

Evaluación de la función hipofisaria tras episodio neurológico grave

D. PEÑALVER^a, I. PAVÓN^a, J. OLIVAR^a, T. MONTOYA^a,
M. PERALTA^b y S. MONEREO^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid. España ^bServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

EVALUATION OF PITUITARY FUNCTION AFTER A SEVERE NEUROLOGICAL EVENT

Objective: To determine the relationship between severe neurological events [traumatic brain injury (TBI), subarachnoid hemorrhage (SAH) or stroke] and pituitary dysfunction, as well as to establish parameters at the acute moment of the neurological event that could help to predict subsequent pituitary function.

Material and methods: We performed a descriptive, cross-sectional study in patients with a severe TBI, SAH or stroke in the Intensive Care Unit of the Getafe University Hospital in Madrid (Spain) between 2001 and 2002. Of the 65 patients who were admitted, only 11 were recruited. Contact was made with these patients between 3 and 24 months after the neurological event to take a medical history and perform a physical examination and hormone determinations. Basal samples of pituitary hormones and stimulation tests were performed in eight patients. In the remaining three patients, the stimulation tests were only performed when the basal samples were suspicious for pituitary deficiency. Medical records were retrospectively reviewed to obtain admission parameters that could predict deficiency.

Results: In patients who experienced a severe neurological event that initially required intensive care, the prevalence of hormone deficiency was 36.4%; gonadal and somatotrophic deficiency was found in 18.2%. The presence of intracranial hypertension in the acute phase was statistically significantly related to the development of hormone deficiency.

Conclusion: In this preliminary study a high percentage of pituitary involvement was found in the follow-up of patients who experienced a severe neurological event. Intracranial hypertension was associated with the development of hormone deficiency.

Key words: Pituitary. Trauma. Cranial. Pituitary deficiency.

Objetivo: Estudiar la relación entre episodios neurológicos graves (traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea o accidente cerebrovascular) y déficit en la función hipofisaria, así como establecer parámetros en el momento agudo del episodio neurológico que permitan predecir la función hipofisaria posteriormente.

Material y métodos: Estudio descriptivo y transversal, realizado en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de Getafe (Madrid), durante los años 2001 y 2002, que habían sufrido traumatismo craneoencefálico grave, hemorragia subaracnoidea o accidente cerebrovascular. De 65 pacientes ingresados, se reclutó solamente a 11. Se contactó con ellos transcurridos de 3 a 24 meses del episodio neurológico para realización de historia clínica endocrinológica, exploración física y determinaciones hormonales. A 8 pacientes estudiados se les tomaron muestras basales de hormonas hipofisarias y se les realizaron pruebas de estimulación. En los 3 restantes se realizaron pruebas de estimulación cuando las basales extraídas hacían sospechar déficit. Retrospectivamente, se revisaron las historias para obtener parámetros del momento del ingreso que pudiesen predecir el déficit.

Resultados: En los pacientes que sufrieron un episodio neurológico grave que precisó cuidados intensivos inicialmente, existe una prevalencia de déficit de un 36,4%. Se encuentra un 18,2% de déficit en los ejes gonadal y somatotropo. La presencia de hipertensión intracraneal en el momento agudo se relaciona con la aparición de déficit mediante una relación estadísticamente significativa.

Conclusión: En este estudio preliminar aparece un alto porcentaje de afección hipofisaria en la evolución de pacientes que sufren un episodio neurológico grave. La hipertensión intracraneal se asocia a la aparición del déficit.

Palabras clave: Hipófisis. Traumatismo. Craneal. Déficit hipofisario.

INTRODUCCIÓN

El hipopituitarismo puede tener diferentes causas y últimamente se viene considerando la posibilidad de que una de ellas tenga que ver con episodios neurológicos graves como factor de exposición. Así, se puede considerar cierta predisposición al déficit hipofisario, aunque sólo sea de un eje, en los individuos que sufren episo-

Correspondencia: Dr. D. Peñalver Talavera.
Valle Inclán, 14, 3.º A. 28044 Madrid. España.
Correo electrónico: dpenalver@hotmail.com

Recibido el 16-9-2004; aceptado para su publicación el 1-3-2005.

dios neurológicos graves, como el traumatismo craneoencefálico (TCE) grave, el accidente cerebrovascular (ACV) agudo o la hemorragia subaracnoidea (HSA).

Esto adquiere mayor importancia todavía si consideramos que los TCE suceden predominantemente en gente joven (máximo de incidencia entre 20 y 29 años)¹.

Hay diferentes estudios con resultados dispares en las frecuencias de los ejes afectados, pero todos establecen relación de riesgo entre el episodio neurológico y el déficit hormonal. Así, la máxima frecuencia encontrada de afección es del 51,4% de los sujetos que presentan un TCE grave. En este mismo estudio la hormona principalmente afectada es la tirotropina (TSH) (21,7%), y el porcentaje de afección de 2 ejes no es nada despreciable (17,1%)². En pacientes con HSA, el 55% puede presentar déficit hipofisario a partir de 1 año del episodio³.

En otros estudios, sin embargo, aparecen otros porcentajes de frecuencia menores y se establecen otros ejes diferentes como los predominantes (gonadotropo y somatotropo). Los autores no sólo indican la relación de riesgo sino que intentan buscar parámetros que permitan predecir qué individuos tendrán más riesgo de desarrollar los déficit. Así, entre los parámetros propuestos y establecidos están la escala neurológica de Glasgow (GCS)⁴, edema cerebral en tomografía computarizada, hipotensión arterial o hipoxemia⁵. Los resultados tan dispares que obtienen los diferentes autores pueden deberse a que utilizan métodos diversos para realizar el estímulo hipofisario, establecen puntos de corte distintos para determinar lo que es patológico y realizan las mediciones en momentos diferentes.

En cualquier caso, en los pacientes que sufren un episodio neurológico grave, muchas veces se producen síntomas inespecíficos que pueden atribuirse erróneamente a diferentes causas y no directamente a un defecto en función de la hipófisis, y que pueden dificultar una recuperación satisfactoria.

La evaluación de la función hipofisaria en pacientes que han sufrido un TCE no es una práctica común, y principalmente nos planteamos si un paciente que sufre un episodio neurológico grave necesita ser revisado a lo largo del tiempo. No hay trabajos publicados de tipo longitudinal respecto a este tema, que conozcamos.

El objetivo principal del estudio es conocer la relación existente entre episodios neurológicos graves (TCE, HSA o ACV) y déficit en la función de la hipófisis anterior como objetivo principal. Además se trata de establecer parámetros en el momento agudo del episodio neurológico que nos permitan establecer una asociación con el estado de la función hipofisaria en su evolución temporal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal. El ámbito de estudio se encontraba formado por los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital

Universitario de Getafe con diagnóstico de TCE grave, HSA o ACV durante los años 2001 y 2002 se solicitó a un total de 65 pacientes su participación mediante llamada telefónica.

Para ser incluido en el estudio se establecieron unos límites de edad de 18 a 65 años. Como criterios de exclusión quedaban los que se supiese que presentaban un déficit hipofisario previo al episodio neurológico.

De los 65 pacientes potenciales para el estudio y, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión y solicitar su participación tras un período que osciló entre 4 y 24 meses tras el episodio, solamente se pudo reclutar a 11 de ellos. El resto de los pacientes fue imposible de localizar, habían fallecido o rehusaron su participación por diferentes motivos. De los participantes, 7 fueron ingresados en la UCI en el 2001 y 4 en el 2002.

En los 11 pacientes estudiados se registraron retrospectivamente los datos referentes a su ingreso en la UCI: presencia de hipertensión intracraneal (HIC) definida como aquella mayor de 20 mmHg; diabetes insípida o secreción inadecuada de hormona antidiurética; toma de barbitúricos; GCS inicial y al alta de la UCI (9 a 13 moderado, igual o inferior a 8 grave); pupilas (anormales si arreactivas o alteraciones en el tamaño); hipotensión arterial, si la presión arterial sistólica (PAS) es menor de 90 mmHg o la diastólica (PAD), menor de 60 mmHg; anemia, si la hemoglobina es menor de 13 g/dl en varones o menor de 12 g/dl en mujeres; hipoxia, si la saturación de O₂ es menor del 90%, y tomografía computarizada. Todas estas variables se usaron para valorar si eran predictoras de déficit hormonal hipofisario.

Asimismo, se realizó una historia clínica endocrinológica y una exploración física a cada paciente en el momento de la valoración del eje hipofisario que incluyó: edad, sexo, tiempo transcurrido desde el episodio, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), frecuencia cardíaca, presión arterial, índice cintura/cadera y porcentaje de masa grasa con un impedanciómetro.

A todos los pacientes evaluados se les realizaron las siguientes determinaciones analíticas basales con la finalidad de evaluar el funcionalismo de la hipófisis anterior: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) (análisis radioinmunométrico [IRMA], 92-483 ng/ml); hormona de crecimiento (GH) (IRMA; se consideró déficit si < 5 mU/ml); cortisol (inmunofluorescencia polarizada [FPIA], 6-26 µg/dl); corticotropina (ACTH) (IRMA, 7,5-55 pg/ml); tirotropina (TSH) (IRMA, 0,3-4,5 µU/ml); tiroxina libre (T₄L) (radioinmunoanálisis [RIA], 0,8-2 ng/dl); triyodotironina (T₃) total (RIA, 85-190 ng/dl) o libre (RIA, 1,4-4,4 pg/ml); prolactina (IRMA: varones, 3,6-19 ng/ml y mujeres, 3,1-16,5 ng/ml); hormona luteinizante (LH) (IRMA: varones, 4,5-5,7 mU/ml; mujeres en fase folicular, 0,6-6,2 mU/ml, y mujeres en posmenopausia, 11-50 mU/ml); hormona foliculostimulante (FSH) (IRMA: varones, 1,1-13 mU/ml; mujeres en fase folicular, 3,3-8,8 mU/ml, y mujeres en posmenopausia, 42-126 mU/ml); testosterona total (RIA, 280-880 ng/dl) y libre (RIA, 8,7-54,5 pg/ml) en varones, y estradiol (RIA) en mujeres (fase folicular, 3,3-8,8 pg/ml).

Los pacientes dieron su consentimiento verbal para las pruebas, especialmente para la hipoglucemia insulínica (ITT). Los datos obtenidos no se utilizaron con otro fin que no fuera el de la investigación científica.

A los primeros 8 pacientes evaluados se les sometió sistemáticamente a pruebas de estimulación hormonal aparte de las muestras sacadas basalmente. A los 3 restantes sólo se les realizaron dichas pruebas de estimulación si los resultados basales eran sospechosos, pero no aclaratorios de dé-

ficit. El motivo de esta evaluación diferente no es otro que el meramente económico en busca de la mayor eficiencia diagnóstica.

Los estímulos utilizados fueron hormona liberadora de LH (LHRH), hormona liberadora de tirotropina (TRH) e ITT, salvo en 2 pacientes en los que, por contraindicación (enfermedad cardiovascular o riesgo de convulsión), en vez de ITT se realizó estímulo con glucagón como prueba válida para la GH y la ACTH⁶, a pesar de que la ITT es el patrón oro como prueba diagnóstica⁷.

Se administraron 100 µg de LHRH por vía intravenosa para medir la LH y la FSH a los 20 y 60 min. También 100 µg de TRH por vía intravenosa para determinar la TSH a los 20, 60 y 120 min, y prolactina a los 20 y 60 min. Se determinó la GH a los 30, 45 y 60 min tras estímulo con ITT, con una dosis de insulina de 0,1 U/kg peso; la prueba se repetía otro día a 0,15 U/kg o 0,25 U/kg de peso si existía insulinoresistencia y no se podía conseguir el estímulo adecuado de glucemia menor de 35 mg/dl. Con el estímulo de ITT también se midieron la ACTH a los 30 y 45 min y el cortisol a los 30, 45 y 60 min. El estímulo con glucagón se realizó inyectando 1 mg por vía intramuscular extrayendo las muestras a 90, 120, 150 y 180 min, para la ACTH, el cortisol y la GH.

Para el procesamiento de los datos se usó el paquete informático Office 2000.

Los cálculos estadísticos se realizaron con el *software* EpiInfo 6.0 mediante el test exacto de Fisher, estableciendo una asociación estadística entre el déficit hormonal hipofisario y las variables cualitativas medidas en el momento del evento neurológico para una $p < 0,05$.

RESULTADOS

De los 11 pacientes estudiados, 8 eran varones y 3 mujeres, con edades comprendidas entre los 21 y los 65 años. Ocho sufrieron TCE, 2 HSA y 1 ACV. Algunas de las características basales recogidas en el momento de la evaluación de la función hipofisaria se muestran en la tabla 1A.

En la tabla 1B se muestran los datos recogidos referentes al momento agudo del episodio neurológico durante su estancia en la UCI. En el momento inicial según la CGS, en 8 el coma era grave y en 3, moderado.

Cuatro de 11 pacientes (36,4%) presentaron déficit en un eje hipofisario. En la figura 1 se muestran los resultados según la afectación de los ejes; resultaron dañados los ejes gonadotropo y somatotropo. Los pacientes números 4 y 7 presentaron déficit de GH aislado, mientras que el 6 y el 11 presentaron déficit de gonadotropinas. Ningún paciente tuvo afectación de 2 ejes hipofisarios. A continuación se detallan los resultados obtenidos separadamente según cada eje hipofisario:

– *Eje hipófiso-somatotropo*: en 2 de 11 se encontró déficit de GH (18,2%), uno mediante ITT y otro con glucagón. En ambos, se obtuvieron resultados medidos de GH por debajo de 5 µU/ml. Un paciente con IGF-1 por debajo del límite de la normalidad no se acompañó de déficit de GH en las pruebas de estimulación (figs. 2a y b; tabla 2).

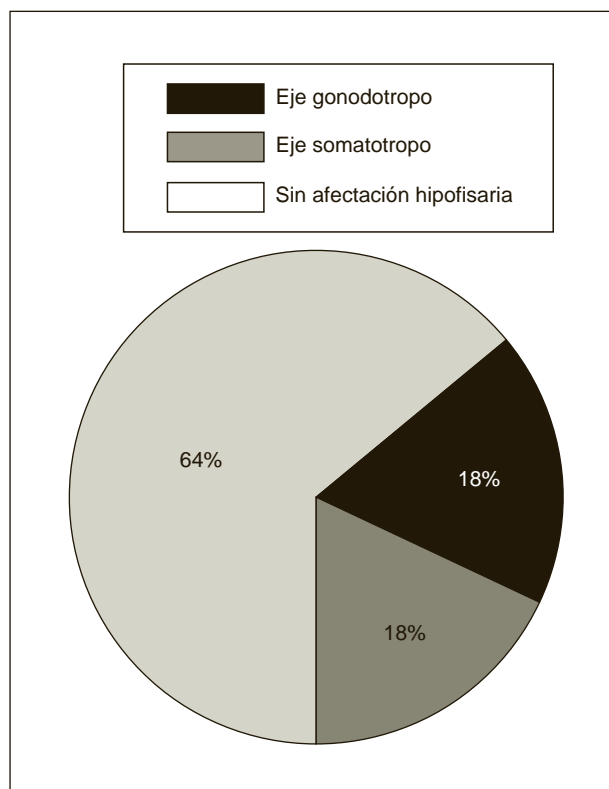


Fig. 1. Porcentaje de afectación de los ejes hipofisarios en pacientes con antecedente de episodio neurológico grave.

– *Eje hipófiso-adrenal*: un paciente presentaba cortisol basal por debajo del límite de la normalidad; no se demostró déficit tras las pruebas de estimulación (figs. 2c y d; tabla 2).

– *Eje hipófiso-tiroideo y lactotropo*: no se objetivaron déficit en estos ejes.

– *Eje hipófiso-gonadal*: en 2 de 11 se encontraron déficit de gonadotropinas (18,2%). Una mujer refirió pérdida de la menstruación desde el episodio, y presentó déficit de gonadotropinas; tras el tratamiento hormonal sustitutivo instaurado recuperó la regla. El otro varón afectado por déficit en esta zona no refirió clínica asociada debido a las secuelas neurológicas postraumáticas. Dos pacientes varones contaron entre sus síntomas impotencia sexual y disminución de la libido, sin objetivarse déficit en el eje gonadal (figs. 2e y f; tabla 3).

Hubo relación entre la presencia de HIC en la UCI y el desarrollo de déficit hipofisario ($p = 0,024$).

Los pacientes que acabaron desarrollando déficit hormonal no presentaron ninguna característica positiva igual en el momento del episodio neurológico agudo salvo la presencia de anemia. Sin embargo, ésta también la presentaron algunos de los pacientes que no desarrollaron déficit, y resultó ser cercana a la significación estadística ($p = 0,1$) pero negativa la relación entre anemia y aparición de déficit.

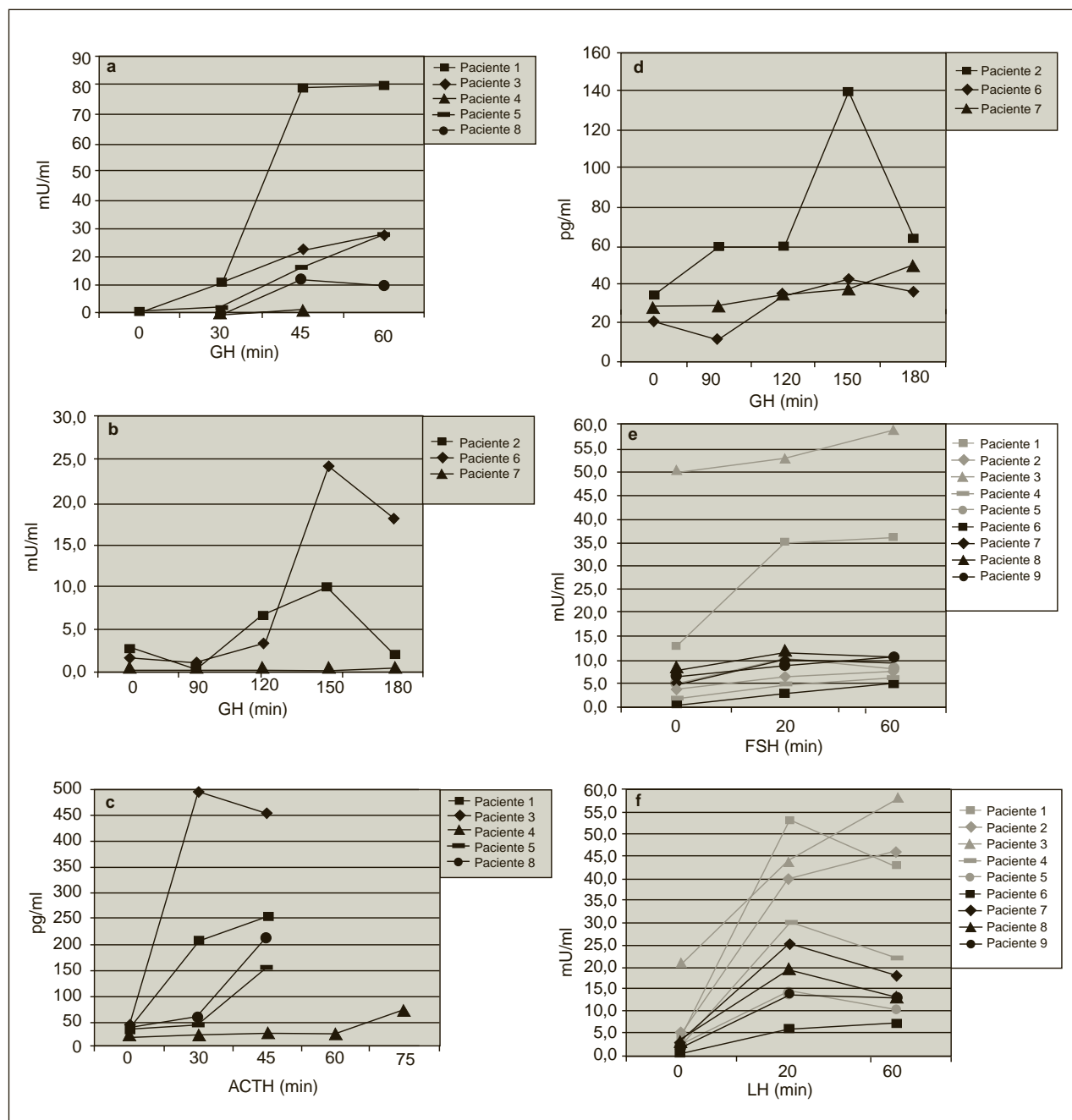


Fig. 2. Valoración hormonal en paciente con antecedente de episodio neurológico grave: a) eje somatotrofo tras hipoglucemia insulínica; b) eje somatotrofo tras glucagón; c) eje adrenal tras hipoglucemia insulínica; d) eje adrenal tras glucagón; e) hormona foliculoestimulante (FSH) tras hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), y f) hormona luteinizante (LH) tras LHRH. GH: hormona de crecimiento; ACTH: corticotropina.

El resto de las variables evaluadas (diabetes insípida, secreción inadecuada de hormona antidiurética, uso de barbitúricos, anormalidad pupilar, hipotensión, hipoxia, GCS e imágenes en tomografía computarizada), en relación con la presencia de déficit, no fueron estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

En este estudio encontramos una alta prevalencia de déficit hormonal en la hipófisis anterior en pacientes que sufrieron un episodio neurológico grave y que precisaron ingreso en la UCI. Durante el período de

TABLA 1A. Características basales de los pacientes postepisodio neurológico

N.º	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Episodio neurológico	TCE	ACV	HSA	TCE	TCE	TCE	HSA	TCE	TCE	TCE	TCE
Edad (años)	23	38	65	40	43	40	35	21	58	36	21
Sexo	V	M	M	V	V	M	V	V	V	V	V
Intervalo (meses)	18	12	21	22	23	22	15	9	3	24	3
Talla (cm)	157	153	151	170	172	162	172	172	166	166	174
Peso (kg)	57,8	77	71,2	96,4	78,6	47	103	77	67,5	76	80
IMC (kg/m ²)	23,4	32,9	31,2	33,3	26,6	17,9	34,8	26	24,5	27,6	26,4
PAS (mm Hg)	100	125	140	125	120	90	105	130	120	110	100
PAD (mmHg)	65	70	70	80	80	50	60	80	80	70	60
Cintura (cm)	68	96	91	105	90	81	104	97	77	76	82
Cadera (cm)	78	110	106	110	96	93	116				
Porcentaje de masa grasa	18,6		41,6	37	23,2		38,8				

TCE: traumatismo craneoencefálico; ACV: accidente cerebrovascular; HSA: hemorragia subaracnoidea; V: varón; M: mujer; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

TABLA 1B. Variables independientes recogidas en el episodio

N.º	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Episodio neurológico	TCE	ACV	HSA	TCE	TCE	TCE	HSA	TCE	TCE	TCE	TCE
Hipertensión intracraneal	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No
Diabetes insípida	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
SIADH	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No
Barbitúricos	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No
Escala neurológica de Glasgow inicial	6	3	9	8	7	3	12	7	9	3	6
Alteración pupilas	Sí	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	Sí
Hipotensión	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No
Anemia	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
Hipoxia	No	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí

TCE: traumatismo craneoencefálico; ACV: accidente cerebrovascular; HSA: hemorragia subaracnoidea; SIADH: secreción inadecuada de hormona antidiurética.

TABLA 2. Eje somatotrofo y corticoideo valorados sin estímulo

Número de paciente	IGF-1 (ng/ml)	GH (mU/ml)	Cortisol (µg/dl)	ACTH (pg/ml)
9	207,6	1,5	22,5	13,3
10	143	0	23,4	38
11	167	1,4	25,4	23,4

IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina; GH: hormona de crecimiento; ACTH: corticotropina.

TABLA 3. Eje gonadotropo valorado sin estímulo

Número de paciente	Testosterona total (ng/dl)	Testosterona libre (pg/ml)	FSH (mU/ml)	LH (mU/ml)
10	4,2	17	4,2	3,6
11	1,9	5,5	1,4	0,9

FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante.

evolución se alcanzó una prevalencia del 36,4%, algo superior a la descrita por nuestro grupo en una publicación previa⁸. Los ejes afectados fueron el somatotrofo y el gonadotropo a iguales proporciones, sin afectación del resto de ejes hipofisarios.

Existe diferencia en cuanto al período de evolución esperado entre los pacientes para realizar las determinaciones hormonales en este estudio. Esto obedeció al cambio de metodología empleado durante el mismo con la finalidad de no realizar pruebas de estimulación de rutina, en muchos casos, innecesarias, y que encarecían el proceso y aumentaban los riesgos sobre todo

con el empleo de ITT. La evaluación de la función hipofisaria en una etapa muy temprana, inmediata al TCE, puede dar lugar a resultados inconsistentes⁹. Recientemente se ha publicado una serie de 50 pacientes tras TCE con puntuación en la GCS moderada y grave en los que se ha encontrado un 18% de afectación en el eje somatotrofo, un 16% en el eje corticotrofo y más de un 80% del eje gonadotropo medidos tras una media de 12 días de estancia en la UCI¹⁰. En nuestra opinión, los resultados se podrían invalidar al menos parcialmente dada la situación conocida que aparece en el paciente crítico¹¹. Sin embargo, hasta el 71% de los déficit se producen en el primer año de seguimiento¹. Por este motivo, en el servicio de endocrinología y nutrición de nuestro hospital hemos elaborado un protocolo de seguimiento y evaluación de estos pacientes que permita poder prescindir en algunos casos de la realización de pruebas de estimulación, tratando de evitar al mismo tiempo la pérdida de efectividad en la detección (fig. 3). Dado que evaluamos al paciente en un momento determinado, pues se trataba de un estudio transversal, habría que tener en cuenta al menos hipotéticamente que podría haber casos que presentarían déficit y posteriormente se recuperaran y no fuesen detectados. No obstante, existen escasas publicaciones en que se recojan casos de recuperación espontánea del fallo hipofisario^{12,13}.

Las 2 etapas diferentes en cuanto a metodología en la realización de nuestro estudio probablemente subes-

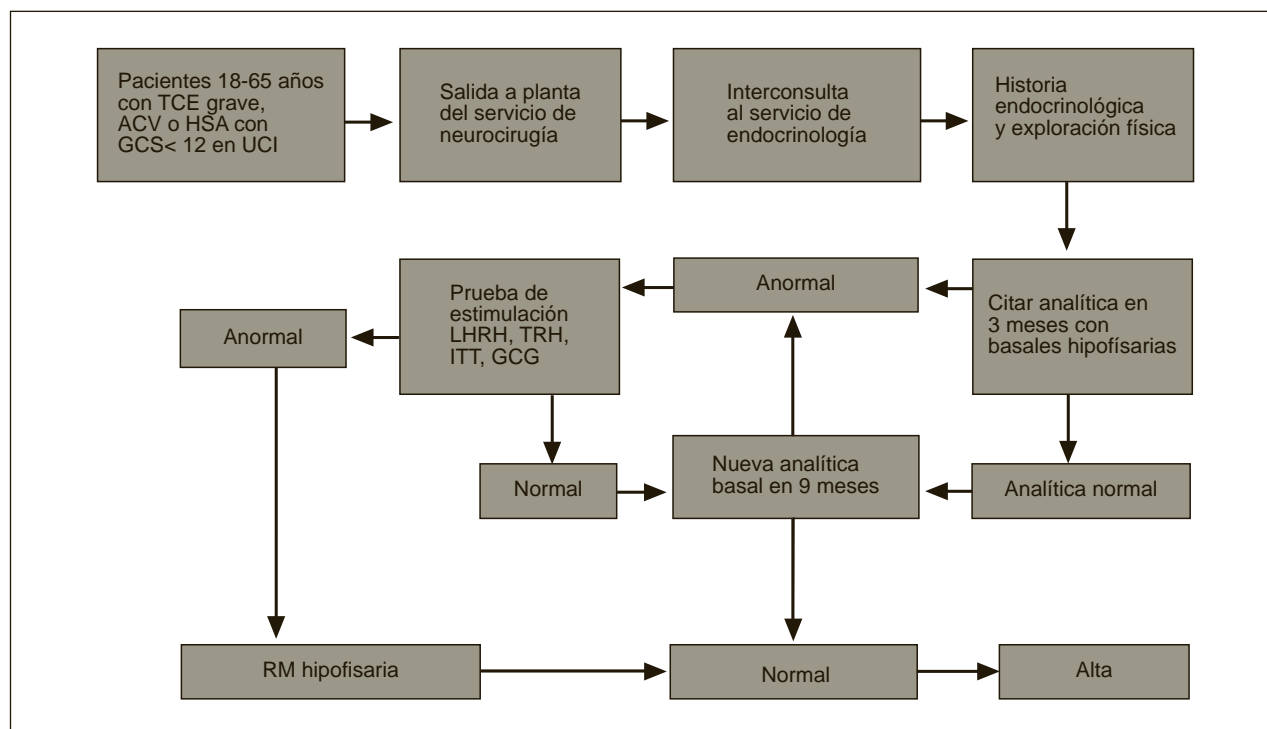


Fig. 3. Protocolo de seguimiento y evaluación propuesto para detección de déficit hipofisario tras un episodio neurológico grave.

ACV: accidente cerebrovascular; GCS: escala neurológica de Glasgow; HSA: hemorragia subaracnoidea; ITT: hipoglucemia insulínica; LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante; TRH: hormona liberadora de tirotropina.

timen los resultados reales, dado que no se ha tomado una actitud igual de activa en todo momento con la realización de pruebas de estimulación. Así, podría suceder en trabajos como el de Lieberman et al², que no encuentran ningún hipogonadismo en su serie, probablemente por la falta de empleo del estímulo con LHRH, aunque Kreitschmann-Andermahr et al³ tampoco lo encuentran, a pesar de realizar la prueba de estimulación. Sin embargo, esto hace que el protocolo de actuación propuesto sea más aplicable en la práctica clínica con todas sus limitaciones diagnósticas.

Cuando no han existido contraindicaciones se ha utilizado la ITT como prueba oro de referencia para la evaluación de GH y ACTH, y cuando no fue posible se utilizó glucagón como prueba válida para los 2 ejes, como se ha explicado. Otra prueba que últimamente cobra fuerza en la bibliografía para la valoración del eje somatotrofo es el empleo de GHRP-6, que parece ser tan eficaz como la ITT pero evitando sus potenciales complicaciones. La desventaja del GHRP-6 es que sólo evalúa la secreción de GH sin tener en cuenta la secreción estimulada conjunta de ACTH¹⁴⁻¹⁶. Aimaretti et al¹⁷ utilizaron GHRH con arginina para evaluar este eje y obtuvieron resultados similares a los de otros estudios. El empleo de LHRH y TRH en el estímulo de otros ejes no plantea problemas en su aplicación.

En cuanto al objetivo secundario planteado en este estudio, encontramos relación estadísticamente significativa entre la presencia de HIC durante el ingreso

en UCI y el desarrollo de déficit en la hipófisis anterior. Por tanto, la HIC podría asociarse con alteraciones neuroendocrinológicas. No encontramos significación estadística en ninguna otra relación evaluada. Estudios previos habían encontrado que los pacientes con puntuación en la GCS mayor o igual a 13 no presentaban disfunción hipofisaria⁵. En nuestro trabajo este hecho no ha podido objetivarse, porque no disponíamos de pacientes con un valor en la GCS tan alto, dado que se trataba de pacientes ingresados en la UCI. En cualquier caso, no se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con puntuaciones en la GCS moderadas y graves. En un estudio realizado recientemente con 140 pacientes no se encontró relación con la GCS¹⁷. Otros factores que se han identificado como predictores de riesgo en otros estudios son el edema cerebral difuso, la hipotensión arterial o la hipoxemia⁵, que no se han constatado en los resultados de nuestro trabajo. En sentido inverso, este mismo estudio encontró que un 64,3% de los pacientes sin disfunción hipofisaria presentó una buena recuperación neurológica medida con la escala de resultados de Glasgow tras la intervención¹⁸, mientras que tan sólo un 12,5% de los que sí tenían algún eje hipofisario dañado presentó esta buena recuperación. Sus resultados fueron estadísticamente significativos⁵.

En cuanto a aspectos fisiopatológicos parece que la localización anatómica de las células somatotropas en la cara lateral del lóbulo anterior de la hipófisis y de las gonadotropas en la *pars distalis* y la *pars tuberalis*

las hacen más vulnerables a las agresiones externas, dado el sistema de irrigación peculiar hipófiso-portal que presentan. Sin embargo, las células situadas en la zona anteromedial se encuentran más protegidas. Puesto que los ejes gonadotropo y somatotropo resultan ser los más afectados en la mayoría de los estudios, parece lógico pensar que los problemas vasculares desempeñan un papel predominante en la fisiopatología del hipopituitarismo postepisodio neurológico grave^{5,19}. Sin embargo, recientemente se ha publicado una serie de 40 pacientes con HSA en la que el déficit más frecuente era el de ACTH. El 32,5% lo presentaba de manera aislada, y el 7,5% junto con déficit de GH³.

Dado que los síntomas que se producen en estos pacientes con hipopituitarismo no son siempre evidentes, podrían pasar inadvertidos. Sobre todo, los síntomas ocasionados por el déficit de los 2 ejes mayormente afectados. Así, en el déficit de GH aislado del adulto no se producen síntomas vitales en primera instancia, pero sí existe un claro incremento en la grasa visceral, con descenso de la masa magra y disminución de la fuerza muscular, así como otros síntomas sutiles que no son detectados pero que podrían mejorar con un tratamiento adecuado²⁰. En cuanto al déficit de gonadotropinas pasa algo similar, en especial si las secuelas neurológicas no permiten al paciente afectado expresarse adecuadamente. Cada vez en más estudios se pone de manifiesto la necesidad de tratar también los déficit ocasionados por estos ejes y no sólo la realización de tratamiento sustitutivo en los ejes adrenal y tiroideo²¹. En ocasiones, lo que sucede es que podemos achacar síntomas neurológicos a lo que pueden ser déficit neuroendocrinológicos como el hipotiroidismo central. Con frecuencia, estos pacientes pueden presentar astenia, síntoma inespecífico ocasionado por el déficit en los ejes tiroideo y adrenal²².

Por todos estos motivos, concluimos la necesidad de la búsqueda activa de déficit endocrinológicos en estos pacientes dada la frecuencia de disfunción hipofisaria encontrada, especialmente en los que presentan HIC en el momento del episodio neurológico. Creemos imprescindible la realización de estudios longitudinales que planteen la posibilidad de revisar hormonalmente a estos pacientes a lo largo del tiempo.

AGRADECIMIENTOS

A las personas que trabajan en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Getafe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benvenaga S, Campenní A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review: hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1353-60.
2. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2752-6.
3. Kreitschmann-Andermahr I, Hoff Ch, Saller B, Niggemeier S, Pruempfer S, Hütter BO, et al. Prevalence of pituitary deficiency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4986-92.
4. World Health Organization. International Classification of impairments, disabilities, and handicaps. Geneva: World Health Organization; 1980.
5. Kelly DF, Gaw IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg*. 2000;93:743-52.
6. Leong KS, Walker AB, Martin I, Wile D, Wilding J, MacFarlane IA. An audit of 500 subcutaneous glucagons stimulation tests to assess growth hormone and ACTH secretion in patients with hypothalamic-pituitary disease. *Clin Endocrinol*. 2001;54:463-8.
7. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2350-5.
8. Peñalver D, Pavón I, Molina B, Silveira B, Durán M, Monereo S. Valoración de la función hipofisaria tras evento neurológico grave. *Endocrinol Nutr*. 2003;50 Supl 2:31-2.
9. Della Corte F, Manzini A, Valle D, Gallizzi F, Carducci P, Mignani V. Provocative hypothalamopituitary axis tests in severe head injury: correlations with severity and prognosis. *Critical Care Med*. 1998;26:1419-26.
10. Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Tormey W, Phillips J, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:584-91.
11. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32:385-410.
12. Eiholzer U, Zachman M, Gnehm HE, Prader A. Recovery from post-traumatic anterior pituitary insufficiency. *Eur J Pediatr*. 1986;145:128-30.
13. Iglesias P, Gómez-Pan A, Díez JJ. Spontaneous recovery from post-traumatic hypopituitarism. *J Endocrinol Invest*. 1996;19:320-3.
14. Leal A, Lage M, Popovic V, Torres E, Koppeschaar HPF, Páramo C, et al. A single growth hormone (GH) determination is sufficient for the diagnosis of GH-deficiency in adult patients using the growth hormone releasing hormone plus growth hormone releasing peptide-6 test. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:377-84.
15. Popovic V, Pekic S, Golubicic I, Doknic M, Dieguez C, Casanueva FF. The impact of cranial irradiation on GH responsiveness to GHRH plus GH-releasing peptide-6. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2095-9.
16. Petersenn S, Jung R, Beil FU. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults by testing with GHRP-6 alone or in combination with GHRH: comparison with the insulin tolerance test. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:667-72.
17. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavo S, Gasperi M, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism. Screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:320-6.
18. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1:480-4.
19. Edwards OM, Clark JDA. Post-traumatic hypopituitarism. Six cases and a review of the literature. *Medicine*. 1986;65:281-90.
20. Svensson J, Stibrant K, Johannsson G. Five years of growth hormone replacement therapy in adults: age- and gender-related changes in isometric and isokinetic muscle strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2061-9.
21. Regal M, Páramo C, Pérez-Méndez LF, Luna R, García-Mayor RV. Características demográficas y clínicas de 69 pacientes con hipopituitarismo diagnosticado en la edad adulta. *Endocrinol Nutr*. 2004;51:351-8.
22. Elovic EP. Anterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury, part I. *J Head Trauma Rehabil*. 2003;18:541-3.