



Disfunción neuroendocrina en el enfermo neurocrítico

Raúl Carrillo Esper,* Jesús Fernando Castro Padilla**

RESUMEN

Introducción: en México, el traumatismo de cráneo es un problema de salud pública y es la tercera causa de muerte. La disfunción neuroendocrina asociada con el trauma de cráneo se reporta cada vez más en la bibliografía como causa de morbilidad y mortalidad y mala respuesta a la rehabilitación.

Pacientes y método: pacientes con enfermedades neurológicas agudas que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del hospital de la Fundación Clínica Médica Sur. Se realizó la determinación basal de hormonas hipofisarias al ingreso, a las 36 horas y a las 48 horas.

Resultados: cinco pacientes con enfermedad neurológica aguda. Tres enfermos con traumatismo de cráneo grave, una enferma con vasculitis primaria del sistema nervioso central, un enfermo con hemorragia subaracnoidea secundaria a rotura de aneurisma asociada con urgencia hipertensiva. Todos los pacientes tuvieron algún tipo de disfunción neuroendocrina caracterizada por hipotiroidismo de origen central, grados variables de hipogonadismo hipogonadotrófico e hiperprolactinemia.

Conclusiones: la disfunción neuroendocrina se asocia con incremento de la morbilidad y mortalidad y repercusión negativa en la respuesta a la rehabilitación. El reconocimiento temprano y oportuno, así como la forma de abordaje y monitorización de este padecimiento, es obligado para el grupo multidisciplinario que trata a este grupo de pacientes.

Palabras clave: traumatismo de cráneo, disfunción neuroendocrina, eje hipotálamo-hipofisario.

ABSTRACT

Introduction : In Mexico, traumatic brain injury is a public health problem and the thirth cause of death. The neuroendocrine dysfunction associated to traumatic brain injury is a common cause of increased morbimortality and a negative response to rehabilitation.

Patients and methods: Patients with acute neurologic illnes that were admitted to the intensive care unit (ICU) of the Hospital of the Clinical foundation Médica Sur. Basal determinations of hipofiseal hormones at admittance, at 36 hours and at 48 hours.

Results: 5 patients with acute neurological illness. Three patients with traumatic brain injury, one patient with primary CNS vasculitis, one patient with subarachnoid haemorrhage associated with aneurysm rupture. All patients presented neuroendocrine dysfunction with variable grades predominantly central hypotiroidism, hypogonadotrophic hypogonadism and hyperprolactinemia.

Conclusions: The neuroendocrine dysfunction is associated with increase in the morbimortality and negative impact in the response to the rehabilitation. To Increase awareness, and to know an approach mode and screening of this clinical entity is imperative for the multi-disciplinary group involucrated with this patients.

Key word: traumatic brain injury, neuroendocrine dysfunction, hypothalamus-hypofiseal axis.

En México, el traumatismo de cráneo es un problema de salud pública y es la tercera causa de muerte, con 35,567 defunciones anuales, con una mortalidad de 38.8 por cada 100,000 habitantes y la segunda de discapacidad física grave en la población económicamente activa.¹ En Estados Unidos,

al igual que en nuestro país, el traumatismo de cráneo es la principal causa de muerte e incapacidad en adultos jóvenes.²

En los enfermos con traumatismo de cráneo, la disfunción neuroendocrina se describió por primera vez en 1918 por Cyran.³ Esta publicación no tuvo la repercusión

* Academia de Medicina. Academia de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

** Residente de segundo año de la especialidad de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico. Fundación Clínica Médica Sur, AC.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo Esper. Puente de Piedra 150, colonia Toriello Guerra, CP 14050, México, DF.

Correo electrónico: lastmaclein@hotmail.com
Recibido: marzo, 2009. Aceptado: mayo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Carrillo ER, Castro PJF. Disfunción neuroendocrina en el enfermo neurocrítico. Med Int Mex 2009;25(4):270-7.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

esperada y fue hasta 50 años después que los estudios clásicos de Escamilla y Lisser,⁴ Altman y Pruzanzki⁵ y Edward y Clark,⁶ reiniciaron el interés por el estudio de esta nueva enfermedad endocrinológica, reuniendo en total 53 pacientes.

La disfunción neuroendocrina secundaria a traumatismo de cráneo ha sido poco estudiada, porque durante mucho tiempo se consideró causa infrecuente de hipopituitarismo. Por esto se diagnostica con poca frecuencia, lo que tiene repercusión negativa en la rehabilitación y se ha asociado con incremento en la morbilidad y mortalidad. La disfunción neuroendocrina se presenta con síndromes clínicos específicos de deficiencia hormonal total, parcial y, en muchas ocasiones, de manera subclínica, en donde sólo se identifican deficiencias de una o varias hormonas hipofisarias mediante la medición de concentraciones séricas.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo y observacional en el que se incluyeron pacientes con padecimientos neurológicos agudos que ingresaran al servicio de Terapia Intensiva del Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur. Al ingreso se determinó la concentración de hormonas hipofisarias, y a las 36 horas y 48 horas. Se determinaron: tiroxina (T4), triyodotironina (T3), hormona estimulante de tiroides (TSH), tiroxina libre (T4L), estradiol, progesterona, testosterona, prolactina, hormona de crecimiento (HC), cortisol, hormona folículo estimulante (HFE), hormona luteinizante (HL) obtenidas por técnica de quimioluminiscencia. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años de edad, con afección neurológica aguda que no tuvieran antecedentes de enfermedad previa, sobre todo endocrina, ni hubieran recibido sustitución hormonal o terapia actual con fármacos que alteraran el eje hipófisis-hipotálamo-órgano blanco. Los criterios de eliminación fueron: muerte cerebral o muerte durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.

RESULTADOS

Se obtuvieron los perfiles hormonales de cinco pacientes neurocríticos: tres enfermos con traumatismo de cráneo, una enferma con vasculitis primaria de sistema nervioso central y otro con hemorragia subaracnoidea secundaria a una urgencia hipertensiva. La edad promedio del grupo fueron 48 años.

Paciente 1 (cuadro 1) con traumatismo de cráneo grave. Disminución de las concentraciones séricas de T3 y TSH con T4 y T4L normales. Concentraciones séricas de progesterona variables en las tres mediciones. Concentraciones de hormona folículo estimulante normales. Disminución de las concentraciones séricas de hormona luteinizante y testosterona. Concentraciones altas de estradiol. Disminución de las concentraciones séricas de testosterona. Hormona de crecimiento normal. Concentraciones altas de cortisol. Hiperprolactinemia.

Cuadro 1. Perfil hormonal paciente 1. Traumatismo de cráneo

Hormona	Ingreso	36 hrs	48 hrs
T3 (.72-1.62 ng/mL)	0.51	0.49	0.47
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	6.6	5.8	5.4
TSH (.55-5.46 µg/mL)	0.15	0.16	0.11
TST (175-781 ng/dL)	155.8	141.2	108.4
HC (.003-.971 ng/dL)	0.203	6.034	0.512
Cortisol (6.7-22.6 µg/dL)	9.6	118.8	120.4
PRL (2.6-13.1 ng/dL)	18.9	19.2	27.6
T4 libre (.49-1.14 ng/dL)	0.98	0.74	0.64
Estradiol (20-75 pg/mL)	119	70	58
HFE (1.3-19.3 mµ/mL)	1.2	1.5	1.3
HL(1.2-8.6 mµ/mL)	0.7	1	1
Progesterona (.10-.84 ng/mL)	0.23	5.07	0.08

T3 triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento, PRL: prolactina, HFE: hormona folículo estimulante, HL: hormona luteinizante.

Paciente 2 (cuadro 2) con traumatismo de cráneo grave. Concentraciones séricas de T3, T4, TSH bajas. T4L normal. Hormona folículo estimulante, hormona luteinizante y estradiol normales. Progesterona, testosterona normal, hormona de crecimiento y cortisol normales. Hiperprolactinemia.

Paciente 3 (cuadro 3) con traumatismo de cráneo grave. Concentraciones hormonales de T3, T4 y TSH bajas, con concentraciones normales de tiroxina libre. Disminución de las concentraciones séricas de HFE y HL. Concentraciones de estradiol altas. Disminución de las concentraciones normales de testosterona. Progesterona normal. HC, cortisol y prolactina con concentraciones séricas altas.

Paciente 4 (cuadro 4) con vasculitis primaria del sistema nervioso. Concentraciones de T3, T4 y TSH bajas, con concentraciones normales de tiroxina libre. Concentraciones

Cuadro 2. Perfil hormonal paciente 2. Traumatismo craneoencefálico

<i>Hormona</i>	<i>Ingreso</i>	<i>36 hrs</i>	<i>48 hrs</i>
T3 (.72-1.62 ng/mL)	1.06	0.46	0.43
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	7.7	0.86	0.7
TSH (.55-5.46 µg/mL)	2.6	0.35	0.12
TST (175-781 ng/dL)	233.7	214.6	69
HC (.003-.971 ng/dL)	0.536	0.97	0.95
Cortisol (6.7-22.6 µg/dL)	25.8	14	21
PRL (2.6-13.1 ng/dL)	18.5	21.5	23
T4 libre (.49-1.14 ng/dL)	0.88	0.86	0.7
Estradiol (20-75 pg/mL)	32	33	31
HFE (1.3-19.3 mµ/mL)	7	5.3	0.12
HL(1.2-8.6 mµ/mL)	3.7	2.2	0.5
Progesterona (.10-.84 ng/mL)	1.46	0.56	0.59

T3 triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento, PRL: prolactina, HFE: hormona folículo estimulante, HL: hormona luteinizante.

Cuadro 3. Perfil hormonal paciente 3. Traumatismo craneoencefálico

<i>Hormona</i>	<i>Ingreso</i>	<i>36 hrs</i>	<i>48 hrs</i>
T3 (.72-1.62 ng/mL)	0.31	0.4	0.35
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	7.4	5.6	5
TSH (.55-5.46 µg/mL)	0.19	0.2	0.5
TST (175-781 ng/dL)	41.1	56	75
HC (.003-.971 ng/dL)	2.32	1.8	0.99
Cortisol (6.7-22.6 µg/dL)	20.8	23	25.4
PRL (2.6-13.1 ng/dL)	13.6	15	16.3
T4 libre (.49-1.14 ng/dL)	1	1.14	0.6
Estradiol (20-75 pg/mL)	90	85	72
HFE (1.3-19.3 mµ/mL)	1.1	1	1.1
HL(1.2-8.6 mµ/mL)	0.7	1.1	0.8
Progesterona (.10-.84 ng/mL)	0.3	0.09	0.1

T3 triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento, PRL: prolactina, HFE: hormona folículo estimulante, HL: hormona luteinizante.

nes séricas altas de HFE, con HL normal. Concentraciones de estradiol y testosterona bajas. Progesterona, cortisol y hormona de crecimiento normales. Hiperprolactinemia.

Paciente 5 (cuadro 5) con hemorragia subaracnoidea secundaria a urgencia hipertensiva asociada con malformación arteriovenosa. Disminución de las concentraciones

Cuadro 4. Perfil hormonal paciente 4. Vasculitis del sistema nervioso central

<i>Hormona</i>	<i>Ingreso</i>	<i>36 hrs</i>	<i>48 hrs</i>
T3 (.72-1.62 ng/mL)	0.18	0.17	0.18
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	5.9	5.6	5.2
TSH (.55-5.46 µg/mL)	0.35	0.06	0.06
TST (175-781 ng/dL)	41.3	10	11
HC (.003-.971 ng/dL)	2.5	3.7	2.9
Cortisol (6.7-22.6 µg/dL)	20.9	14	19
PRL (2.6-13.1 ng/dL)	43	33.3	40.2
T4 libre (.49-1.14 ng/dL)	0.6	0.56	0.52
Estradiol (20-75 pg/mL)	18	20	22
HFE (1.3-19.3 mµ/mL)	31	35.4	32
HL(1.2-8.6 mµ/mL)	1.6	1.8	1.5
Progesterona (.10-.84 ng/mL)	1.82	0.23	0.32

T3 triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento, PRL: prolactina, HFE: hormona folículo estimulante, HL: hormona luteinizante.

Cuadro 5. Perfil hormonal paciente 5. Evento vascular cerebral hemorrágico

<i>Hormona</i>	<i>Ingreso</i>	<i>36 hrs</i>	<i>48 hrs</i>
T3 (.72-1.62 ng/mL)	0.32	0.22	0.61
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	0.9	4.5	0.79
TSH (.55-5.46 µg/mL)	0.97	0.72	2.37
TST (175-781 ng/dL)	58.4	54.4	106.3
HC (.003-.971 ng/dL)	0.061	0.146	0.16
Cortisol (6.7-22.6 µg/dL)	39.2	40.6	57.8
PRL (2.6-13.1 ng/dL)	15.6	13.4	6.7
T4 libre (.49-1.14 ng/dL)	0.9	0.81	0.79
Estradiol (20-75 pg/mL)	54	63	33
HFE (1.3-19.3 mµ/mL)	2	1.8	2.4
HL(1.2-8.6 mµ/mL)	1	0.6	1.8
Progesterona (.10-.84 ng/mL)	3.25	2.57	6.43

T3 triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento, PRL: prolactina, HFE: hormona folículo estimulante, HL: hormona luteinizante.

séricas de T3, T4 bajas, TSH y tiroxina libre normales. Concentraciones séricas de hormona luteinizante bajas.

Estradiol, progesterona, hormona de crecimiento, hormona folículo estimulante con concentraciones séricas normales. Hiperprolactinemia.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran la elevada prevalencia de la disfunción neuroendocrina en enfermos neurocríticos cuyo patrón hormonal se caracteriza, según lo publicado en la bibliografía, por hipotiroidismo de origen central, hipogonadismo hipogonadotrófico, disminución de las concentraciones séricas de hormona de crecimiento, insuficiencia suprarrenal secundaria e hiperprolactinemia. En nuestro grupo de enfermos las disfunciones que prevalecieron fueron: hipotiroidismo de origen central, grados variables de hipogonadismo hipogonadotrófico e hiperprolactinemia, las concentraciones de hormona de crecimiento, cortisol y tiroxina libre se encontraron en rangos normales.

Fisiopatología de la disfunción neuroendocrina

El mecanismo fisiopatológico por el cual aparece la disfunción neuroendocrina secundaria a traumatismo de cráneo es complejo. Los estudios anatomopatológicos en los que se incluyeron 638 casos establecen una frecuencia de 26.4 a 86% de daño hipotálamo-hipofisario en pacientes que murieron a consecuencia de un traumatismo de cráneo.⁷ El espectro de lesión anatómica hipofisaria incluye la lesión de los lóbulos anterior y posterior y tallo hipofisario caracterizada por hemorragia, necrosis y fibrosis.⁸

Otro mecanismo de disfunción es la lesión hipóxica, que es característica de los pacientes en quienes no se observa una lesión anatómica evidente en los estudios de imagen. En el estudio de Kelly se describió como parte de los mecanismos de lesión el edema difuso, que se extendía a la región hipotalámica, sin evidencia de hemorragia hipotalámica en todos los pacientes con disfunción neuroendocrina secundaria a traumatismo de cráneo.⁹

Las lesiones difusas que se observan en un traumatismo cráneo-encefálico que son secundarias a un mecanismo de aceleración-desaceleración y fuerzas rotacionales inducen rotura axonal y edema generalizado de tipo vasogénico. Esta lesión se ve con mayor frecuencia sobre las estructuras de la línea media y pudiera corresponder a un mecanismo de disfunción hipotalámico-hipofisario. La falta de correlación entre los estudios de imagen y la evidencia real de daño pudiera corresponder a este tipo de mecanismo de lesión.^{10,11}

El sustrato funcional debe considerarse en pacientes en quienes no se ha encontrado alguna alteración radiológica

hipotalámica o hipofisaria. La lesión secundaria puede desarrollarse en horas o días después de la lesión primaria. La liberación de mediadores inflamatorios, como la interleucina-6, que está implicada en el desarrollo de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, y de aminoácidos excitatorios, pueden estar relacionados con la fisiopatología de la disfunción.¹²

Disfunción hipofisaria posterior a un traumatismo de cráneo

La disfunción hipofisaria posterior a un traumatismo de cráneo se clasifica en dos etapas:¹³

- a) Alteraciones funcionales durante la fase aguda que resultan en incrementos o decrementos de las concentraciones de hormonas hipofisarias.
- b) Alteraciones en la función hipofisaria posteriores a un traumatismo de cráneo y que pueden resultar en hipopituitarismo permanente.

En los últimos años se han publicado cinco grandes estudios con respecto a disfunción neuroendocrina secundaria a un traumatismo de cráneo, con un total de 344 pacientes (258 hombres, 86 mujeres, relación hombre-mujer 3:1), en los que la prevalencia de hipopituitarismo fue de 42.7%, que corresponde a 145 pacientes con disfunción neuroendocrina posterior al traumatismo de cráneo, con rango de 28 a 68.5%. En el estudio de Bondanelli¹⁴ se incluyeron 50 casos, con relación hombre-mujer 4:1; es decir, 40 del género masculino y 10 del femenino, que se siguieron entre 1 y 5 años; se encontró una prevalencia de hipotiroidismo de 54%, con déficit de HL/HFE de 14%, de hormona de crecimiento de 28% y de TSH de 10%. No se realizaron pruebas de estimulación con ACTH (hormona adenocorticotrófica). En el estudio de Agha¹⁵ se incluyeron 102 pacientes, 85 del género masculino y 17 del femenino seguidos durante 36 meses posteriores al traumatismo de cráneo; la prevalencia de disfunción neuroendocrina fue de 28.4% con déficit principalmente de HL/HFE, HC y TSH. En este estudio se encontraron concentraciones elevadas de prolactina en 11.8% de los enfermos. En los estudios realizados por Kelly⁹ y Lieberman¹⁶ el seguimiento de los pacientes fue de 23 años, con prevalencia de disfunción de 36 y 68%, respectivamente. Kelly encontró déficit de HL/HFE de 22.7%, de HC de 18.2% y de ACTH de 4.5%, posterior a pruebas de estimulación. Lieberman encontró déficit de 21.7% de TSH y de 45.7% de ACTH medido sin prueba de estimulación.

Aimaretti y colaboradores¹⁷ evaluaron 100 pacientes con traumatismo de cráneo o hemorragia subaracnoidea que se estudiaron tres meses después de la lesión, de los cuales 31 eran del género femenino y 69 del masculino con media de edad de 37 ± 1.8 años. Se encontró algún grado de hipopituitarismo en 35% de los pacientes. El déficit total, múltiple y aislado se presentó en 4, 6 y 25%, respectivamente. El déficit suprarrenal, tiroideo y gonadal se presentó en 8, 5 y 17%, respectivamente. La deficiencia significativa de hormona de crecimiento fue la alteración hormonal más frecuente con 25% de incidencia. El grupo en el que se incluyeron los pacientes con hemorragia subaracnoidea tuvo algún grado de hipopituitarismo en 37.5%.

En resumen, de acuerdo con los resultados de los estudios previos hubo disfunción neuroendocrina posterior a un traumatismo de cráneo caracterizada por hipogonadismo en más de 95%, hipotiroidismo en 90%, hipoadrenalismo en 58%, deficiencia de hormona de crecimiento en 23%, hiperprolactinemia en 45% y diabetes insípida en 31%.

Manifestaciones clínicas de la disfunción neuroendocrina secundaria a traumatismo de cráneo

La disfunción neuroendocrina secundaria a traumatismo de cráneo se asocia con incremento de las secuelas físicas y neuropsiquiátricas y es factor de riesgo de incremento de la mortalidad. En un estudio publicado por Klose¹⁸ se corroboró que el hipopituitarismo postraumático se asocia con disminución significativa de la calidad de vida y mal pronóstico.

Los patrones clínicos descritos en la disfunción neuroendocrina secundaria a traumatismo de cráneo son:

Hipogonadismo

Las células gonadotropas constituyen 10% de las células de la hipófisis anterior y es la deficiencia con mayor incidencia reportada en la bibliografía. Estas células producen dos gonadotropinas: HL y HFE. Estas gonadotropinas actúan sobre receptores en el ovario y el testículo, estimulando el desarrollo de células germinales y la biosíntesis de esteroides. En la mujer, regula el desarrollo del folículo ovárico y estimula la producción de estrógenos por el ovario. La hormona luteinizante interviene en la ovulación y en el mantenimiento del cuerpo amarillo. En el hombre, la hormona luteinizante induce la síntesis y secreción de testosterona y la hormona folículo estimulante regula la espermatogénesis.

En la mujer premenopáusica la deficiencia se manifiesta como hipogonadismo que provoca oligomenorrea o amenorrea, esterilidad, disminución de la secreción vaginal, de la libido y atrofia mamaria. En el hombre disminuye la libido y la potencia sexual, esterilidad, pérdida de la masa muscular, debilidad, menor crecimiento de barba y vello corporal. Hombres y mujeres sufren osteoporosis.

Disfunción tiroidea

Las células tirotropas forman 5% de la población celular hipofisiaria. La TSH es su principal producto. Las manifestaciones del hipotiroidismo central son similares a las del hipotiroidismo primario. Las características clínicas de deficiencia incluyen: piel seca, aumento de peso, depresión, fatiga y déficit cognitivo. Hay intolerancia al frío y disminución del metabolismo.

Insuficiencia suprarrenal

Las células corticotrópicas secretoras de ACTH constituyen 20% de la población celular de la hipófisis anterior. Su principal función es conservar la homeostasis del metabolismo y coordinar la respuesta al estrés. Induce esteroidogénesis sobre las células suprarrenales. Su déficit genera fatiga, debilidad, anorexia, náuseas, vómitos. La activación del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales es vital ante una enfermedad crítica; por tanto, la incapacidad de mantener la homeostasia implica peor pronóstico y mayor mortalidad.¹⁹

Deficiencia de hormona de crecimiento

Las células somatotropas secretoras de hormona de crecimiento constituyen 50% de la población celular de la hipófisis anterior. La hormona de crecimiento tiene como funciones inducir la síntesis proteica y el equilibrio nitrogenado positivo. Altera la tolerancia a la glucosa. Estimula la lipólisis y propicia la producción de masa magra. Estimula la retención de sodio, agua y potasio y eleva las concentraciones séricas de fosfato inorgánico. Produce crecimiento lineal del hueso. Las manifestaciones clínicas de su deficiencia consisten en cambios en la composición del organismo, del metabolismo de los lípidos y de la calidad de vida, así como alteraciones cardiovasculares. La masa magra se reduce e incrementa la masa grasa. También hay: hiperlipidemia, disfunción ventricular e hipertensión. Disminuye la densidad ósea. Los pacientes pueden experimentar depresión y aislamiento social.

Hiperprolactinemia

Las células lactotropas constituyen 20% de las células hipofisarias. La prolactina es la única hormona cuyo mecanismo de control central es predominantemente inhibitorio, mediado por dopamina. La prolactina ejerce su acción al inducir y mantener la producción de leche, al mismo tiempo que deprime la función reproductora e inhibe el deseo sexual. Las manifestaciones clínicas en la mujer son: amenorrea, galactorrea y esterilidad. En los hombres hay disminución de la libido. El aumento de prolactina suprime a las gonadotropinas y disminuye las concentraciones de testosterona, produce impotencia y oligospermia. La galactorrea en los hombres es rara.

Diabetes insípida

El desequilibrio de sal y agua es la complicación más común identificada posterior al traumatismo de cráneo y contribuye a la morbilidad y mortalidad importantes. La diabetes insípida parece correlacionarse con el grado de severidad del traumatismo de cráneo. Con frecuencia, este padecimiento suele ser transitorio, pero también puede ser crónico.²⁰

Diagnóstico de disfunción neuroendocrina

El diagnóstico de disfunción neuroendocrina requiere una elevada sospecha clínica y se corrobora mediante la determinación sérica de las concentraciones de las hormonas hipofisarias, sus efectores o el comportamiento metabólico de su incremento o deficiencia. Es importante establecer pruebas dinámicas de estimulación, principalmente en los ejes de la hormona de crecimiento y de la hormona adrenocorticotrópica, para distinguir la respuesta normal al traumatismo de las respuestas deficientes tardías, así como la definición de valores de corte. Otros factores, como la gravedad del daño cerebral, las lesiones asociadas, el estado hemodinámico, el "momento" de la recolección de la muestra hormonal, la naturaleza pulsátil de algunas hormonas (cortisol, hormona de crecimiento) así como los fármacos que pudieran afectar las determinaciones hormonales,²¹ deberán tomarse en cuenta al momento de intentar hacer el diagnóstico.

Los estudios de imagen son útiles para hacer el diagnóstico de disfunción neuroendocrina en el sentido de evaluar la integridad del eje hipotálamo-hipofisario. En el estudio realizado por Cytowic y Smith²² en pacientes con traumatismo de cráneo y disfunción neuroendocrina,

la integridad anatómica por imagen fue alta; cuando se detectaron anomalías anatómicas en 50% de los casos fue secundaria a lesión vascular del tallo hipofisario. Esto concuerda con los reportes del estudio de Benvenega, en donde se encontraron inconsistencias en los reportes de las autopsias de pacientes con traumatismo de cráneo con respecto a los hallazgos en el hipotálamo-hipófisis; sólo se encontró anomalía mediante tomografía computada en 6 a 7% de los casos.²³ La falta de correlación clínico-radiológica se había corroborado en los estudios de Crompton²⁴ y Ceballos²⁵ quienes encontraron que la integridad anatómica de la hipófisis en pacientes con traumatismo de cráneo varió de 14 a 74%.

Reemplazo hormonal

El tratamiento hormonal sustitutivo en la disfunción neuroendocrina secundaria a traumatismo de cráneo es motivo de controversia debido a que la disfunción neuroendocrina es transitoria en la mayoría de los casos, por lo que el tratamiento temprano y oportuno, cuando está bien indicado, puede, en general, revertir los síntomas y disminuir los riesgos asociados.²⁶ Debido a las consecuencias graves de algunas deficiencias, el tratamiento debe iniciarse al identificarse las alteraciones bioquímicas y clínicas, por lo que todo paciente con traumatismo de cráneo grave debe recibir evaluación neurohormonal y metabólica completa.

La deficiencia de glucocorticoides y de hormonas tiroideas puede complicar de manera significativa la evolución de los enfermos, por lo que el reemplazo de estas hormonas debe iniciarse inmediatamente después de identificar la deficiencia y la dosis deberá adecuarse a las necesidades metabólicas del enfermo, monitoreando estrechamente los efectos y sus concentraciones séricas, sobre todo de glucocorticoides.²⁷

Las guías de consenso elaboradas por Ghigo y colaboradores²⁸ son el único documento que establece las pautas de monitoreo para pacientes con hipopituitarismo posterior a un traumatismo de cráneo. En este artículo se establecen las bases para el seguimiento y manejo de estos pacientes, lo que lo convierten en una lectura obligada para todos los interesados en el tema.

La forma de monitorizar a estos pacientes, según la guía de consenso, será previa a identificar factores de riesgo para hipopituitarismo mediante una historia clínica orientada y los asociados con el traumatismo mismo;

además de los hallazgos en los estudios de imagenología; esto porque se han asociado la gravedad del evento y la disfunción neuroendocrina.¹⁹ Se recomienda la pauta de evaluaciones prospectivas referida en dichas guías. La primera es la evaluación al ingreso a la unidad de cuidados intensivos o durante la hospitalización en neurocirugía, posteriormente a los tres meses y a los 12 meses de haber iniciado el padecimiento, para todos los pacientes sin importar su gravedad. Las hormonas que se monitorizan son: cortisol sérico, T3, T4 y TSH, HFE, HL, testosterona en los hombres y 17βE2 en mujeres, prolactina, cortisol urinario y factor de crecimiento insulínico 1 (debido a su valor como subrogado de la deficiencia de hormona de crecimiento), y en pacientes con poliuria deberá determinarse la densidad urinaria, sodio, sodio urinario y osmolaridad plasmática. Las pruebas de estimulación dinámica se realizan cuando los resultados no son concluyentes o son poco claros. Por último, las guías de consenso recomiendan el reemplazo hormonal inmediato de los siguientes déficit: diabetes insípida, insuficiencia suprarrenal secundaria e insuficiencia tiroidea. Un reemplazo recomendado pero bajo el marco clínico apropiado será para las deficiencias en hormonas sexuales y en hormona de crecimiento.

Hasta la fecha, no existe un consenso específico de reemplazo de hormonas sexuales. El hipogonadismo secundario se caracteriza por disfunción sexual, pérdida de la libido, de masa muscular y de densidad ósea. El efecto anabólico del reemplazo de estas hormonas pudiera tener un efecto benéfico en los síntomas. Como regla general, la administración de estrógenos-progestágenos debe considerarse en caso de amenorrea secundaria de seis meses o más.

No hay consenso con respecto a la efectividad del reemplazo de hormona de crecimiento, aunque existe bibliografía que reporta mejoría cognitiva, en la calidad de vida y en el bienestar del paciente, como lo reportado en el estudio de Schneider.²⁹ La conferencia de Consenso Internacional del tratamiento con hormona de crecimiento recomienda que la deficiencia aguda se trate porque las ventajas para el paciente con este problema o debido a otras causas, son las mismas que para el paciente con traumatismo de cráneo. También existe evidencia que indica que la hormona de crecimiento juega un papel importante al promover la recuperación en traumatismos experimentales de cráneo.^{30,31}

Los estudios recientes insisten en determinar los factores que predigan cuáles pacientes tienen disfunción neuroendocrina. En el estudio de Liew,³² los pacientes con mayor riesgo de disfunción neuroendocrina son quienes sufrieron un traumatismo de cráneo grave, tienen elevada presión intracraneal, obesidad e intubación por más de un día.

De acuerdo con lo reportado en la bibliografía, la disfunción neuroendocrina de los enfermos neurocríticos comprende un periodo variable, con repercusión a mediano y largo plazos en la recuperación, complicaciones asociadas y rehabilitación. La disfunción neuroendocrina se relaciona con mala calidad de vida y mayor grado de discapacidad física.³³⁻⁴¹

Las debilidades de este estudio son: el tamaño de la muestra es pequeño, no hay seguimiento a mediano y largo plazo con la finalidad de evaluar la repercusión de la disfunción neuroendocrina en rehabilitación y la morbilidad. Los intervalos de recolección de muestras se establecieron de manera arbitraria y no se realizaron pruebas de estimulación dinámica. Las fortalezas de esta investigación son su originalidad en nuestro medio y que es el primero en su tipo que insiste en la importancia de la disfunción neuroendocrina en enfermos neurocríticos y que de seguro servirá de base para abrir nuevas líneas de investigación clínica en este interesante campo de la medicina intensiva y endocrinología.

REFERENCIAS

1. Boletín de epidemiología de la Dirección General de Epidemiología. En: <http://WWW.dgepi.salud.gob.mx> 2008.
2. Van Baalen B, Odling E, Maas A. Traumatic brain injury: classification of initial severity and determination of functional outcome. *Disabil Rehabil* 2003;25:9-18.
3. Cyran E. Hypophysenschädigung durch schädelbasisfraktur. *Dtsch Med Wochenschr* 1918;44:1261.
4. Escamilla RF, Lisser H. Simmonds disease. *J Clin Endocrinol* 1942;2:65-96.
5. Altman R, Pruzanski W. Posttraumatic hypopituitarism. *Ann Intern Med* 1961;55:149-54.
6. Edwards OM, Clark JD. Posttraumatic hypopituitarism. Six cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:281-90.
7. Schneider HJ, Kreitschmann-andermaier H, Ghigo E. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurismal subarachnoid hemorrhage. A systematic review. *JAMA* 2007;298:1429-38.
8. Klein MJ. Posthead injury endocrine complications. En: Potter PJ, Talavera F, Kolaski K, Allen KL, Lorenzo CT. *Emedicine*. July 26 2004. <http://www.emedicine.com/pmr/topic109.htm>.

9. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurismal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 2000;93:743-52.
10. Greenwald BD, Burnett DM, Miller MA. Congenital and acquired brain injury. 1. Brain injury: epidemiology and pathophysiology. *Arch Phys Med Reha* 2003;84:S3-S7.
11. Makulski DD, Taber KH, Chiou-Tan FY. Neuroimaging in posttraumatic hypopituitarism. *J Comput Assist tomogr* 2008;32:324-328
12. Gaetz M. The neurophysiology of brain injury. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:4-18.
13. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MCH. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2005;152:679-91.
14. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004;21:685-96.
15. Agha A, Rogers B, Sherlock M. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4929-36.
16. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkinson CR. Prevalence of neuroendócrina dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2752-56.
17. Aimaretti G, Ambrosio B, Disomma C. Traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol* 2004;61:320-26.
18. Klose M, Juul A, Poulsgaard L. Prevalence and predictive factors of posttraumatic hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 2007;67:193-201.
19. Cohan P, Wang C, McArthur DL. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med* 2005;33:2358-66.
20. Agha A, Thornton E, O'Kelly P. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5987-92.
21. Eledrisi, Mohsen, Urban. Brain injury and neuroendocrine function. *Endocrinologist* 2001;11:275-281.
22. Cytowic RE, Smith A. Transient amenorrhea after closed head trauma (letter). *N Eng J Med* 1986;314:715.
23. Benvenega S, Campenni A, Ruggieri R. Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:675-80.
24. Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain* 1971;94:165-72.
25. Ceballos R. Pituitary changes in head injury. *Ala J Med Sci* 1966;3:185-98.
26. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann AI. Hypopituitarism. *Lancet* 2007;369:1461-70.
27. Ten S, New M, Maclaren N. Addison disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2909-22.
28. Ghigo E, Masel B, Aimaretti G. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005;19:711-24.
29. Schneider HJ, Pagotto U, Stalla GK. Central effects of the somatotrophic system. *Eur J Endocrinol* 2003;149:377-92.
30. Growth hormone research society, consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the growth hormone research society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
31. Scheepens A, Sirimanne ES, Breier BH. Growth hormone as a neuronal rescue factor during recovery from CNS injury. *Neuroscience* 2001;104:677-87.
32. Liew A, Thompson CH. Is hypopituitarism predictable after traumatic brain injury? *Nat Clin P Endocrinol Metab* 2008;4:126-27.
33. Khan F, Baguley IJ, Cameron ID. Rehabilitation after traumatic brain injury. *Medical Journal of Australia* 2003;178:290-95
34. Consensus Conference. Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. NIH consensus development panel on rehabilitation of persons with traumatic brain injury. *J Am Med A* 1999;282:974-83.
35. Masel BE. Rehabilitation and hypopituitarism after traumatic brain injury. *Growth hormone and IFG research* 2004;14(suppl A) S108-S113.
36. Agha A, Ryan J, Sherlock M. Spontaneous recovery from post-traumatic hypopituitarism. *Am J Phys Rehabil* 2005;84:381-85.
37. Schneider M, Schenider HJ, Stalla GK. Anterior pituitary hormone abnormalities following traumatic brain injury. *J Neurotra* 2005;22: 937-46.
38. Klose M, Watt T, Brennum J. Posttraumatic hypotiroidism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3861-68.
39. Colantonio A, Dawson DR, McLellan BA. Head injury in young adults, long term outcome. *Archi Phys Med Reha* 1998;79:550-58.
40. Kelly DF, Bavisetti S, McArthur DL. Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: risk assessment and relationship to outcome. *Neurosurgery* 2008;62:1080-94.
41. Tagliaferri F. Systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir* 2006;148:255-68.