

Disfunción neuroendocrina secundaria a hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma. Una revisión

Raúl Carrillo-Esper,* Carlos Andrés Peñaherrera-Oviedo,***** Luis Esteban Tamariz-Amador***

RESUMEN

La disfunción neuroendocrina es una complicación secundaria a lesión cerebral aguda que cursa con alteración del eje hipotálamo-hipofisario, por daño directo de origen vascular. Se caracteriza por la alteración de uno o varios de los sistemas hormonales regulados por la glándula pituitaria, llegando en casos graves al hipopituitarismo franco. Una de las causas más importantes de esta patología es la hemorragia subaracnoidea. El déficit hormonal aparece poco tiempo después de ocurrido el sangrado y puede persistir a largo plazo, causando síntomas secundarios al bajo nivel de ciertas hormonas y trastornos neuropsicológicos alterando en gran medida la calidad de vida de aquellos pacientes cuyo pronóstico funcional ya se encontraba alterado por la hemorragia en sí. El tratamiento con sustitución hormonal está indicado tanto en la fase aguda como en la deficiencia permanente de cada hormona. A continuación se ofrece una actualización sobre el tema con el fin de conocer mejor la enfermedad, cómo sospecharla, cuándo identificarla y brindar el manejo adecuado.

Palabras clave. Hipopituitarismo. Hemorragia subaracnoidea. Complicaciones.

ABSTRACT

Neuroendocrine dysfunction is a complication of acute brain injury characterized by disruption of the hypothalamic-pituitary axis, due to direct damage of vascular origin. The disease characterizes by alterations of one or many of the hormonal systems regulated by the pituitary gland, sometimes even reaching frank hypopituitarism. One of the most important causes is subarachnoid hemorrhage. The hormonal deficit appears shortly after the occurrence of the bleeding and may remain long term, which causes symptoms that are secondary to low levels of certain hormones and some neuropsychological disorders that greatly affect life quality of those patients, whose prognosis was already functionally altered by the hemorrhage itself. Hormone replacement therapy is indicated both in the acute phase and in case of permanent deficiency of each hormone. We provide an update on this subject, in order to better understand the disease, when to suspect it, how to identify it, and suggest an appropriate management.

Key words. Hypopituitarism. Subarachnoid hemorrhage. Complications.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una enfermedad que conlleva una elevada morbimortalidad.^{1,2} Implica la salida de sangre hacia el espacio subaracnoideo a partir de lesiones en las arterias intracraneales localizadas sobre la piamadre.³ Cuando no es de causa traumática se habla de hemorragia subaracnoidea espontánea, la cual se presenta con una incidencia de seis a diez por cada

100,000 pacientes al año, y su pico de presentación es en la sexta década de vida.^{5,6} Tiene una ligera prevalencia mayor en la población femenina.⁷ La ruptura de aneurismas intracraneales es la causa de 85% de las HSA espontáneas; los factores de riesgo incluyen hipertensión arterial, tabaquismo, alcoholismo y predisposición genética.⁶ Este tipo de HSA cursa con una mortalidad de 10% antes de la llegada al hospital, con una mortalidad global de hasta 50%, y la evolución de los pacientes depende del

* Jefatura de la Unidad de Terapia Intensiva. ** Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur.

*** Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Correspondencia:

Dr. Carlos Andrés Peñaherrera-Oviedo
Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra, Núm. 150, Col. Toriello Guerra. C.P. 14050, México, D.F.
Correo electrónico: ca_penaherrera@hotmail.com y <estamariza@gmail.com

tamaño del sangrado y el compromiso neurológico del paciente.^{4,6} Aquellos que sobreviven a una HSA se encuentran en riesgo de sufrir complicaciones secundarias a la misma que aumentan la morbimortalidad, ya sean neurológicas, como el vasoespasmio, el resangrado y la hidrocefalia, o complicaciones sistémicas de tipo cardiovascular, respiratorio, renal y endocrinológico, entre otras.^{2,8} De este último grupo se han descrito, con una prevalencia mayor a la inicialmente esperada, patologías como la diabetes insípida y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, además de una entidad conocida como disfunción neuroendocrina.^{2,8} El objetivo de la presente revisión es brindar una actualización acerca de la información disponible sobre la disfunción neuroendocrina posterior a la hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático.

CONCEPTOS BÁSICOS

La mayoría de los aneurismas intracraneales lesionados en una HSA se encuentran en el polígono de Willis o arterias adyacentes, que por su proximidad con el hipotálamo y tallo hipofisario producen lesiones de estos mismos.^{9,10} La disfunción neuroendocrina cursa con hipopituitarismo que se manifiesta con la alteración de uno o más de los componentes del eje hipotálamo-hipófisis, presentando síntomas de acuerdo con el déficit hormonal que se presenta secundario a esta lesión.⁸ Esta disfunción puede presentarse tanto en el contexto agudo de la HSA como aparecer a largo plazo. En cualquiera de sus formas tiene un impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente.¹¹⁻¹³

Para la correcta comprensión de la disfunción neuroendocrina es de crucial importancia estar familiarizado con la anatomía y fisiología del eje hipotálamo-hipofisario. La hipófisis o pituitaria es la glándula maestra del eje hormonal del cuerpo humano. De pequeñas dimensiones, alrededor de 1 cm diámetro y 1 g de peso, se ubica en la silla turca del hueso esfenoides en la base del cráneo. Anatómicamente y fisiológicamente se divide en dos lóbulos con distintas y claras funciones: uno anterior conocido como adenohipófisis y otro posterior conocido como neurohipófisis. Existe una zona intermedia que no cuenta con gran función en el ser humano. Además existe el tallo hipofisario, estructura de vital importancia mediante la cual se conecta la glándula con el hipotálamo. En dicho tallo se encuentran y discurren los vasos portales hipotálamo-hipofisarios, razón básica de su relevancia¹⁴ (Figura 1).

El lóbulo anterior de la hipófisis es responsable de la producción de diversas hormonas con funciones estable-

cidas en el control del metabolismo, a través de cinco poblaciones celulares muy bien distinguidas.¹⁴ Éstas son:

- Células **somatotropas** que producen la hormona de crecimiento (GH), cuya función no se reduce al crecimiento durante la niñez y adolescencia, sino que tiene enorme importancia en el metabolismo proteico, en la diferenciación y crecimiento celular.
- Células **corticotropas** productoras de péptidos de proopiomelanocortinas, incluyendo la adrenocorticotropina (ACTH) que controla la secreción de hormonas adrenocorticales, que se ocupan del metabolismo de la glucosa, proteínas y lípidos, entre otras funciones.
- Células **tirotropas** que producen la hormona tiroestimulante (TSH) que controla la secreción de hormonas tiroideas de gran relevancia en la regulación del metabolismo general.
- Células **lactotropas** que producen la prolactina, que promueven el desarrollo de la glándula mamaria y la secreción de leche.
- Células **gonadotropas** que producen las hormonas gonadotrópicas: la hormona folículo-estimulante (FSH) y la luteinizante (LH) que controlan el crecimiento gonadal, además de sus funciones asociadas a la reproducción.

El lóbulo posterior tiene la particularidad de no producir hormonas. Este lóbulo almacena y libera dos hormonas producidas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y que son transportadas a la glándula a través del infundíbulo o tallo hipofisario.¹⁴ Estas hormonas son:

- La oxitocina cuya función se manifiesta durante el trabajo de parto para las contracciones uterinas y para la contracción de los conductos galactóforos durante la lactancia.
- La hormona antidiurética (ADH) o vasopresina, con acción renal, que se encarga de controlar el grado de excreción hídrica en la orina, colaborando en la concentración de la misma. Tiene además efecto vasoconstrictor directo sobre los vasos sanguíneos.

El hipotálamo, un grupo de núcleos localizado en el diencefalo, se encarga de controlar mediante la producción de factores estimulantes o inhibitorios las funciones de las distintas poblaciones celulares que se encuentran en la hipófisis. Esto excluye al lóbulo posterior, ya que el mismo hipotálamo se encarga de la producción hormonal. Los factores se conducen a través de los vasos porta-

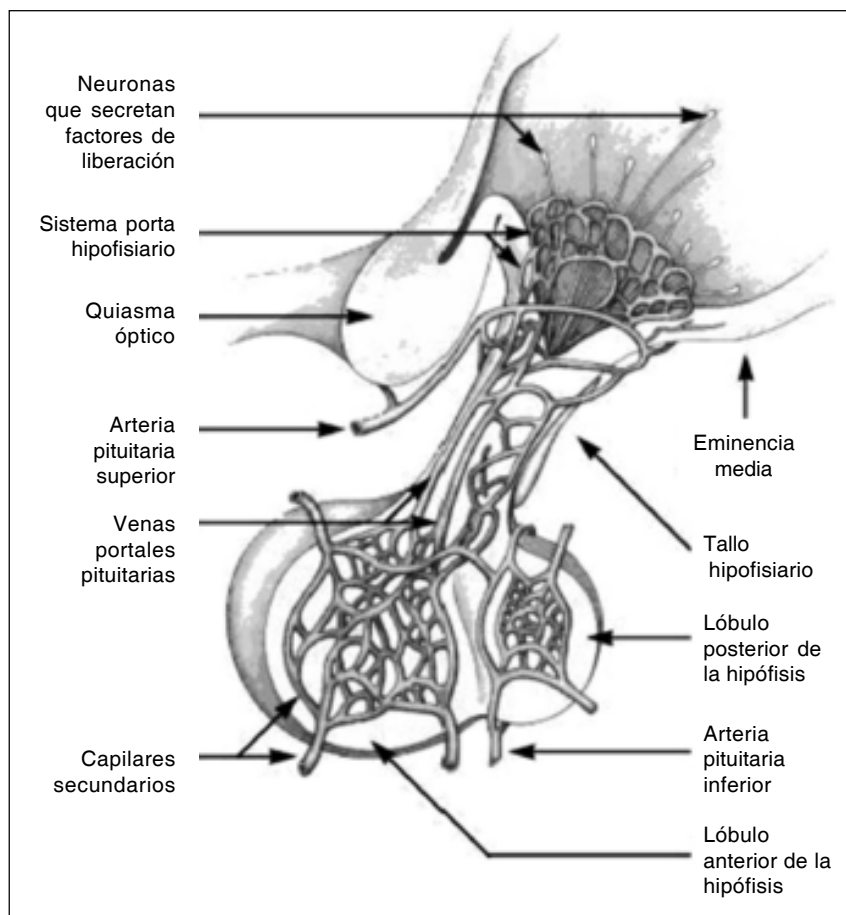


Figura 1. Anatomía de la hipófisis, tallo hipofisario y sistema porta-hipofisario.

les hipotálamo-hipofisarios, lo que se traduce en que no únicamente alteraciones del hipotálamo afectarán la correcta función hipofisaria sino cualquier alteración del tallo hipofisario.¹⁴ Estos factores son:

- Hormona liberadora de tirotrinas (TRH) que estimula la producción de TSH.
- Hormona liberadora de corticotropina (CRH) que estimula la producción de ACTH.
- Hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) que estimula la producción de GH.
- Hormona liberadora de gonatropinas (GnRH) que estimula la producción de FSH y LH.
- Hormona inhibitoria de la prolactina (PIH) que inhibe la secreción de prolactina.

En condiciones normales se activa el eje hipotálamo-hipófisis para secretar mayor cantidad de hormonas según los requerimientos del organismo; por ejemplo, de

cortisol durante condiciones de estrés, teniendo relación con la severidad de la condición y siendo crucial para la supervivencia. Este cortisol no sólo permite mayor disponibilidad de energía sino que ayuda a la retención intravascular de sodio y agua por su acción en los receptores de mineralocorticoides, lo cual se traduce en efectos hemodinámicos.⁷

DEFINICIÓN Y ETIOPATOGENIA

La disfunción neuroendocrina es la alteración del eje hipotálamo-hipófisis luego de una lesión cerebral aguda.⁴ Es más frecuente como complicación posterior a traumatismos craneoencefálicos; sin embargo, en los últimos años se ha descrito un repunte de los casos secundarios a hemorragia subaracnoidea de causa aneurismática.⁵ Esta forma fue descrita por primera vez en un estudio publicado por Osterman en 1975,¹⁵ basándose en un reporte inicial de seis años antes. En la fase aguda puede aparecer

panhipopituitarismo, principalmente cuando ocurre ruptura de un aneurisma en el polígono de Willis y sobre todo en aquellas arterias de la región selar.⁹ El déficit hormonal puede mantenerse a largo plazo, y se ha sugerido como un factor contribuyente en la fatiga crónica, depresión y disminución de la calidad de vida que se observa posterior a una HSA.⁶ Se han observado similitudes importantes en las alteraciones de la calidad de vida de pacientes que sobreviven a una HSA y aquellos que tienen hipopituitarismo por cualquier etiología, por lo que se ha sugerido esta relación.⁶

El estudio de este trastorno ha aumentado en los últimos 20 años, principalmente debido al mayor índice de supervivencia de los pacientes con HSA derivados de nuevos protocolos terapéuticos, lo que permite seguir a estos pacientes a corto y a largo plazo.⁷ No se ha establecido una asociación demostrable entre el trastorno endocrinológico y los predictores de resultados en la hemorragia subaracnoidea, como la escala de Hunt y Hess, o la escala de recuperación de Glasgow (GOS), por lo que la severidad del déficit hormonal no es paralela al déficit neurológico y al pronóstico final del paciente.⁶ Un estudio encontró cierta correlación con la clasificación tomográfica de Fisher, que evalúa el volumen del sangrado.¹²

La causa de esta disfunción no está bien definida, y aunque se han descrito lesiones hipotalámicas isquémicas o hemorrágicas, las cuales pueden verse en rupturas aneurismáticas de la circulación anterior, en varios pacientes que sufrieron una hemorragia subaracnoidea no existe una correlación consistente entre disfunción neuroendocrina y localización del aneurisma.⁴ Hay reportes de autopsias que han examinado la apariencia del hipotálamo en pacientes que han fallecido a causa de HSA, donde se observa necrosis isquémica, y macro o micro hemorragias del mismo en más de la mitad de los casos, las cuales se piensa son secundarias a lesión de las pequeñas arterias perforantes hipotalámicas que provienen de la circulación anterior.^{4,7} Existe evidencia reciente del papel que podrían tener las citocinas en la fisiopatología de este trastorno. Se conoce que el sangrado activa cascadas proinflamatorias, que no sólo participan en el desarrollo de varias de las complicaciones de la HSA, sino que además pueden afectar la respuesta a ACTH y la expresión de receptores para la misma. Las dos citocinas más relacionadas con las complicaciones posteriores a hemorragia subaracnoidea son la interleucina 1- β y la molécula soluble de adhesión intercelular 1 (sICAM-1); sin embargo, aún no hay estudios que demuestren la asociación entre los niveles de estas citocinas y la función pituitaria posterior a la hemorragia.⁷

CURSO CLÍNICO

La sintomatología que se presenta como resultado de la disfunción dependerá en gran medida de la hormona cuya producción o función normal se haya visto afectada. Los síntomas predominantes que se han observado en pacientes que han padecido HAS y han recibido seguimiento posterior incluyen manifestaciones psicósomáticas y psiquiátricas como fatiga, movilidad disminuida, independencia anormalmente baja, pérdida de motivación, ansiedad y depresión incluso entre quienes lograron una buena recuperación neurológica.^{3,4} Existen varios patrones de alteración endocrina descritos en la HAS secundaria a ruptura de aneurismas.

Deficiencia de hormona de crecimiento

En el estudio publicado por Dimopoulou, *et al.*,¹² que incluyó individuos que presentaron HAS al menos 12 meses previos a su inclusión, pero no más de 24 meses, encontraron que 47% de los pacientes afectados por HSA presentaban disfunción neuroendocrina. La más común de estas alteraciones fue el déficit de GH, el cual fue detectado por la disminución de los niveles del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1), también llamado somatomedina C, cuya producción es estimulada directamente por la GH.

La deficiencia de GH tiene como principales efectos un cambio en el metabolismo lipídico, generando un aumento de la masa grasa.¹⁶ Además existen los efectos cardiovasculares. En su estudio, Kreitschmann-Andermahr, *et al.*⁶ observaron que los pacientes con una deficiencia severa de GH tuvieron una ganancia significativa de peso desde su evento de HSA (media 10 kg, $p < 0.0001$) y tuvieron un IMC más alto (media 32 kg/m², $p < 0.033$). Estos hallazgos podrían ser incluso más importantes que los niveles de IGF-1 debido a las dificultades que entraña el diagnóstico del déficit de GH como se mencionará más adelante. Por otro lado, los efectos de la GH sobre la función cardiovascular no pueden ser despreciados en pacientes que cursan con una morbilidad importante como lo es la HSA. En un estudio publicado por Bendel, *et al.*¹⁷ se observaron niveles bajos de IGF-1 en pacientes luego de una hemorragia subaracnoidea, en comparación con el grupo control. Se sugiere que cursar con niveles bajos de estas hormonas durante la enfermedad aguda aumenta la morbimortalidad.

Hipogonadismo e hiperprolactinemia

Ciertamente se ha observado que en condiciones de enfermedad crítica el nivel de hormonas, como la testosterona, se reduce significativamente. Por esta razón es importante lo observado en el estudio publicado por Dimopoulou, *et al.*,¹² ya que se encontró que fue la segunda alteración endocrinológica más frecuente. El hipogonadismo tiene impacto en la calidad de vida del paciente como alteraciones de la fertilidad en mujeres, disminución de la libido en ambos sexos y disminución de la potencia sexual, pérdida de masa muscular y debilidad en hombres. En ambos géneros puede, además, presentarse osteoporosis.¹⁶

Respecto a la prolactina se debe recordar que es la única de las hormonas hipofisarias cuya regulación por parte del hipotálamo es inhibitoria. Por lo tanto, lesiones a dicha estructura y al tallo hipofisario generan elevación en los niveles de la hormona. Su aumento genera síntomas similares al hipogonadismo en cuanto a la disminución de la libido, disminución de testosterona y oligospermia en los hombres, y amenorrea y esterilidad en las mujeres, además en ellas puede causar galactorrea.¹⁴

Insuficiencia suprarrenal

En el estudio de Kreitschmann-Andermahr, *et al.*⁶ se observó deficiencia corticotrófica en 32.5% de los pacientes estudiados ($n = 40$), y en asociación a déficit de hormona del crecimiento en 7.5%.

En el estudio publicado por Dimopoulou, *et al.*¹² se encontró alteración en el cortisol en sólo tres de los 30 pacientes. Esto tiene enorme relevancia por las implicaciones del cortisol en la respuesta del organismo a la situación de estrés que supone la HAS. En el estudio de Shin, *et al.*³ se observó que existe pérdida del pico matutino de cortisol que se da luego del despertar. También observaron anomalías en los niveles diurnos de cortisol, que en condiciones normales deberían decrecer a lo largo del día. El nivel de cortisol nocturno aumentó en estos pacientes. Dentro del estudio también se valoró la relación entre las distintas escalas usadas en el contexto de la HSA, como la escala de coma de Glasgow (GCS), escala de Hunt y Hess o la escala tomográfica de Fisher. Únicamente se observó una correlación negativa entre los niveles de cortisol y la escala tomográfica de Fisher; por lo tanto, la actividad secretora del cortisol se asoció negativamente con el volumen de la hemorragia más que con el nivel de conciencia del paciente.¹²

Disfunción tiroidea

Los signos y síntomas de la disfunción tiroidea no serían muy distintos a los clásicos del hipotiroidismo: piel seca, aumento de peso, intolerancia al frío, fatiga y déficit cognitivo.¹⁴

En el estudio publicado por Dimopoulou, *et al.*¹² se encontró disfunción tiroidea en dos pacientes, pero debido a que se presentaba como primaria no pudo demostrarse que se debiera al evento de HSA. En diversos estudios publicados sobre el nivel de la influencia sobre la alteración en la función tiroidea, los resultados han sido diversos, pero en la mayoría se han observado pocos casos que se puedan asociar directamente al evento.^{12,16,18} Además, se ha observado la aparición de hipotiroidismo transitorio luego de la hemorragia, lo que sugiere la posibilidad de que se trate de una adaptación fisiológica del cuerpo ante la lesión, y no un evento secundario a lesión del eje.¹⁹ Sin duda debe mantenerse presente el distiroidismo que pueden presentar pacientes críticos.

Diabetes insípida

La diabetes insípida luego de la HSA se ha reportado en diversos estudios de manera tan infrecuente como en 0.04% de los casos. Una excepción es el estudio realizado por Hannon, *et al.*,⁷ donde sugieren que es más común de lo que se piensa, presentándose hasta en 5% de los casos. En este estudio asociaron su aparición con un pronóstico más sombrío, ya que en la mayoría de los casos era un evento previo a la muerte. Especulan que esto podría ser resultado de un aumento en la presión intracraneal. Es importante reconocerla a tiempo, ya que puede desarrollarse una hipernatremia que amenace la vida del paciente, la cual por sí sola se asocia a un aumento de mortalidad.

En cuanto a otras alteraciones en los niveles de sodio el estudio previamente mencionado asoció la mayor parte de los casos de hiponatremia al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). Esto entra en conflicto con parte de la literatura donde mencionan que el principal culpable es el síndrome cerebral perdedor de sal. Estos casos de hiponatremia se observaron principalmente posteriores a intervenciones sobre los aneurismas.²⁰ Es necesario mantener estas dos patologías en mente en el contexto de estos pacientes.

Déficit neuropsicológico

Se ha documentado la presencia de síntomas neuropsicológicos posteriores a una hemorragia subaracnoidea,

y se sospecha que la deficiencia hormonal crónica podría aportar en cierto grado a estas alteraciones. Lo más frecuentemente observado son trastornos de la memoria, del habla, de la atención y de la velocidad psicomotora. Un estudio publicado por Lammert, *et al.*¹⁹ encontró que no hubo relación entre déficit hormonal y el grado de alteración neuropsicológica. Además, se reportó que este tipo de deficiencia fue más frecuente que el trastorno neuroendocrino.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la disfunción neuroendocrina requiere de un minucioso seguimiento de los pacientes para sospecharla y detectar la deficiencia de alguna de las hormonas. La conclusión a la que se llega a partir de la mayoría de estudios es que la realización de pruebas hormonales a todos los pacientes que han sufrido HSA no es costo-efectiva y es la clínica del paciente la que debe primar. La realización de estudios de imagen comunes a esta patología que supone la HSA permite evaluar la integridad anatómica de las estructuras que componen el eje.¹⁶ La afección de alguna de ellas sería una indicación más clara para el estudio del perfil hormonal del paciente, especialmente en aquellas hormonas que los estudios han demostrado que tienen mayor afectación.

En el estudio de Poll, *et al.*,²¹ respecto a las dinámicas del cortisol en la fase aguda de la HAS aneurismática, se observó que la medición de valores de cortisol al azar no guardaba relación con la severidad de la enfermedad ni con su pronóstico. Encontraron que tenía mucho más valor la medición de cortisol sérico libre, habiéndolo encontrado anormalmente disminuido en las mañanas y elevado en la tarde y noche. Esto tomando en consideración factores como la influencia que tiene sobre la secreción de cortisol las alteraciones en el ciclo de sueño-vigilia que ocurre en la gran mayoría de pacientes admitidos en una UTI. De igual manera llegaron a la conclusión de que la elevación de valores normales, a pesar de que hubiera pérdida de la relación entre el cortisol y la ACTH, se debía a que la secreción de cortisol puede estar mediada por otros factores.

El diagnóstico es complicado, apoyado también por estudios como el publicado por Kreitschmann-Andermahr, *et al.*²² donde observaron las limitaciones de la medición del cortisol basal y de IGF-1 para la confirmación de un déficit de ACTH y GH, respectivamente. Lo que indican es que sería más recomendable realizar pruebas de estimulación sobre la hipófisis y así evaluar de manera más directa su función. El otro obstáculo que mencionaban era la dificultad que en ocasiones supone el seguimiento de estos pacientes que han sufrido el evento de HSA. Por estas razones aumenta la importancia del

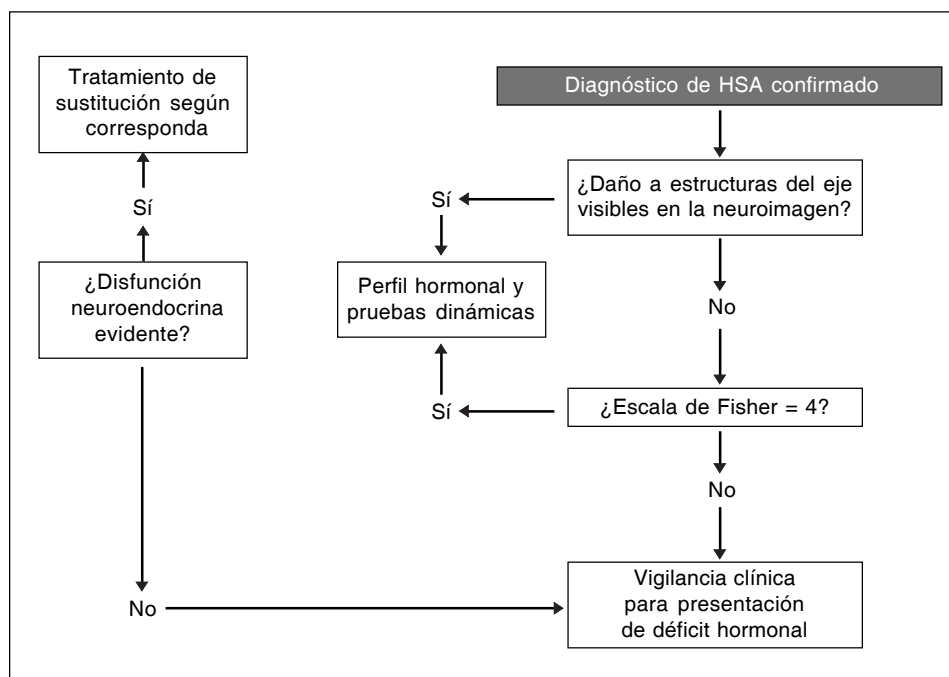


Figura 2. Algoritmo para el abordaje de la disfunción neuroendocrina posterior a hemorragia subaracnoidea.

seguimiento clínico, ya que las variables que afectan los resultados de laboratorio son numerosas.

TRATAMIENTO

Una vez identificado el déficit endocrinológico presente en el paciente se debe iniciar tratamiento de sustitución hormonal según lo requerido, y una de las principales indicaciones para realizarlo es el panhipopituitarismo franco. Siendo la deficiencia de corticotropinas y el hipocortisolismo una de las alteraciones neuroendocrinas más prevalentes en estos pacientes, y tomando en cuenta el peligro para la vida que supone el déficit de glucocorticoides, debe iniciarse la reposición de inmediato una vez identificado el problema. La administración de hidrocortisona o fludrocortisona y acetato de cortisona debe darse en la dosis mínima para resolver los síntomas clínicos. Todo paciente debería llevar un brazalete indicando dependencia de esteroides y la necesidad de aumentar la dosis en casos de infección, cirugía o traumatismos. El hipotiroidismo debe manejarse mediante administración de levotiroxina, iniciando con dosis bajas y ajustándolas según niveles de T4 libre y T3. Además, puede ser necesario modificar la dosis de acuerdo con los síntomas y a los niveles de colesterol. El manejo con levotiroxina debe iniciarse sólo después de instaurar la terapia con glucocorticoides, de ser necesaria, ya que las hormonas tiroideas aumentan el metabolismo de éstos, y pueden precipitar crisis adrenales.^{23,24}

La deficiencia de gonadotropinas se trata en mujeres administrando anticonceptivos orales, estrógenos equinos o parches de estradiol, tomando en cuenta el riesgo de trombosis, por lo que se debe usar la dosis mínima para mantener a raya los síntomas. Su uso mejora la libido, constitución ósea y confiere sensación de bienestar general. Se puede administrar FSH exógena en pacientes jóvenes con deseo reproductivo. Está indicado el cese del reemplazo de estas hormonas al alcanzar la menopausia, por el posterior aumento del riesgo cardiovascular. En pacientes masculinos, el reemplazo se administra con gel de testosterona o inyecciones intramusculares de la misma, y existe también una presentación por vía oral. Se debe ajustar la dosis hasta lograr niveles normales de testosterona, monitorizando el tamaño prostático, el antígeno prostático específico y el hematocrito. La testosterona exógena está contraindicada en casos de cáncer de próstata.^{23,24}

De existir déficit de hormona de crecimiento se puede administrar su forma exógena y se debe ajustar hasta niveles normales de IGF-1. La reposición de ésta mejora la

composición ósea, el perfil lipídico y la calidad de vida. El déficit de hormona de crecimiento se ha visto asociado a aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con hipopituitarismo, por lo que su reposición es necesaria para disminuir este riesgo. Debe tomarse en cuenta que la administración de esta hormona puede enmascarar el déficit de ACTH y requerir modificaciones de la dosis de reposición hormonal para este último. Se ha descrito que los pacientes que reciben tratamiento con hormona de crecimiento exógena tienen mejor tolerancia al ejercicio, masa muscular y reducción de la grasa corporal. Por último, de hacerse presente un déficit de hormona anti-diurética y la subsiguiente diabetes insípida, el tratamiento sustitutivo se inicia con desmopresina por vía oral o intranasal, usando como parámetro de dosificación la normalización de la ingesta de líquidos.²³⁻²⁵ En el cuadro 1 se resume la terapia sustitutiva indicada para cada déficit, con las dosis recomendadas y las modificaciones correspondientes según el caso.

Una vez iniciado el tratamiento de sustitución se sugiere realizar un monitoreo constante de los niveles hormonales del paciente. Se recomiendan intervalos de tres a seis en pacientes que han sufrido hipopituitarismo secundario a HSA o traumatismo. Un año después de la lesión inicial, en la fase crónica de la deficiencia neuroendocrina, aún pueden aparecer nuevos déficits hormonales, por lo que se justifica realizar nuevamente perfiles endocrinológicos completos al llegar a esta fase. Una reposición hormonal adecuada puede mejorar la calidad de vida del paciente y disminuir la morbimortalidad asociada. Del mismo modo, deben tenerse en cuenta las otras complicaciones secundarias a HSA que pueden presentar los pacientes, y tratarlas adecuadamente, con el fin de lograr un manejo integral de la patología y disminuir la tasa de eventos adversos que puedan comprometer la vida o función del paciente.^{23,24} Se ofrece un algoritmo de diagnóstico y manejo de la disfunción neuroendocrina en la figura 2, con el fin de facilitar el entendimiento del abordaje de esta patología.

CONCLUSIONES

Como se ha visto en la presente revisión, la disfunción neuroendocrina es una entidad que se presenta con más frecuencia de la inicialmente descrita en pacientes con hemorragia subaracnoidea. Se necesita cierto índice de sospecha para diagnosticarla, por lo que es necesario conocer de la existencia de la patología y sus manifestaciones. Gran parte de los pacientes que sufren una HSA tendrán un impacto negativo sobre su calidad de

Cuadro 1. Tratamiento de la disfunción neuroendócrina con sustitución hormonal.

Tratamiento de sustitución hormonal en hipopituitarismo	
ACTH	Hidrocortisina: 10-25 mg/día o cortisona 25-37,5 mg/día Casos de estrés: aumentar la dosis a 100-150 mg/día
TSH	Levotiroxina (dosis media): 1,1 µg/kg en > de 60 años y 1,3 µg/kg en < de 60 años
LH/FSH	Mujeres: etinilestradiol 20-35 µg, o estradiol 2-4 mg/día Hombres: gel de testosterona 25-50 mg/día o testosterona 1000 mg IM cada 12 semanas
GH	Hormona de crecimiento: 25-60 µg/kg/día en niños y 0,2-1 mg/día en adultos
ADH	Desmopresina: 0,3-1,2 mg/día VO o 10-40 µg/día intranasal

vida debido a las posibles secuelas de la misma, y si a esto se suman los síntomas somáticos y neuropsicológicos de una deficiencia hormonal, su pronóstico funcional puede verse aún más afectado. Ya que no se recomienda realizar estudios hormonales en todos los pacientes con HSA, debe hacerse un correcto tamizaje de qué pacientes tienen mayor probabilidad de presentar el desorden endocrinológico posterior a la hemorragia para realizar en ellos las pruebas confirmatorias necesarias y definir cuáles son los ejes afectados, con el fin de brindar el apoyo y tratamiento adecuado para cada tipo de paciente. Es necesario saber cuáles pruebas es prudente solicitar, ya que en ocasiones son necesarias pruebas basales y en otras dinámicas. Se considera importante que el personal médico esté familiarizado con este trastorno, lo que fue el objetivo de la presente revisión. Cada vez es mayor la cantidad de pacientes que sobreviven a un episodio de hemorragia subaracnoidea, por lo que seguramente la investigación de este trastorno endocrinológico y sus implicaciones a largo plazo se amplíen aún más en los próximos años.

REFERENCIAS

- Barbosa J, Freitas L, Dellateri M, De Carvalho C, Vieira Jr G, Michelstaedter V, et al. Pituitary deficiency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clinics* 2013; 68(6): 745-9.
- Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006; 34(3): 617-23.
- Shin I, Joo H, Chung Y, Kim M, Park J, Ahn R. Abnormal diurnal pattern of cortisol secretion in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stress* 2011; 14(2): 156-65.
- Kreitschmann-Andermahr I. Subarachnoid Hemorrhage as a Cause of Hypopituitarism. *Pituitary* 2005; 8: 219-25.
- Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA* 2007; 298(12): 1429-38.
- Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Saller B, Niggemeier S, Pruemper S, Hütter BO, et al. Prevalence of pituitary deficiency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10): 4986-92.
- Hannon MJ, Sherlock M, Thompson CJ. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage – In “Endocrine Management in the Intensive Care Unit”. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(5): 783-98.
- Stevens RD, Nyquist PA. The systemic implications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci* 2007; 261(1-2): 143-56.
- Tanriverdi F, Dagli AT, Karaca Z, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, et al. High risk of pituitary dysfunction due to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after the event. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(6): 931-7.
- Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 2000; 93(5): 743-52.
- Zetterling M, Engström BE, Hallberg L, Hillered L, Enblad P, Karlsson T, et al. Cortisol and adrenocorticotrophic hormone dynamics in the acute phase of subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 2011; 25(6): 684-92.
- Dimopoulou I, Kouyialis AT, Tzanella M, Armaganidis A, Thallasinos N, Sakas DE, et al. High incidence of neuroendocrine dysfunction in long-term survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004; 35(12): 2884-9.
- Bendel S, Koivisto T, Ruokonen E, Rinne J, Romppanen J, Vauhkonen I, et al. Pituitary-adrenal function in patients with acute subarachnoid haemorrhage: a prospective cohort study. *Crit Care* 2008; 12(5): R126.
- Melmed S, Polonsky K, Larsen R. Williams Textbook of Endocrinology. 12th Ed. Elsevier; 2011. Chapter 8. Pituitary Physiology and Diagnostic Evaluation; p. 175-211.
- Osterman PO. Hypothalamo-pituitary-adrenal function following subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 1975; 52(1): 56-62.
- Carrillo R, Castro J. Disfunción neuroendócrina en el enfermo neurocrítico. *Med Int Mex* 2009; 25(4): 270-7.
- Bendel S, Koivisto T, Ryyänen O, Roukonen E, Romppanen J, Kiviniemi V, et al. Insulin like growth factor-I in acute subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study. *Crit Care* 2010; 14(2): R75.
- Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavo S, Scaroni C, et al. Residual Pituitary Function after Brain

- Injury-Induced Hypopituitarism: A Prospective 12-Month Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 6085-92.
19. Lammert A, Bode H, Hammes HP, Birck R, Fatar M, Zohsel K, et al. Neuro-endocrine and neuropsychological outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH): A prospective cohort study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(2): 111-6.
 20. Diringer MN. Neuroendocrine regulation of sodium and volume following subarachnoid haemorrhage. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18(2): 114-26.
 21. Poll EM, Boström A, Bürgel U, Reinges MH, Hans FJ, Gilsbach JM, et al. Cortisol dynamics in the acute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: associations with disease severity and outcome. *J Neurotrauma* 2010; 27(1): 189-95.
 22. Kreitschmann-Andermahr I, Poll EM, Reineke A, Langejürgen Y, Yagmur E, Gilsbach JM, et al. Diagnosing neuroendocrine dysfunction in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in clinical practice – does basal hormone screening make sense? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(5): 276-81.
 23. Schneider H, Stalla G, Bucfelder M. Expert meeting: hypopituitarism after traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148(4): 449-56.
 24. Schneider H, Amaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla G, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet* 2007; 369: 1461-70.
 25. Urban RJ, Harris P, Masel B. Anterior hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2005; 19(5): 349-58.