadísticamente significativa con la evolución clínica del paciente.

La hormona FSH fue normal en el 96% de los casos, solo el 4% de los casos presentó niveles aumentados, es decir, no se mostraron niveles disminuidos en ningún caso. Igualmente, no hay diferencia en la evolución clínica de los pacientes según el nivel de FSH, y tampoco se logró una correlación con la escala de Glasgow inicial.

Finalmente, se investigó la posibilidad de correlación con niveles bajos de testosterona, lo cual fue secundario a niveles altos de prolactina, hormona luteinizante y hormona folículo estimulante. No hubo datos que sugieran la presencia de hipogonadismo hipogonadotrófico en TEC agudo, y no se demostró efecto inhibitorio por aumento de los niveles de prolactina.

### **Eje gonadal en mujeres**

En este punto, no se pudo establecer la fase del ciclo hormonal en el que se encontraban las pacientes durante la toma de la muestra; tampoco se pudo definir si se encontraban en una fase premenopáusica o posmenopáusica o si utilizaban suplementos exógenos, por lo que la adecuada interpretación en esta población se vio limitada.

Por su parte, GRH fue normal en el 85% de los casos y aumentó en el 15% de los casos; además, no hubo correlación con la escala de Glasgow.

### **Predictores de evolución**

La relación T4/T3 mostró correlación con la probabilidad de mortalidad en las primeras 24 horas después del ingreso del paciente. El nivel de las demás hormonas en este estudio, a pesar de que se trata de una sola toma de muestra, no tienen relación con la probabilidad de mortalidad y la estadía en la Unidad de Cuidados Neurocríticos en la evolución del TEC severo en el periodo agudo de evolución.

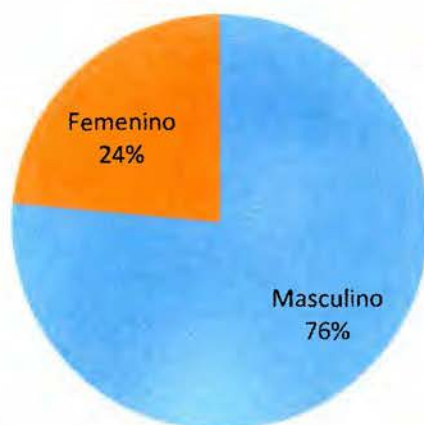
**Cuadro 1.** Descripción de las características demográficas y clínicas de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, según la condición del paciente, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016

Variable	Fallecido		Vivo		Total general	Valor de p*
	N	%	N	%		
<b>Cantidad</b>	12	23,5%	39	76,5%	51	
<b>Género</b>						
Masculino	11	28,2%	28	71,8%	39	
Femenino	1	8,3%	11	91,7%	12	
<b>Grupo de edad</b>						
< 30 años	2	13,3%	13	86,7%	15	
30 a 49 años	5	33,3%	10	66,7%	15	
50 a 69 años	2	20,0%	8	80,0%	10	
≥ 70 años	1	25,0%	3	75,0%	4	
Sin especificar	2	28,6%	5	71,4%	7	
<b>Promedio de edad en años (IC95%)</b>	44,3 (30,3 - 58,3)		39,9 (33,6 - 46,2)		40,9 (35,4 - 46,4)	> 0,05
<b>Valor promedio de la escala de Glasgow al ingreso (IC95%)</b>	5,0 (2,9 - 7,1)		6,2 (5,2 - 7,3)		6,0 (5,1 - 6,9)	> 0,05

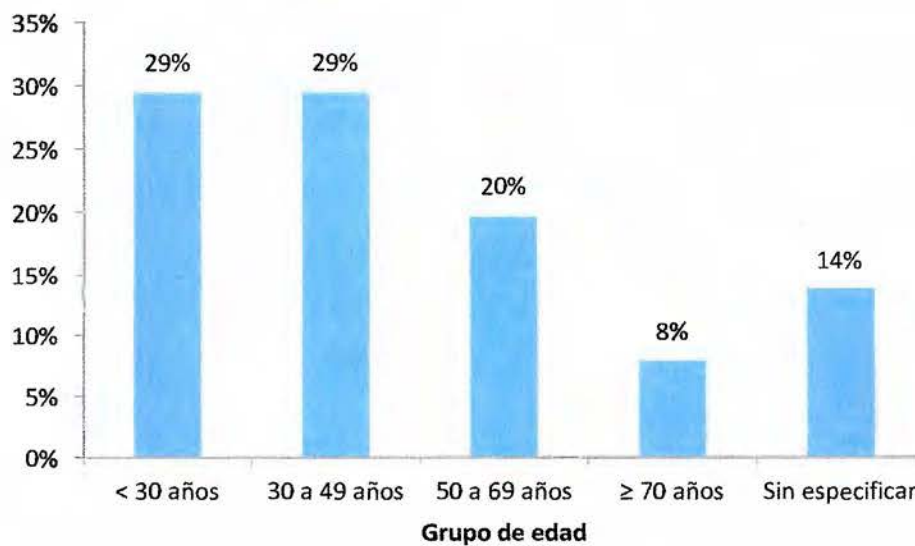
\*El valor de p corresponde a la comparación de los promedios entre los vivos y los fallecidos.



**Gráfico 1.** Distribución según género de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016



**Gráfico 2.** Distribución según grupo de edad de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016



**Cuadro 2.** Descripción del perfil endocrinológico de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, según la condición del paciente, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016

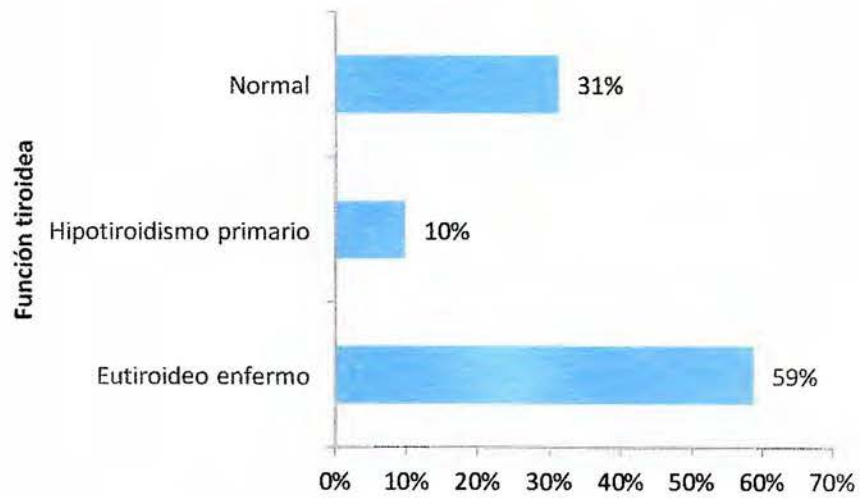
Variable	Fallecido		Vivo		Total general	Valor de p*
	n	%	N	%		
<b>Pruebas de función tiroidea</b>						
Promedio de T4 en mcg/dL (IC95%)	16,0 (14,2 - 17,7)		13,0 (12,0 - 14,0)		13,7 (12,8 - 14,6)	0,004
Promedio de T3 en mcg/dL (IC95%)	2,32 (1,83 - 2,81)		2,37 (2,21 - 2,54)		2,36 (2,21 - 2,52)	> 0,05
Promedio de TSH en mUI/L (IC95%)	0,97 (0,27 - 1,67)		0,70 (0,48 - 0,93)		0,77 (0,54 - 0,99)	> 0,05
<i>Interpretación</i>						
Eutiroideo enfermo	6	20,0%	24	80,0%	30	59%
Hipotiroidismo Central	0	0,0%	5	100,0%	5	10%
Normal	6	37,5%	10	62,5%	16	31%
<b>Prueba de LH</b>						
Promedio de LH en UI/L (IC95%)	10,01 (0,00 - 22,26)		3,13 (1,8 - 4,46)		4,93 (1,80 - 8,05)	> 0,05
Promedio de LH en UI/L (IC95%) en hombres	10,63 (0,00 - 24,13)		2,28 (1,11 - 3,45)		4,90 (0,85 - 8,96)	> 0,05
Promedio de LH en UI/L (IC95%) en mujeres		3,19	5,18 (1,46 - 8,89)		4,99 (1,66 - 8,33)	> 0,05
<i>Interpretación</i>						
Aumentada	4	44,4%	5	55,6%	9	20%
Normal	8	21,6%	29	78,4%	37	80%
<b>Prueba de FSH</b>						
Promedio de FSH en UI/L (IC95%)	5,03 (1,95 - 8,12)		5,57 (1,38 - 9,75)		5,43 (2,29 - 8,56)	> 0,05

Variable	Fallecido		Vivo		Total general	Valor de p*
	n	%	N	%		
Promedio de FSH en UI/L (IC95%) en hombres	5,17 (1,77 - 8,58)		2,47 (1,56 - 3,37)		3,32 (2,11 - 4,52)	> 0,05
Promedio de FSH en UI/L (IC95%) en mujeres	3,47		13,00 (0,00 - 27,83)		12,13 (0,00 - 25,48)	> 0,05
<i>Interpretación</i>						
Aumentado	0	0,0%	2	100,0%	2	4%
Normal	12	27,3%	32	72,7%	44	96%
<b>Prueba de GRH</b>						
Promedio de GRH en ng/mL (IC95%)	1,80 (0,29 - 3,31)		1,45 (0,78 - 2,13)		1,53 (0,94 - 2,12)	> 0,05
<i>Interpretación</i>						
Aumentado	1	16,7%	5	83,3%	6	15%
Normal	8	22,9%	27	77,1%	35	85%
<b>Prueba de Cortisol</b>						
Promedio de Cortisol en mcg/dL (IC95%)	29,56 (14,54 - 44,57)		22,84 (19,19 - 26,50)		24,52 (20,15 - 28,89)	> 0,05
<i>Interpretación</i>						
Aumentado	6	33,3%	12	66,7%	18	38%
Normal	6	20,7%	23	79,3%	29	60%
Disminuido	0	0,0%	1	100,0%	1	2%
<b>Prueba de Testosterona</b>						
Promedio de Testosterona en ng/dL (IC95%)	210,8 (125,9 - 295,7)		88,3 (47,2 - 119,5)		119,3 (82,2 - 156,4)	0,002
Promedio de Testosterona en ng/dL (IC95%) en hombres	218,7 (125,9 - 311,5)		73,3 (44,1 - 102,5)		123,5 (82,6 - 164,3)	0,006
Promedio de Testosterona en ng/dL (IC95%) en mujeres	132		104,5 (0,00 - 212,5)		107,2 (10,8 - 203,7)	> 0,05
<i>Interpretación</i>						
Normal	1	50,0%	1	50,0%	2	4%

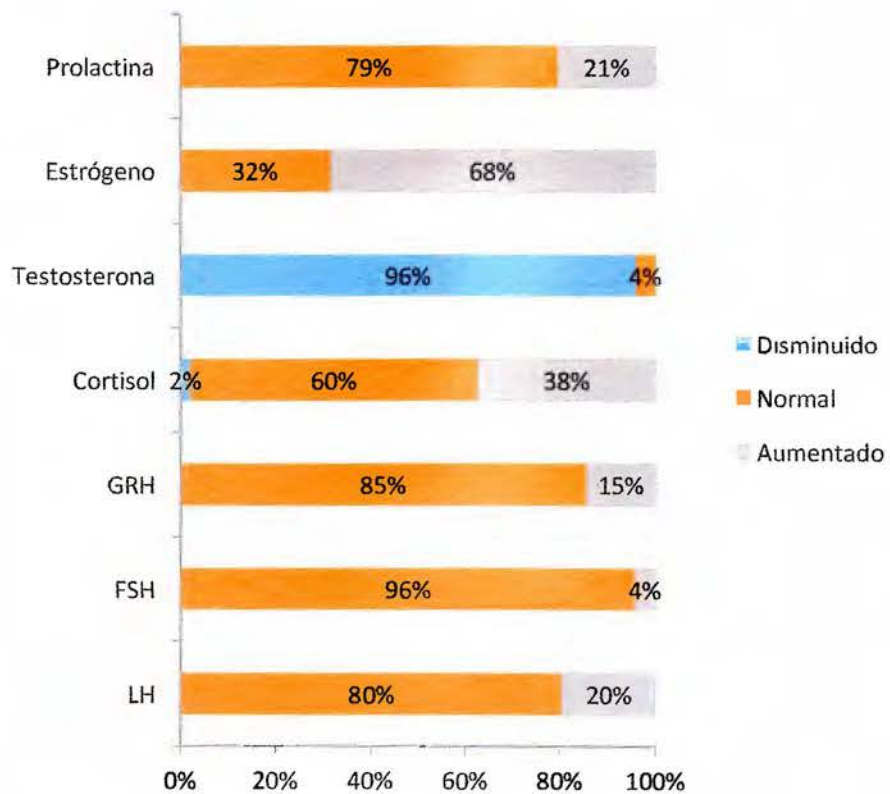
Variable	Fallecido		Vivo		Total general	Valor de p*
	n	%	N	%		
Disminuido	11	24,4%	34	75,6%	45	96%
<b>Prueba de Estrógeno</b>						
Promedio de Estrógeno en ng/dL (IC95%)	92,9 (32,8 - 152,9)		60,3 (48,9 - 71,7)		68,0 (52,6 - 83,4)	> 0,05
Promedio de Estrógeno en ng/dL (IC95%) en hombres	97,4 (28,6 - 166,1)		54,3 (41,6 - 67,0)		67,1 (46,5 - 87,6)	> 0,05
Promedio de Estrógeno en ng/dL (IC95%) en mujeres	56,7		71,7 (47,0 - 96,3)		70,3 (48,1 - 92,5)	> 0,05
<i>Interpretación</i>						
Aumentado	8	30,8%	18	69,2%	26	68%
Normal	1	8,3%	11	91,7%	12	32%
<b>Prueba de prolactina</b>						
Promedio de Prolactina en ng/dL (IC95%)	13,74 (9,22 - 18,25)		14,60 (12,11 - 17,08)		14,37 (12,31 - 16,43)	> 0,05
Promedio de Prolactina en ng/dL (IC95%) en hombres	13,86 (8,61 - 19,10)		13,52 (11,55 - 15,48)		13,64 (11,67 - 15,60)	> 0,06
Promedio de Prolactina en ng/dL (IC95%) en mujeres	12,8		16,21 (10,14 - 22,29)		15,90 (10,45 - 21,36)	> 0,07
<i>Interpretación</i>						
Aumentado	2	28,6%	5	71,4%	7	21%
Normal	7	25,9%	20	74,1%	27	79%

\*El valor de p corresponde a la comparación de los promedios entre los vivos y los fallecidos

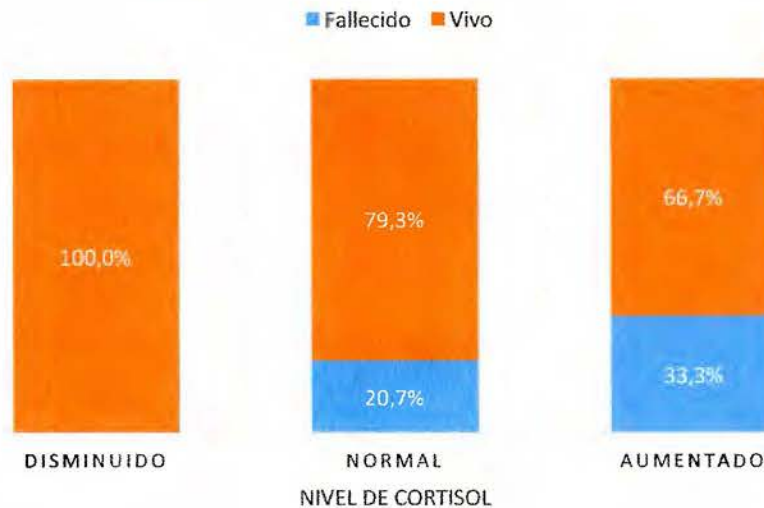
**Gráfico 3.** Distribución de la función tiroidea de los pacientes TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016



**Gráfico 4.** Distribución del perfil endocrinológico de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016



**Gráfico 5.** Distribución de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, según nivel de cortisol y condición del paciente, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016



**Cuadro 3.** Análisis univariado de la asociación de las características demográficas, clínicas y del perfil endocrinológico y la mortalidad en los pacientes con TEC severo admitidos en la unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016, según la condición del paciente.

Variable*	OR	IC95%	Valor de p
<b>Género</b>			
Femenino			
Masculino	4,32	0,46 - 100,20	0,160
<b>Grupo de edad</b>			
< 30 años			
30 a 49 años	3,25	0,41 - 31,07	0,203
50 a 69 años	1,63	0,13 - 21,44	0,663
≥ 70 años	2,17	0,06 - 58,70	0,580

Variable*	OR	IC95%	Valor de p
<b>Escala de Glasgow</b>			
< 9			
≥ 9	1,55	0,17 12,16	0,638
<b>Función tiroidea</b>			
Normal			
Alterado	0,34	0,07 1,58	0,115
<b>LH</b>			
Normal			
Alterado	2,90	0,50 17,26	0,167
<b>GRH</b>			
Normal			
Alterado	0,68	0,03 7,91	0,738
<b>Cortisol</b>			
Normal			
Alterado	1,77	0,39 8,05	0,399
<b>Testosterona</b>			
Normal			
Alterado	0,32	0,01 13,12	0,422
<b>Estrógenos</b>			
Normal			
Alterado	4,89	0,48 118,78	0,136
<b>Prolactina</b>			
Normal			
Alterado	1,14	0,12 9,55	0,889

\*No se pudieron incluir en el análisis, por las características de la variable, los hallazgos de la FSH.



**Cuadro 4.** Análisis univariado de la asociación entre los niveles de prolactina y los niveles de FSH, LH y testosterona en los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016, según la condición del paciente.

Hormona	Coeficiente de regresión de prolactina			Valor de p
	de prolactina	IC95%		
FSH	-0,100	-0,630	0,430	> 0,05
LH	0,090	-0,678	0,859	> 0,05
Testosterona	-4.31	-12,34	3,74	> 0,05

**Cuadro 5.** Análisis univariado de la asociación entre el valor de la escala de Glasgow y el perfil endocrinológico de los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016, según la condición del paciente.

Hormona	Coeficiente de regresión de escala de Glasgow			Valor de p
	Glasgow	IC95%		
TSH	0,013	-0,070	0,096	> 0,05
T4	0,043	-0,255	0,342	> 0,05
T3	0,038	-0,019	0,096	> 0,05
Cortisol	0,055	-1,706	1,816	> 0,05
GRH	-0,103	-0,308	0,101	> 0,05
FSH	0,806	-0,317	1,929	> 0,05
LH	-0,383	-1,527	0,761	> 0,05
Estrógenos	-0,520	-6,275	5,244	> 0,05
Prolactina	-0,029	-0,773	0,715	> 0,05
Testosterona	-7,100	-17,960	3,769	> 0,05

**Cuadro 6.** Promedio de la escala de Glasgow en los pacientes TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016, según la alteración de la función tiroidea y de los niveles de cortisol

<b>Hormonas</b>	<b>Promedio</b>	<b>IC95%</b>		<b>Valor de p</b>
<b>Tiroides</b>				
Normal	6,1	3,7	8,6	> 0,05
Alterada	5,9	5,0	6,7	
<b>Cortisol</b>				
Normal	5,3	4,5	6,2	> 0,05
Aumentado	6,6	4,7	8,5	

**Cuadro 7.** Estimación del punto de corte de la escala de Glasgow para valorar la alteración de la función tiroidea en los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016

<b>Parámetro</b>	<b>Valor</b>	<b>IC95%</b>	
Sensibilidad	90,6%	80,5%	100,0%
Especificidad	28,6%	4,9%	52,2%
Valor predictivo positivo	74,4%	60,7%	88,1%
Valor predictivo negativo	57,1%	20,5%	93,8%
Punto de corte*	9		

\*Por debajo de este valor se espera, de acuerdo con los parámetros del cuadro, encontrar alteración de la función tiroidea.

**Cuadro 8.** Estimación del punto de corte de la escala de Glasgow para valorar la alteración de los niveles de cortisol en los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016

<b>Parámetro</b>	<b>Valor</b>	<b>IC95%</b>	
Sensibilidad	31,3%	8,5%	54,0%
Especificidad	96,3%	89,2%	100,0%
Valor predictivo positivo	83,3%	53,5%	100,0%
Valor predictivo negativo	70,3%	55,5%	85,0%
Punto de corte*	9		

\*Por encima de este valor se espera, de acuerdo con los parámetros del cuadro, encontrar alteración de los niveles de cortisol.

**Cuadro 9.** Valor promedio de la relación T4/T3 en los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016, según la condición del paciente.

<b>Condición del paciente</b>	<b>Promedio</b>	<b>IC95%</b>		<b>Valor de p</b>
Fallecido	8,40	6,33	10,48	0,015
Vivo	5,65	5,07	6,23	

**Cuadro 10.** Estimación del punto de corte de la relación T4/T3 en cuanto a mortalidad en los pacientes con TEC severo admitidos en la Unidad de Neurocríticos del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, en el periodo comprendido entre marzo del 2015 y febrero del 2016

Parámetro	Valor	IC95%	
Sensibilidad	54,6%	25,1%	84,0%
Especificidad	91,9%	83,1%	100,0%
Valor predictivo positivo	66,7%	35,9%	97,5%
Valor predictivo negativo	87,2%	76,7%	97,7%
Punto de corte*	8		

\*Por encima de este valor se espera, de acuerdo con los parámetros del cuadro, una mayor probabilidad de fallecer.

## Discusión

En el presente estudio retrospectivo se describen alteraciones en los niveles de hormonas de la glándula pituitaria anterior, en la fase aguda del TEC, el cual podría necesitar un tratamiento adecuado y de manera protocolizada. Los principales hallazgos de este estudio son:

1. Una gran proporción de pacientes presentan elevación de cortisol en la fase aguda, la cual puede estar relacionada como respuesta aguda al estrés. Una baja proporción presenta datos compatibles con insuficiencia suprarrenal aguda, con la limitante de que, para definir esta condición, el punto de corte como tal no está del todo bien definido y no se practicaron pruebas de estimulación. La alteración en el patrón del cortisol no demostró correlación con la evolución durante la estancia en la Unidad de Cuidados Neurocríticos.
2. No hubo asociación estadísticamente significativa en cuanto al nivel de supresión del eje gonadal con la mortalidad o supervivencia en el periodo agudo de TEC.
3. La correlación entre T4/T3 podría inferir cuáles pacientes podrían tener más riesgo de muerte en la fase aguda.
4. Los trastornos más frecuentemente encontrados están relacionados con las hormonas reguladas por el eje de la TSH. Sin embargo, el patrón más encontrado es el compatible con síndrome eutiroideo enfermo. En general, no hay correlación entre la puntuación de escala de Glasgow inicial con el nivel de hormonas.

En años anteriores, los estudios han demostrado insuficiencia permanente del eje hipotálamo hipofisiario en pacientes que han sufrido TEC severo. La posibilidad de realizar este tamizaje para la corrección y tratamiento hormonal correspondiente ha sido propuesta en algunos centros. Empero, el valor de corte para poder definir cuál es el mejor criterio utilizado para determinar la insuficiencia hormonal no está del todo claro, ni el test es el más recomendado para aplicar en este grupo de pacientes.

La interpretación del nivel hormonal en la fase aguda es muy compleja, y correlacionarlo con los cambios esperados en la enfermedad crítica aún más, por lo que el lograr definir a cuáles pacientes se debe suplementar para modificar los índices de mortalidad aún carece de niveles adecuados de evidencia.

Los beneficios potenciales del reemplazo hormonal en la disfunción endocrina asociada a TEC no está clara, excepto en los pacientes en los que se logre demostrar un déficit en el eje de ACTH Cortisol. Algunos estudios de reemplazo hormonal en deficiencia aguda en enfermedad crítica, han fallado en demostrar los beneficios. En contraste, hay algunos estudios en insuficiencia de cortisol que han demostrado que su suplementación ha aumentado la mortalidad. Los cambios hormonales agudos pueden ser atribuidos a adaptación fisiológica al estrés.

Incluso, estudios previos han mezclado los traumas leves, moderados y severos, por lo que la disfunción hormonal ha presentado gran cantidad de variaciones. En este estudio, se presenta el análisis retrospectivo del nivel de hormonas en fase aguda de TEC en un grupo de pacientes homogéneo, de acuerdo con un estricto protocolo de investigación, en el cual se encontraron cambios hormonales dependientes de la hipófisis anterior secundario a TEC agudo, bajos niveles de hormonas tiroideas, fuerte supresión del eje pituitario gonadal e incremento de los niveles de prolactina.

### **Eje hipotalámico hipófisis adrenal**

La elevación de cortisol es una respuesta fisiológica al estado crítico, el cual modula el metabolismo y proporciona energía a órganos vitales, con gran efecto en el soporte del sistema circulatorio, y suprime la excesiva respuesta del sistema inmune. Una tarea endocrina primaria en el abordaje del paciente con TEC es no pasar por alto una deficiencia clínica evidente del eje hipotálamo hipofisario suprarrenal, con insuficiencia aguda de cortisol caracterizado por hiponatremia, hipotensión, que puede amenazar la vida con la necesidad de reconocimiento rápido y suplementación temprana y adecuada. Sin embargo, debe reconocerse que el diagnóstico correcto de la insuficiencia de cortisol en un paciente crítico es difícil y que todavía faltan criterios de diagnóstico estrictos.

Dentro de las recomendaciones recientes está el considerar los niveles de cortisol sérico de la mañana disminuidos en relación con la insuficiencia suprarrenal aguda y tratar con dosis de estrés de Hidrocortisona IV (es decir, 200 - 300 mg / d). Además, se encuentra el cortisol disminuido solamente en el 2% de los pacientes de dicho estudio, lo cual no representó un aumento de la mortalidad en esta condición como tal. Ningún paciente en el

estudio actual recibió glucocorticoides, a pesar de ello, no se encontró asociación entre los niveles bajos de cortisol y el aumento de la mortalidad o resultado desfavorable.

Las anomalías en la dinámica del cortisol después de una lesión cerebral traumática grave son inconsistentes y las correlaciones entre los niveles séricos de cortisol y los resultados clínicos han sido contradictorias, ya que los niveles altos y bajos de cortisol sérico se han asociado con malos resultados. Por su parte, el estudio CRASH indicó un aumento de la mortalidad en pacientes con TEC tratados con dosis farmacológicas de metilprednisolona. Además, la evidencia experimental sugiere que la supresión de niveles elevados de cortisol reduce el daño neuronal después de diferentes insultos, por lo tanto, se necesitan más estudios para responder a la pregunta de si un paciente con TEC se beneficiará o no de la terapia de reemplazo con dosis de estrés de glucocorticoides.

En estudios como este es importante reconocer la amplia gama de factores que pueden influir potencialmente en los niveles hormonales en pacientes críticamente enfermos bajo cuidados neurointensivos completos.

### **Eje tiroideo**

Los niveles de T4 y T3 fueron bajos en la fase aguda de TEC, los cuales presentan una disminución significativa del día 1. Investigaciones anteriores han sugerido una asociación entre la supresión más fuerte del eje hipotalámico tiroideo en las lesiones más graves y los resultados pobres. Las disminuciones observadas en la concentración sérica de ambas hormonas tiroideas y TSH son consistentes con una supresión central del eje hipotálamo hipófisis tiroideo, lo cual es apoyado por estudios post mortem que muestran una disminución de la expresión de la hormona liberadora de tirotropina en el núcleo paraventricular hipotalámico de los pacientes con una disminución del nivel sérico T3.

En las enfermedades críticas, el T3 sérico puede incluso llegar a ser indetectable sin dar lugar a una concentración elevada de TSH sérica. En la actualidad, no está claramente establecido si esto refleja una adaptación del organismo a la enfermedad o, en su lugar, una condición potencialmente deletérea que conduce al hipotiroidismo a nivel tisular. Es probable que la regulación transitoria hacia abajo en todos los niveles del eje, TSH en el nivel hipotálamo hipofisario y una disminución de T3 es parte de la adaptación neuroendocrina a una enfermedad crítica en un intento de ahorrar energía. En el presente

estudio no se logró correlacionar que dicha alteración pueda predecir una evolución clínica más desfavorable en lo agudo de la enfermedad.

### **Prolactina**

En este punto, se encuentran niveles elevados de prolactina en suero, con un incremento del día 1 en el 21% de los casos. Estos resultados están en discordancia con los estudios previos que muestran hiperprolactinemia en más del 50% de los pacientes en la fase temprana aguda después de TEC. Aparte de esto, no se encontró correlación entre los niveles de prolactina en suero día 1 y la gravedad de TEC que se informó en algunos estudios anteriores. Tampoco se podrían utilizar los niveles de prolactina en la fase aguda como factor pronóstico del resultado clínico.

La gonadotropina (LH / FSH) y la secreción de testosterona se inhiben por niveles elevados de prolactina en pacientes con prolactinomas. Sin embargo, en este estudio los niveles elevados de prolactina en TEC agudo no parecen contribuir a la supresión del eje pituitario gonadal, lo que es similar a estudios previos.

### **Eje pituitario gonadal**

La inhibición central del eje pituitario gonadal es un hallazgo consistente en una enfermedad crítica, incluyendo el TEC. Además, es considerada una respuesta adaptativa al estrés fisiológico severo; es decir, un apagado temporal de andrógenos anabólicos en circunstancias de estrés agudo para preservar la energía y los sustratos metabólicos para funciones vitales.

En concordancia con estudios previos, se encontró una fuerte inhibición central del eje pituitario gonadal ya al día 1, cuando el 100% de los pacientes masculinos mostraba niveles de testosterona por debajo del intervalo de referencia. Lo anterior no coincide con un estudio previo que muestra una alta incidencia de hipogonadismo hipogonadotrófico en el período inmediato post TEC. Estudios anteriores han demostrado claramente que los niveles de testosterona en los hombres y los niveles de estrógenos en las mujeres caen significativamente dentro de las primeras 24 horas después del TEC y permanecen bajos durante 7-10 días. En el presente estudio no se pudieron correlacionar de manera estadística



los resultados como muestra representativa de los niveles de testosterona con evolución clínica.

### **Predicción de resultados**

En la búsqueda de biomarcadores como predictor de evolución clínica después del TEC, se prueba la hipótesis de que los niveles hormonales pueden predecir los resultados en la etapa aguda de la evolución del TEC. No se logró correlacionar significativamente los niveles de hormonas con mortalidad; sin embargo, se intentó correlacionar un índice que podría plantear la posibilidad de predicción de mortalidad, utilizando la relación T4/T3. El punto de corte en esta relación es de 8, por encima de este valor se espera una mayor probabilidad de fallecer con una sensibilidad del 84%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 97.5% y valor predictivo negativo del 97.5%.

### **Limitaciones y sesgos del estudio**

Este estudio está limitado al ser un trabajo retrospectivo monocéntrico con una pequeña cantidad de pacientes que limita la adecuada interpretación de datos. Otra limitante fue que solo se logró obtener una muestra para el análisis hormonal en las siguientes 24 horas del ingreso a la Unidad de Cuidados Neurocríticos y que no se pudo dar seguimiento con muestras subsecuentes para ver el comportamiento al transcurrir los días, por lo que algunos valores podrían no correlacionarse con el comportamiento adaptativo al estrés en la evolución clínica descrita en otros estudios.

Este estudio está limitado por el hecho de que los niveles de hormona LH y FSH se evaluaron solo una vez al día. Dado el patrón secretor pulsátil conocido de LH y FSH, el verdadero patrón de su liberación en el ajuste agudo requeriría muestreo repetido a intervalos cercanos. Además, debido a la falta de información sobre el estado menstrual de la población femenina, el eje gonadal no pudo analizarse en detalle.

Asimismo, en esta investigación, no se realizaron pruebas de estimulación hormonal que en algunos casos pueden proporcionar información más detallada sobre la capacidad de respuesta del eje hipotálamo-hipófisis. Aunque estas pruebas de estimulación se realizaron en algunos estudios previos, son difíciles de hacer durante los primeros días después del trauma con el paciente bajo cuidados intensivos neurocríticos. Además, la

intención del estudio no era explorar la permeabilidad del eje hipotálamo-hipofisario, sino investigar los efectos inducidos por el trauma en los niveles hormonales.

Finalmente, muchos de los pacientes en el estudio sufrieron múltiples lesiones, por lo que los datos no permiten discriminar qué proporción de la alteración hormonal es causada por el mismo TEC y cuánto es causado por las lesiones extracraneales y situación crítica de la enfermedad.

## **Conclusiones**

El impacto clínico de las alteraciones agudas de los niveles hormonales en pacientes con lesión cerebral grave, sigue siendo ampliamente desconocido. Es probable que la mayoría de los cambios representen una respuesta fisiológica adaptativa a una enfermedad crítica; sin embargo, los estudios experimentales indican que los efectos hormonales sobre el sistema nervioso central en las fases aguda, subaguda y de recuperación a largo plazo pueden ser importantes para el daño neuronal secundario y los procesos de plasticidad y recuperación.

En este estudio se encontró que los niveles hormonales en la fase aguda temprana de TEC se pueden utilizar en modelos para predecir el resultado clínico. Empero, las variables tradicionales de fase aguda, es decir, presión intracraneana parecen ser superiores y se necesitan grandes cohortes para la evaluación adicional y la confirmación de marcadores de evolución fiables. Estudios futuros deben ser diseñados para asegurar una alta robustez diagnóstica para la correcta identificación de predictores confiables, ya que los resultados pueden ser altamente dependientes de las trampas diagnósticas.

En conclusión, se hallan alteraciones dinámicas pronunciadas en los niveles hormonales dependientes de la hipófisis en el día 1 del TEC grave. Los niveles de cortisol por debajo de los límites de corte propuestos para la insuficiencia suprarrenal, se encontraron en una pequeña proporción de los pacientes sin asociación con resultados clínicos desfavorables. La supresión temprana más fuerte del eje hipófisis gonadal se presentó en la mayoría de los pacientes sin lograr una adecuada correlación con la evolución clínica desfavorable. Si estos hallazgos son aplicables para otros grupos de pacientes con TEC tratados con otros regímenes de tratamiento, hay que evaluarlos más a fondo.

## **Recomendaciones**

1. Se necesita más estudios para establecer pautas definitivas para definir cuáles pacientes se podrían beneficiar de la reposición hormonal en la evaluación inicial de TEC:
  - a. Todo paciente que ingrese a una Unidad de Cuidado Neurocrítico con el diagnóstico de TEC severo debe vigilarse por datos compatibles con insuficiencia del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal.
  - b. Se debe diseñar un estudio que valore el hipopituitarismo en lo que respecta al impacto en la recuperación y evolución del TEC a los seis meses de evolución, con el fin de determinar si son necesarias las estrategias protocolizadas de suplementación hormonal.
  - c. El análisis en trabajos futuros de esta patología deben incorporar mediciones en diferentes intervalos para correlacionar, de manera más adecuada, los valores obtenidos con las características de liberación pulsátil de algunas de las hormonas evaluadas.
  - d. Se debe valorar la necesidad de incorporar a la práctica clínica habitual en la evolución de estos pacientes, protocolos que incluyan la valoración de pruebas de estimulación hormonal.
  - e. Se debe promover la formación de grupos multidisciplinarios, entre los que se incluyen internistas, endocrinólogos, neurólogos e intensivistas y fisiatras para la evaluación de la disfunción.
  - f. Se debe intensificar la identificación de los pacientes en riesgo de desarrollar disfunción mediante la historia clínica orientada y la búsqueda de antecedentes de endocrinopatía.
  - g. Se debe promover el diagnóstico oportuno de la disfunción neuroendocrina mediante monitoreo estrecho de la función hipotálamo hipófisis en los espacios de tiempo recomendados para ello.
  - h. Identificar las alteraciones que ameriten reemplazo oportuno, como lo son: la diabetes insípida, el hipotiroidismo y la insuficiencia adrenal secundaria.
  - i. Realizar una valoración objetiva de la eficacia del reemplazo con escalas validadas.

## **Bibliografía**

- Agha, A., Rogers, B., Sherlock, M., O'Kelly, P., Tormey, W., Phillips, J. and Thompson, C. J. (2004). Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 89 (10), 4929–4936.
- Agha, A., Thornton, E., O'Kelly, P., Tormey, W., Phillips, J. and Thompson, C. J. (2004). Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 89 (12), 5987–5992.
- Agha, A., Phillips, J., O'Kelly, P., Tormey, W. And Thompson, C. J. (2005). The natural history of post-traumatic hypopituitarism: Implications for assessment and treatment. *The American Journal of Medicine*. 118 (12), 1416.
- Agha, A., Sherlock, M., Phillips, J., Tormey, W. and Thompson, C. J. (2005). The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *European Journal of Endocrinology*. (152), 371–377.
- Aimaretti, G. *et al.* (2005). Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 90 (11), 6085–6092.
- Benvenga, S., Campenní, A., Ruggieri R. M. and Trimarchi, F. (2000). Hypopituitarism secondary to head trauma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 85, 675-80.
- Bondanelli, M. *et al.* (2002). Evidence for integrity of the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis in patients with severe head trauma during rehabilitation. *Metabolism*. 51 (10), 1363–9.
- Carrillo-Esper, R. y Castro-Padilla, J. F. (2009). Disfunción neuroendocrina secundaria a traumatismo craneoencefálico. Una nueva y vanguardista línea de investigación clínica de la Unidad de Terapia Intensiva. *Revista Invest. Médica Sur Mex*. 8 (4), 185-190.

Crompton, M. R. (1971). Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain*. 94 (1), 165-72.

Herrmann, M., Jost, S., Kutz, S., Ebert, A. D., Kratz, T., Wunderlich, M. T. and Synowitz, H. (2000). Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography. *Journal of neurotrauma*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 17 (2), 113–22.

Kelly, D. F., Gonzalo, I. T., Cohan, P., Berman, N., Swerdloff, R., and Wang, C. (2000). Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J. Neurosurgery*. 93 (5), 743-752.

Lieberman, S. A., Oberoi, A. L., Gilkinson, C. R., Masel, B. E. and Urban, R. J. (2001). Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 86 (6), 2752-6.

Olivecrona, Z., Dahlqvist, P. and Koskinen, L. O . (2013). Acute neuro-endocrine profile and prediction of outcome after severe brain injury. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 21-33.

Schneider, H. J., Kreitschmann-Andermahr, I., Ghigo, E., Stalla, G. K. and Agha, A. (2007). Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 298. (12), 1429-1438.

## Anexo 1.

Instrumento de recolección de datos

Hoja de información general

Disfunción hipofisaria aguda en paciente con Trauma Craneoencefálico Severo

Paciente N° \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_

Género \_\_\_\_\_

Diagnóstico \_\_\_\_\_

Glasgow inicial \_\_\_\_\_

Hallazgo Tac inicial \_\_\_\_\_

Resultado de laboratorios

Test	Valor reportado	Rango de referencia
T4		10.3-25.7pmol/l
T3		2.3-6.3Pg/ml
TSH		0.4-4.0uIU/ml
LH		Menos de 6 mIU/ml
FSH		Menos de 20mU/ml
GRH		Hasta 3ng/ml
Cortisol		5-25ug/dl
Testosterona		286-1511ng/dl 20 a 49 años
Estrógenos		Fase folicular 10 a 200 pg/ml

		Fase lútea 15 a 250 pg/ml Medio ciclo 120 a 375 pg/ml Menopausia hasta 14 pg/ml
Prolactina		1.9 a 25 ng/ml

Condición de egreso ( ) estable ( ) fallecido

## Anexo2

### Operacionalización de variables e indicadores por objetivo

Objetivo específico	Descriptor	Variables	Indicadores
<p>Caracterizar sociodemográfica y clínicamente a los pacientes con trauma craneoencefálico severo que ingresan a la Unidad de Neurocríticos en el periodo de estudio.</p>	<p>Características sociodemográficas</p> <p>Características clínicas</p>	<p>Edad</p> <p>Género</p> <p>Diagnóstico de ingreso</p> <p>Glasgow de ingreso</p> <p>Hallazgo en el TAC</p>	<p>_____ (años cumplidos)</p> <p>Masculino _____</p> <p>Femenino _____</p> <p>_____ especifique</p> <p>Puntaje en escala de Glasgow _____</p> <p>TAC normal _____</p> <p>TAC no normal _____</p>
<p>Establecer el perfil hipofisiario anterior del grupo de estudio durante el período de tiempo establecido.</p>	<p>Perfil endocrinológico</p>	<p>Muestra de sangre periférica</p>	<p>Concentración hormonal</p> <p>T4, T3, TSH</p> <p>Prolactina</p> <p>Hormona de crecimiento</p> <p>Cortisol</p> <p>FSH</p> <p>LH</p>
<p>Describir la evolución de este grupo de pacientes</p>	<p>Asociación del perfil hormonal a mayor mortalidad</p>	<p>Mortalidad</p>	<p>_____ # de pacientes asociados con la alteración hormonal</p>