
ARTÍCULO DE REVISION

**ABORDAJE TERAPÉUTICO EN FASE AGUDA DE LA
LESIÓN HIPOFISARIA EN TRAUMA
CRANEOENCEFÁLICO EN NIVELES DE MEDIANA Y
ALTA COMPLEJIDAD EN SALUD.**

REVISIÓN DE LA LITERATURA

**THERAPEUTIC APPROACH IN THE ACUTE PHASE
OF PITUITARY INJURY IN CRANIOCEREBRAL
TRAUMA AT MEDIUM AND HIGH COMPLEXITY
LEVELS IN HEALTH.**

LITERATURE REVIEW

**ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA FASE AGUDA DA
LESÃO HIPOFISÁRIA NO TRAUMA
CRANIOCEREBRAL EM NÍVEIS DE MÉDIA E ALTA
COMPLEXIDADE NA SAÚDE.**

REVISÃO DA LITERATURA

Karen Abonia,¹ Imara Chaverra-Torres,² Randy Roa,³ Andrés M. Rubiano.⁴

¹ Médica interna de la Pontificia Universidad Javeriana - Cali (Colombia).

² Médica general de la Pontificia Universidad Javeriana - Cali; Médica investigadora en la Fundación MEDITECH (Colombia).

³ Neurocirujano del Hospital Regional Taiwán 19 de marzo (Azua, República Dominicana). Rotante de Neurotrauma y Neurointensivismo en Valle Salud (Cali, Colombia).

⁴ Neurocirujano, Presidente de la Asociación Colombiana de Neurocirugía. Director médico e investigativo en la Fundación MEDITECH. Director de investigación en Neurotrauma en la Universidad El Bosque, Jefe del servicio de Neurocirugía de Valle Salud (Cali, Colombia).

Correspondencia:

Imara Chaverra Torres

Correo electrónico: c.torresimara@gmail.com

Resumen:

Introducción: el trauma craneoencefálico (TCE) es considerado una epidemia mundial ya que afecta a más de 60 millones de personas cada año, dejando múltiples secuelas como hipopituitarismo post traumático (PTHP), una de las entidades más comunes pero menos estudiada en la urgencia. En fase aguda los pacientes pueden cursar con síntomas poco específicos y transitorios pero potencialmente mortales, como es el caso de la insuficiencia adrenal aguda, el síndrome de secreción inadecuada de ADH o la diabetes insípida. Es por esto que el artículo propone un algoritmo terapéutico para su manejo en fase aguda en hospitales de mediana y alta complejidad para así dar tratamiento oportuno y reducir las secuelas del TCE en estos pacientes.

Metodología: se utilizaron términos en inglés y español como: “trauma craneoencefálico + hipopituitarismo”, “hipopituitarismo postraumático”, “fisiopatología del PTHP”, “manejo del hipopituitarismo postraumático” en buscadores como PubMed, Sciencedirect, Google Scholar y Uptodate sin límite de tiempo que hablaran sobre población adulta con PTHP.

Resultados: se obtuvieron aproximadamente 180 artículos de los cuales se tomaron 63 para la revisión.

Conclusiones: el PTHP es una entidad frecuente en pacientes con TCE moderado o severo que debe sospecharse en fase aguda. El algoritmo planteado puede usarse en niveles de mediana y alta complejidad en salud para atender el PTHP en esta fase, sin embargo, es importante revalorar al paciente de seis a 12 meses posterior al trauma para hacer un diagnóstico definitivo y disminuir las posibles secuelas del TCE a largo plazo.

Palabras clave:

Trauma craneoencefálico, TCE, hipopituitarismo post traumático, PTHP, insuficiencia adrenal aguda, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, SIADH, Diabetes insípida.

Abstract

Introduction: traumatic brain injury (TBI) is considered a worldwide epidemic since it affects more than 60 million people every year, leaving multiple sequelae such as post-traumatic hypopituitarism (PTHP), one of the most common but less studied entities in the emergency department. In the acute phase, patients may present with non-specific and transient but potentially fatal symptoms, such as acute adrenal insufficiency, syndrome of inadequate ADH secretion or diabetes insipidus. This is why the article proposes a therapeutic algorithm for its management in the acute phase in medium and high complexity hospitals in order to provide timely treatment and reduce the sequelae of TBI in these patients.

Methodology: English and Spanish terms such as "traumatic brain injury + hypopituitarism", "post traumatic hypopituitarism", "physiopathology of PTHP", "management of posttraumatic hypopituitarism" were used in search engines such as PubMed, Sciencedirect, Google Scholar and Uptodate with no time limit, and include the adult population with PTHP.

Results: approximately 180 articles were obtained, of which 63 were taken for the review.

Conclusions: PTHP is a frequent entity in patients with moderate or severe TBI that should be suspected in the acute phase. The proposed algorithm can be used in medium and high complexity levels of health care to treat PTHP in this phase; however, it is important to reevaluate the patient six to 12 months after the trauma to make a definitive diagnosis and reduce the possible long-term sequelae of TBI.

Keywords:

Head injury, TBI, post-traumatic hypopituitarism, PTTH, acute adrenal insufficiency, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH, Diabetes insipidus.

Resumo

Introdução: o traumatismo cranioencefálico (TCE) é considerada uma epidemia mundial uma vez que afecta mais de 60 milhões de pessoas todos os anos, deixando múltiplas sequelas como o hipopituitarismo pós-traumático (PTHP), uma das entidades mais comuns mas menos estudadas no serviço de urgência. Na fase aguda, os pacientes podem apresentar sintomas inespecíficos e transitórios mas potencialmente fatais, como insuficiência adrenal aguda, síndrome de secreção inadequada de ADH ou diabetes insípido. Por este motivo, o artigo propõe um algoritmo terapêutico para seu manejo na fase aguda em hospitais de média e alta complexidade, a fim de proporcionar tratamento oportuno e reduzir as sequelas de TCE nesses pacientes.

Metodologia: Termos em inglês e espanhol tais como: "trauma cranioencefálico + hipopituitarismo", "hipopituitarismo pós-traumático", "fisiopatologia do PTHP", "gestão do hipopituitarismo pós-traumático" foram utilizados em motores de busca como PubMed, Sciencedirect, Google Scholar e Uptodate sem limite de tempo, e incluem a população adulta com PTHP.

Resultados: foram obtidos cerca de 180 artigos, dos quais 63 foram tomados para a revisão.

Conclusões: PTHP é uma entidade comum em doentes com TCE moderado ou grave que deve ser suspeitado na fase aguda. O algoritmo proposto pode ser utilizado nos níveis de média e alta complexidade dos cuidados de saúde para tratar PTHP nesta fase; contudo, é importante reavaliar o doente seis a 12 meses após o trauma para fazer um diagnóstico definitivo e reduzir as possíveis sequelas a longo prazo do TCE.

Palavras-chave:

Traumatismo craniano, TCE, hipopituitarismo pós-traumático, PTHP, insuficiência adrenal aguda, síndrome de secreção hormonal antidiurética inadequada, SIADH, Diabetes insipidu

Introducción:

El trauma craneoencefálico (TCE) se define como la alteración neurológica secundaria a una lesión traumática producida por la liberación de una fuerza externa, bien sea química, mecánica, térmica, eléctrica, radiante o una mezcla de ellas; ocasionando daño estructural en la bóveda craneana y su contenido.¹ Es considerado una epidemia mundial ya que afecta a más de 60 millones de personas cada año, mayoritariamente en países de bajos y medianos ingresos

donde ocurre el 90% de los casos.^{2,3} Sus síntomas abarcan desde el compromiso físico y motor, hasta el cognitivo y endocrino.⁴

Dentro de las alteraciones endocrinas más frecuentes se encuentra el hipopituitarismo postraumático (PTHP por sus siglas en inglés) definido como la deficiencia de una o varias hormonas hipofisarias secundaria a un TEC moderado o severo.⁵ Este término fue descrito por primera vez en 1918 como una entidad clínica poco frecuente,⁶ pero en las últimas dos décadas el número de publicaciones ha aumentado caracterizándolo como una de las principales comorbilidades del TCE.

Algunos estudios, demuestran que aproximadamente del 27.5% - 32% de los pacientes con TCE tienen disfunción hipofisaria;⁷ de ellos, del 19.8% - 25.3% tienen afectado un solo eje, y el 6.7%- 7.7% tienen afectados varios ejes.⁸ Los más comúnmente afectados son los ejes de la hormona de crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) y de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante (FSH/LH).^{7,8}

La clínica varía desde características leves, inespecíficas y transitorias hasta condiciones potencialmente mortales que pueden solaparse con la sintomatología del traumatismo, por lo que se hace necesario indagarlas para disminuir la tasa de morbimortalidad de los pacientes con TCE moderado o severo.

Fisiopatología:

La fisiopatología del PTHP es similar a la ya conocida en TCE en la que se describen de manera práctica y académica dos fases, la injuria primaria y secundaria. En la primaria; el hipotálamo o la glándula pituitaria pueden verse afectados por un efecto compresivo de las estructuras vecinas causado por una posible fractura de la base del cráneo, un impacto directo a nivel de la silla turca o hemorragias.^{9,10}

En la injuria secundaria; se involucran diversos procesos pero los más correlacionados con la fisiopatología de esta entidad son la excitotoxicidad, la isquemia y la inflamación.

Estudios han demostrado que posterior al TCE hay una liberación excesiva de aminoácidos excitatorios como el glutamato,¹¹ y disminución de la expresión de los recaptadores glutamatérgicos (EAAT 1-5 en humanos),¹² lo que permite mayor disponibilidad de este aminoácido en la hendidura sináptica con la consecuente prolongación de la despolarización de la membrana celular y

aumento del calcio intracelular, promoviendo la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS)¹³ y la activación de la vía intrínseca de la apoptosis,¹⁴ promoviendo así un estado citotóxico que limita la reparación tisular.¹⁵

Por otro lado, la isquemia tiene un rol importante en el desarrollo de esta patología. Como se sabe, la hipófisis anterior recibe irrigación de los vasos largos y cortos del sistema porta hipofisario. Los vasos más susceptibles a la isquemia suelen ser los largos, quienes se encargan de la irrigación de la porción anteromedial, central, lateral y de la pars tuberalis, encargadas respectivamente de la secreción de TSH, ACTH, GH, prolactina (PRL), y FSH/LH.^{16,17}

Finalmente, la inflamación secundaria al daño de la barrera hematoencefálica permitirá el paso de moléculas pro inflamatorias como neutrófilos, monocitos, macrófagos, IL-1 β , IL-6, TNF- α y linfocitos, que no solo promueven el edema cerebral sino que también la activación de la apoptosis y la astrogliosis reactiva.^{18,19} Adicionalmente, existen dos mecanismos proinflamatorios específicos que tendrán lugar en esta entidad: la autoinmunidad mediada por los anticuerpos anti-hipotalámicos (AHA) y los anticuerpos anti-pituitaria (APA), y la producción de polimorfismos de la ApoE susceptibles al desarrollo de PTHP.

En el 2008 y 2013 se realizaron dos estudios que tenían por objetivo encontrar los mecanismos autoinmunitarios relacionados con el PTHP. Se describió que el 44-60% de los pacientes con antecedente de TCE tres años después de la injuria presentaban APA y AHA versus el 0% de los pacientes sanos.^{20,21}

Así mismo, se ha encontrado que algunos polimorfismos de la ApoE están relacionados con el riesgo de presentar convulsiones, como la ApoE 1 y 4.^{22,23} En contraste, ApoE3 parece tener efectos neuroprotectores ya que se ha relacionado con la disminución del riesgo del desarrollo de PTHP después del trauma.^{24,25}

Presentación Clínica

Esta puede dividirse según el tiempo de aparición de los síntomas, en fase aguda o crónica, y según su anatomía, en afectación de la hipófisis anterior y/o posterior.

Clasificación según el tiempo:

Fase aguda:

La fase aguda corresponde a las dos primeras semanas después de la injuria. Los ejes más afectados son los somatotropos y gonadotropos sin tener manifestaciones evidentes o de características crónicas ya que puede deberse a un estado transitorio de adaptación fisiológico después de la injuria, por lo que para confirmar su diagnóstico es necesario reevaluar al paciente de 6 a 12 meses después de la injuria. ^{26, 27}

Fase crónica:

La fase crónica se considera a partir de los tres primeros meses posterior al trauma. En esta fase las manifestaciones son variables e inespecíficas, pueden ir desde letargia e insomnio hasta alteraciones neuropsiquiátricas y neurocognitivas que pueden extenderse hasta un año después del trauma o volverse permanentes, lo que causa disminución en la calidad de vida de los pacientes y cuidadores primarios por motivos de dependencia funcional, aislamiento social y discapacidad. Además, pueden cursar con alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, trigliceridemia, anemia, aumento del IMC y disminución de la densidad ósea. ^{28, 29} Es por esto que se recalca la importancia de reevaluar al paciente de seis a 12 meses después de la injuria para hacer un diagnóstico oportuno de los posibles síndromes asociados al PTHP.

Clasificación según la anatomía:

Disfunción hipofisaria anterior:

Se estima que el hipopituitarismo anterior se presenta en promedio en 1 de cada 3 personas con TCE moderado o severo, y la manifestación más frecuente es dada por alteración del eje somatotropo y gonadotropo con sintomatología transitoria e inespecífica - por lo que no serán descritas en el artículo -, seguida del hipotiroidismo central, y la insuficiencia adrenal secundaria. ³⁰

Hipotiroidismo central (HTC):

La disfunción del eje tiroideo, evidenciado con bajos niveles séricos de T3 y T4 en el 66.7% de los pacientes con TCE, se manifiesta clínicamente con síntomas típicos como astenia, letargia y confusión, ³¹ pero además, con peores puntajes iniciales en la Escala de Coma de Glasgow (ECG), alta mortalidad, y en caso de supervivencia, mayor predisposición a convulsiones postraumáticas tardías y trastornos neurocognitivos en la fase crónica. ³² También se han encontrado estudios que describen la relación entre la presencia de TSH elevada y bajos niveles de T3 con mayor riesgo de mortalidad a los 6 meses del trauma. ³³

Por lo anterior se recomienda reemplazo hormonal en caso de que el paciente tenga sintomatología o cuente con dos mediciones anormales de TSH con al menos 48 horas de separación entre ellas.^{34, 35} Sin embargo, este síndrome suele tener poca manifestación en la etapa aguda, por lo que se recomienda evaluar el eje de cuatro a seis semanas después de la injuria.³⁶

Insuficiencia Adrenal Secundaria (IAS) :

Si bien la insuficiencia adrenal secundaria no es una de las principales consecuencias del PTHP, es una de las patologías con mayor riesgo de mortalidad.^{7, 37} Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas con síntomas gastrointestinales, debilidad, fatiga, mareo, alteración en el ánimo, fiebre sin razón aparente y coma.³⁸ Además pueden presentarse signos como hipoglicemia, hipotensión e hponatremia, siendo esta última la alteración electrolítica más común posterior al trauma ya que aproximadamente el 20% de los pacientes presentan sodio sérico < 135 mmol/L en la primera semana posterior a la injuria,³⁹ teniendo como diagnóstico diferencial el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) del cual se hablará más adelante.^{40, 41} Para su diagnóstico es necesario medir las concentraciones séricas matutinas de cortisol tras un periodo de al menos 12 horas de ayuno. El resultado debe ser ≥ 400 nmol/L o 15 $\mu\text{g/dL}$. Si este se encuentra ≤ 100 nmol/L o 3 $\mu\text{g/dL}$ se diagnostica una insuficiencia adrenal.³⁸

En caso de encontrarse valores en zona gris, 100-400 nmol/L o 3-15 $\mu\text{g/dL}$, y se encuentra en un nivel de alta complejidad, es posible hacer el test de estimulación de ACTH vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM), siendo este el gold standard para el diagnóstico de la insuficiencia adrenal. En él se realiza una medición de cortisol antes de las 10:00 am después de al menos 12 horas de ayuno, posteriormente se administra 250 μg de ACTH sintética, y luego se realiza medición de cortisol a los 0, 30 y 60 minutos luego de la administración de ACTH. Lo esperado es encontrar valores ≥ 400 nmol/L o ≥ 15 $\mu\text{g/dL}$, o más de 7 $\mu\text{g/dL}$ por encima del valor basal a los 30 y 60 min, de lo contrario, se diagnostica insuficiencia adrenal secundaria.^{42, 43}

Para el tratamiento agudo (primeras 24 horas) se deben dar medidas generales de soporte vital en unidad de cuidados intensivos (UCI), canalización de vía periférica, monitorización cardíaca y de presión venosa central. Se debe administrar cortisol exógeno con agentes de acción corta como hidrocortisona IV 100 mg en bolo inicial, seguido por 200-300 mg/24 horas en infusión continua

con suero glucosado al 5% o bolo de 50 mg IV/6 horas. En caso de no contar con hidrocortisona se puede usar un agente de acción intermedia como metilprednisolona 20 mg / 12 horas. Además se debe hidratar con 2 a 3 litros de solución salina (SSN) 0.9% en las primeras 24 horas. En caso de que el paciente esté en shock se administran 1000 mL en la primera hora, después 500 mL en la segunda hora y finalmente se ajusta la velocidad según necesidad. ⁴⁴

Disfunción hipofisaria posterior:

La disfunción de esta zona por lo general dura menos de un mes, y se relaciona con ECG ≤ 8 y trauma penetrante. Estos pacientes tienen riesgo aumentado de desarrollar diabetes insípida, SIADH y mortalidad. ^{45, 46} Sin embargo, en la fase aguda los síntomas pueden solaparse por la reanimación hídrica intensiva y el uso de soluciones hipertónicas. ⁴⁶

SIADH:

Este síndrome consta de una liberación excesiva de la hormona antidiurética (ADH, por sus siglas en inglés) disminuyendo la diuresis y conduciendo a un desbalance entre el volumen de líquido ingerido y excretado; generando así retención de líquidos, aumento del volumen del líquido extracelular y aumento de la natriuria para regular los niveles basales del agua corporal total (ACT), además de precipitar la aparición de edema cerebral y convulsiones. Por consiguiente, este síndrome debe sospecharse en pacientes con oliguria hipertónica o concentrada, aumento de peso, hiponatremia sin alteración ácido-base y potasio en rangos de normalidad, osmolaridad urinaria (OsmU) aumentada, osmolaridad plasmática (Pl. mOsm/L) ≤ 270 , densidad urinaria (DU) ≥ 1020 , sodio urinario (NaU) > 40 mmol/L con ingesta normal de agua y sal. ^{47, 48}

El tratamiento consiste en manejar la etiología, la restitución de sodio sérico y reemplazo hormonal en caso de que persistan los síntomas.

En fase aguda se debe hacer restricción de la ingesta de líquidos a menos de 800 mL/día; esta no debe considerarse en pacientes con hemorragia subaracnoidea por el riesgo de vasoespasmo e infarto. ⁴⁹

En caso de hiponatremia leve se debe aumentar el aporte de sodio oral o por sonda gástrica de 5-8 g/día. Las metas de reposición diarias son de 8 a 10 mEq/L/día para evitar el síndrome de desmielinización osmótica. ⁵⁰ En caso de hiponatremia moderada o severa se restituye el sodio sérico con solución salina (SSN) al 3% IV, con bolo de 100-150 ml o 2 ml/kg/dosis, hasta dos dosis en

intervalos de 20 minutos. Se debe monitorizar el Na sérico cada 20 minutos posterior a la administración del bolo, si este ha aumentado más de 5 mEq/L se debe suspender su administración.⁵⁰

Si la clínica persiste con OsmU >350 mOsm /kg e hipovolemia, se debe usar furosemida 20 mg IV y evaluar respuesta. Realizar control de sodio cada seis horas.⁵⁰

Existe un síndrome poco frecuente conocido como Cerebro Perdedor de Sal, descrito en pacientes con TCE, particularmente con hemorragia subaracnoidea. Este síndrome consta de una clínica similar a la del SIADH pero con etiología distinta. En este, el efecto primario es la pérdida de Na con disminución del volumen de líquido extracelular por liberación masiva de péptidos natriuréticos y por consiguiente aumento de liberación de la ADH.⁴⁷ Su diagnóstico es de exclusión, primero se debe descartar hipotiroidismo e insuficiencia de cortisol. Para ello se debe encontrar: ácido úrico < 4 mg/dL, fracción excretada de ácido úrico $\geq 10\%$, fracción excretada de fósforo $\geq 20\%$ y fracción excretada de sodio $\geq 3\%$.⁵¹

Para el tratamiento se debe restituir la volemia. En caso de hiponatremia leve aumentar el aporte de sodio oral o por sonda gástrica 5-8 g/día. En caso de hiponatremia severa o moderada, o alteración del sensorio como coma o estupor, se debe tratar con SSN al 3% en bolo de 100-150 mL o 2 mL/kg hasta 2 dosis en intervalos de 20 minutos para mejorar los síntomas. No aumentar más de 5 mEq/L luego del bolo, y no reponer más de 8-10 mEq/L por día.⁵¹

Diabetes Insípida central (DIC):

Este síndrome, por el contrario, se produce por déficit de la ADH cursando con síntomas como polidipsia, poliuria hipotónica o diluida, e hipernatremia. Su diagnóstico se confirma con la privación de la ingesta de agua y la persistencia de diuresis mayor a 4 mL/kg/h, sodio sérico > 145 mEq/L, Osm PI > 295 mOsm/kg y OsmU <300 mOsm/kg. Para el manejo es necesaria la administración de agua libre vía oral (según el cálculo de déficit de agua libre) y el control de la natremia. En caso de empeoramiento o no mejoramiento de los síntomas administrar desmopresina 0.5 µg subcutáneo (SC) a dosis única y evaluar respuesta. Si presenta mejoría se puede utilizar desmopresina nasal 1 puff cada 12 horas.⁵²

Diagnóstico de pthp:

Antes de realizar el abordaje diagnóstico del PTHP se debe atender la urgencia y descartar lesiones que amenacen la vida o requieran atención prioritaria, para

después dar continuidad al estudio endocrinológico y al tratamiento según los hallazgos clínicos, imagenológicos y de laboratorio de acuerdo al nivel de complejidad y los recursos disponibles. Además hay que tener en cuenta que muchas de las alteraciones endocrinas son respuestas adaptativas fisiológicas ante el trauma, por ende son transitorias, no obstante, es de vital importancia descartar las entidades endocrinológicas que amenacen la vida como las alteraciones del eje adrenal.

¿A quién evaluar?

El PTHP es más prevalente en pacientes con TCE moderado o severo, pacientes sintomáticos (alteración hidroelectrolítica o insuficiencia adrenal), con edad avanzada (> 60 años), lesión axonal difusa (LAD), fracturas de base de cráneo (FBC), lesiones por arma de fuego (LAF), convulsiones post traumáticas, hemorragia intracraneal (HI), hipertensión endocraneal (HEC), hipotensión (tensión arterial media < 90 mmHg), hipoxia y tiempo prolongado en UCI.^{7,8}

¿Qué evaluar?

Factores de riesgo imagenológicos para el desarrollo de PTPH: 53, 54

- Edema cerebral difuso grado II y III.
- Hemorragias en la zona hipotálamo-hipofisaria.
- Lesión axonal traumática.
- Fracturas en la base del cráneo con compromiso del área de la silla turca.
- Traumas por proyectil de arma de fuego en caso de presentar: compromiso de la línea media (tallo cerebral y zona hipofisaria), edema cerebral grado III, hemorragia subaracnoidea en las cisternas de la base, hemorragia intraventricular (trayecto transventricular), hematoma subdural con desviación en la línea media mayor de 5 mm.

Laboratorios:

LABORATORIO Y NIVEL DE COMPLEJIDAD DONDE SE PUEDE REALIZAR	VALORES DE REFERENCIA
Cortisol plasmático (se debe tomar cada mañana) (4to nivel)	Valor normal: ≥ 400 nmol/L o > 15 $\mu\text{g/dL}$ Zona gris: 100-400 nmol/L o 3-15 $\mu\text{g/dL}$ Anormal: < 100 nmol/L o < 3 $\mu\text{g/dL}$
TSH	Adultos entre 18 y 60 años: 0,4 - 4,9 mUI/L

(2do y 3er nivel)	Adultos entre 61 y 80 años: 0.4 - 6 a 8 mUI/L
T4 Libre (4to nivel)	0,8-1,7 ng/dL
FSH (4to nivel)	3-20 mUI/mL (se interpreta de acuerdo a la edad y su relación con el estradiol si es mujer, o testosterona total si es hombre)
LH (4to nivel)	5-20 mUI/mL (se interpreta de acuerdo a la edad y su relación con el estradiol si es mujer, o testosterona total si es hombre) 40 mUI/mL en el pico de LH.
Testosterona total (4to nivel)	≥ 3 ng/dL (valores inferiores anormales) Conversión de nmol/L a ng/mL, multiplicar por 0,28.
Estradiol (4to nivel)	Normal: ≥ 25 pg/mL
GH (4to nivel)	0-6 ng/mL
IGF-1 (somatomedina C) (4to nivel)	Un valor por debajo del rango de referencia para la edad y género es anormal.
ACTH (4to nivel)	Normal: 18 µg/dL
Creatinina (2do y 3er nivel)	♂ 0,5 -1,3 mg/dL ♀ 0,4 - 1,1 mg/dL
Urea (2do y 3er nivel)	7-20 mg/dL
Electrolitos en sangre (2do y 3er nivel)	Na: 135- 145 mEq K: 3.4 - 5.0 mEq
Electrolitos en orina (2do y 3er nivel)	Na: 54-190 mEq/L K: 20-80 mEq/L

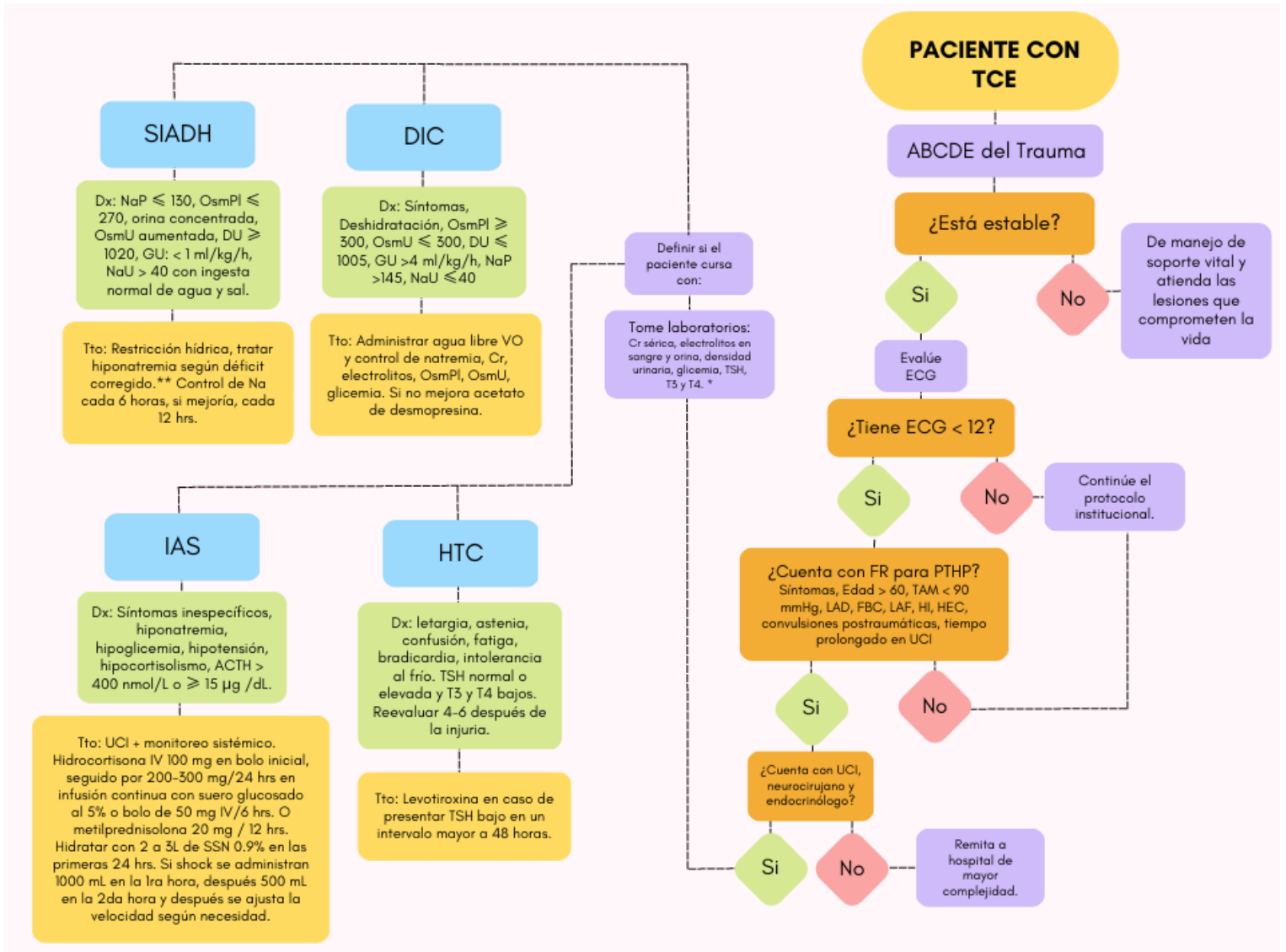
Densidad urinaria (2do y 3er nivel)	1005- 1035 g/L
Osmolaridad urinaria (2do y 3er nivel)	700-1200 mOsm /kg
Glicemia (2do y 3er nivel)	70-110 mg/dL
Test de estimulación de ACTH (4to nivel)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Medición de cortisol antes de las 10:00 am después de al menos 12 hrs de ayuno. 2. Administración de 250 µg de ACTH sintética. 3. Medición de cortisol a los 0, 30 y 60 min luego de la administración de ACTH. <p>Normal: > 400 nmol/L o ≥ 15 µg /dL, o más de 7 µg /dL por encima del valor basal a los 30 y 60 min. Anormal: cualquier muestra de cortisol post estimulación ≤ 400 nmol/L o 15 µg /dL → hipocortisolismo.</p>

TABLA 1: ACTH: hormona adrenocorticotropa. CRH: hormona liberadora de corticotropina. FeAU: fracción excretada de ácido úrico. FeNa: fracción excretada de sodio. FeP: fracción excretada de fósforo. FSH: hormona folículo estimulante. GH: hormona del crecimiento. IGF-1: factor de crecimiento similar a insulina tipo 1. LH: hormona luteinizante. T4: tiroxina. TSH: hormona estimulante de tiroides.

*Los valores pueden variar según el valor de referencia del laboratorio.

Es importante reevaluar al paciente a los 3 y 6 meses posteriores al trauma para hacer un diagnóstico definitivo.

Manejo:



Para el tratamiento se ha propuesto un algoritmo de manejo para niveles de mediana y alta complejidad en salud.

* Los laboratorios se deben ampliar según la sospecha diagnóstica.

**** FÓRMULA DE DÉFICIT DE AGUA LIBRE**

- ACT x peso corporal (kg) x ([Na paciente/ Na deseado]-1)
- ACT : ♂ 0.6 x peso; ♀ 0.5 x peso

**** FÓRMULA DE DÉFICIT DE NA**

- ACT x (Na deseado - Na paciente)

**** VELOCIDAD DE INFUSIÓN (mL/Hora)**

- $([1000 \times \text{tasa de corrección de Na en mEq/L/Hora}] / \text{cambio en el Nasérico})$

Algoritmo de manejo agudo del pthp:

Adaptado del libro "Tratado de hipófisis".⁵⁵

ECG: escala de coma de glasgow. FR: factores de riesgo. PTHP: hipopituitarismo postraumático. TAM: tensión arterial media. LAD: lesión axonal difusa, FBC: fracturas de base de cráneo, LAF: lesiones por arma de fuego, HI: hemorragia intracraneal, HEC: hipertensión endocraneal, UCI: unidad de cuidados intensivos, Cr: creatinina, SIADH: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, Dx: diagnóstico, NaP: sodio plasmático, OsmPl: osmolaridad plasmática, OsmU: osmolaridad urinaria, DU: densidad urinaria, GU: gasto urinario, NaU: sodio urinario, Tto: tratamiento. DIC: diabetes insípida central, VO: vía oral, ACTH: hormona adrenocorticotropa, TSH: hormona estimulante de tiroides.

Conclusiones:

Es claro que el PTHP es una entidad poco sospechada y subdiagnosticada en los servicios de urgencias. Sin embargo, dada su asociación con una alta tasa de morbimortalidad en pacientes con TCE moderado y severo, se vuelve imprescindible hacer un adecuado enfoque inicial donde se evalúen los factores de riesgo tanto en la anamnesis como en los hallazgos imagenológicos para una mejor aproximación diagnóstica y manejo oportuno.

Es posible hacer uso del algoritmo planteado en instituciones de mediana y alta complejidad dado que se realizó considerando los recursos con los que se cuenta en cada uno de estos niveles para abordar esta patología en la fase aguda. Es importante tener en cuenta que el paciente deberá ser revalorado de seis a 12 meses posterior a la injuria para hacer un diagnóstico definitivo y disminuir las posibles secuelas del TCE a largo plazo.

Referencias:

1. Ministerio de Salud y Protección Social, Rubiano Escobar AM et al. Guía colombiana de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con trauma craneoencefálico severo [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social. 2016 [citado 2023Mar4]. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/C>

A/gpc-profesionales-completa-adultos-trauma-craneoencefalico-severo.pdf

2. GEO-TBI. GEO-TBI [Internet]. Global Health Research Group on Neurotrauma. 2023 [citado 2023Mar11]. Disponible en: <https://geotbi.org/>
3. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung Y-C, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*. 2018Apr27;130(4):1080–97.
4. A; KOA. Hypopituitarism Post traumatic brain injury (TBI): Review [Internet]. *Irish journal of medical science*. U.S. National Library of Medicine; 2019 [citado 2023Mar9]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30931510/>
5. A; KOA. Hypopituitarism Post traumatic brain injury (TBI): Review [Internet]. *Irish journal of medical science*. U.S. National Library of Medicine; 2020 [citado 2023Mar6]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30931510/>
6. Cyran E (1918) Hypophysenschädigung durch schadelbasisfraktur. *Dtsch Med Wochenschr* 44(45):1261
7. Schneider HJ;Kreitschmann-Andermahr I;Ghigo E;Stalla GK;Agha A; H. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *JAMA*. 2007
8. Emelifeonwu JA;Flower H;Loan JJ;McGivern K;Andrews PJD; J. Prevalence of anterior pituitary dysfunction twelve months or more following traumatic brain injury in adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of neurotrauma*. U.S. National Library of Medicine; 2020
9. R. Grandhi et al. Surgical Management of Traumatic Brain Injury: A review of guidelines, pathophysiology, neurophysiology, outcomes, and controversies. *Journal of neurosurgical sciences*. U.S. National Library of Medicine; 2014.
10. Kaur P, Sharma S. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury. *Current neuropharmacology*. U.S. National Library of Medicine; 2018 [citado 2023Mar15]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28606040/>

11. Chamoun, R., Suki, D., Gopinath, S. P., Goodman, J. C., and Robertson, C. (2010). Role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 113, 564–570. doi: 10.3171/2009.12.jns09689
12. Giménez Martín C, Zafra Gómez F, Aragón Rueda C. Fisiopatología de los transportadores de glutamato y de glicina: Nuevas Dianas Terapéuticas. *Revista de Neurología.* 2018Dic16;67(12):491.
13. Weber JT. Altered calcium signaling following traumatic brain injury. *Frontiers in Pharmacology.* 2012Mar12;3.
14. Pérez-Burgos, Alamilla. El fosfatidilinositol-4,5-bifosfato y sus acciones sobre los canales iónicos. Vol.21, No.2. 2010Ago25.
15. García N, García JJ, Correa F, Chávez E. The permeability transition pore as a pathway for the release of mitochondrial DNA. *Life Sciences.* 2005Apr29;76(24):2873–80.
16. Gorczyca W, Hardy J. Arterial supply of the human anterior pituitary gland. *Neurosurgery.* 1987Mar20;20(3):369–78.
17. Horvath E, Kovacs K. Fine structural cytology of the adenohypophysis in rat and man. *Journal of Electron Microscopy Technique.* 1988;8(4):401–32.
18. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Stahel PF, Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: A double-edged sword. *Current Opinion in Critical Care.* 2002May8;8(2):101–5.
19. Lotocki G, de Rivero Vaccari JP, Perez ER, Sanchez-Molano J, Furones-Alonso O, Bramlett HM, et al. Alterations in blood-brain barrier permeability to large and small molecules and leukocyte accumulation after traumatic brain injury: Effects of post-traumatic hypothermia. *Journal of Neurotrauma.* 2009Jul26;26(7):1123–34.
20. Tanriverdi F, De Bellis A, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, Pane E, et al. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: Is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *European Journal of Endocrinology.* 2008Jul;159(1):7–13.
21. Tanriverdi F, De Bellis A, Ulutabanca H, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, et al. A five year prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: Is hypopituitarism long-term after head trauma associated with autoimmunity? *Journal of Neurotrauma.* 2013Aug15;30(16):1426–33.
22. Harden CL. The apolipoprotein E epsilon (ϵ) 4 allele is important for trauma-related epilepsy. *Epilepsy Currents.* 2004;4(1):29–30.

23. Sorbi S, Nacmias B, Piacentini S, Repice A, Latorraca S, Forleo P, et al. ApoE as a prognostic factor for post-traumatic coma. *Nature Medicine*. 1995Sep;1(9):852-.
24. Crawford FC, Vanderploeg RD, Freeman MJ, Singh S, Waisman M, Michaels L, et al. APOE genotype influences acquisition and recall following traumatic brain injury. *Neurology*. 2002Apr9;58(7):1115-8.
25. Tanriverdi F, Taheri S, Ulutabanca H, Caglayan AO, Ozkul Y, Dundar M, et al. Apolipoprotein E3/E3 genotype decreases the risk of pituitary dysfunction after traumatic brain injury due to various causes: Preliminary data. *Journal of Neurotrauma*. 2008Sep25;25(9):1071-7.
26. Park KD, Kim DY, Lee JK, Nam H-S, Park Y-G. Anterior pituitary dysfunction in moderate-to-severe chronic traumatic brain injury patients and the influence on functional outcome. *Brain Injury*. 2010;24(11):1330-5.
27. Obiols Alfonso G. Efectos del Traumatismo Craneoencefálico sobre la Función Hipofisaria. *Endocrinología y Nutrición*. 2012Dec26;59(8):505-15.
28. Gray S, Bilski T, Dieudonne B, Saeed S. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Cureus*. 2019Mar1;
29. Mossberg KA, Masel BE, Gilkison CR, Urban RJ. Aerobic capacity and growth hormone deficiency after traumatic brain injury. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(7):2581-7.
30. Pinzón-Tovar A, Andrés Gonzalez G, Cifuentes Gonzales JC, Jimenez-Canizales CE. Adenohipófisis en la Fase Aguda del trauma Craneoencefálico Severo, Estudio Descriptivo. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2022Sep19;
31. Gasco V, Cambria V, Bioletto F, Ghigo E, Grottoli S. Traumatic brain injury as frequent cause of hypopituitarism and growth hormone deficiency: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Frontiers in Endocrinology*. 2021Mar15;12.
32. Lorente L, Martín MM, Almeida T, Hernández M, Ramos L, Argueso M, et al. Serum substance P levels are associated with severity and mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Critical Care*. 2015;19(1).
33. Mele C, Pagano L, Franciotta D, Caputo M, Nardone A, Aimaretti G, et al. Thyroid function in the subacute phase of traumatic brain injury: A potential predictor of post-traumatic neurological and functional outcomes. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021;45(2):379-89.
34. 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. *Clinical Endocrinology*. 2004;61(3):320–6.
35. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2004Jun;21(6):685–96.
36. Builes Barrera CA, Sierra Zuluaga J. View of Hipopituitarismo Postraumático: Reporte de un caso: *Revista colombiana de endocrinología, diabetes & metabolismo* [Internet]. View of Hipopituitarismo postraumático: reporte de un caso | *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2015 [citado 2023Mar11]. Disponible en: <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/53/98>
37. Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, O'Sullivan EP, O'Brien MM, Sherlock M, et al. Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013Aug;98(8):3229–37.
38. Nieman LK. Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2023Mar15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-adrenal-insufficiency-in-adults>
39. Kleindienst A, Hannon MJ, Buchfelder M, Verbalis JG. Hyponatremia in neurotrauma: The role of vasopressin. *Journal of Neurotrauma*. 2016Apr;33(7):615–24.
40. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004Dec;89(12):5987–92.
41. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Owens D, Finucane F, et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatremia in neurosurgical patients. *Postgraduate Medical Journal*. 2009;85(1002):171–5.
42. Nieman LK. Diagnosis of adrenal insufficiency in adults [Internet]. UpToDate. 2022 [cited 2023Mar15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-adrenal-insufficiency-in-adults>
43. Garavito G. Resumen de las conferencias-hipófisis y suprarrenales [Internet]. Resumen de las Conferencias-Hipófisis y Suprarrenales | ACE. 2019 [cited 2023Mar15]. Available from: <https://www.endocrino.org.co/revistaacevol6N2S-Art4>

44. Araujo Castro M, Currás Freixes M, de Miguel Novoa P, Gracia Gimeno P, Álvarez Escolá C, Hanzu FA. Guía para el Manejo y la Prevención de la insuficiencia suprarrenal aguda. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2020Jan;67(1):53–60.
45. Tan CL, Alavi SA, Baldeweg SE, Belli A, Carson A, Feeney C, et al. The screening and management of pituitary dysfunction following traumatic brain injury in adults: British Neurotrauma Group guidance. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017;88(11):971–81.
46. Hadjizacharia P, Beale EO, Inaba K, Chan LS, Demetriades D. Acute diabetes Insipidus in severe head injury: A prospective study. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008Oct;207(4):477–84.
47. Sterns R. Pathophysiology and etiology of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 2023Mar14]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-etiology-of-the-syndrome-of-inappropriate-antidiuretic-hormone-secretion-siadh#:~:text=The%20syndrome%20of%20inappropriate%20secretion,to%20the%20development%20of%20hyponatremia>.
48. Mahajan C, Prabhakar H, Bilotta F. Endocrine dysfunction after traumatic brain injury: An ignored clinical syndrome? *Neurocritical Care*. 2023;
49. Wijdicks EFM, Vermeulen M, Murray GD, Hijdra A, van Gijn J. The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1990;92(2):111–7.
50. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. Tratamiento de la hiponatremia secundaria al Síndrome de Secreción inadecuada de la Hormona Antidiurética: Algoritmo Multidisciplinar Español [Internet]. *Nefrología*. Elsevier; 2014 [citado 2023Mar15]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-tratamiento-hiponatremia-secundaria-al-sindrome-articulo-X0211699514054385>
51. Manzanares W, Aramendi I, Langlois PL, Biestro A. Hiponatremias en el paciente neurocrítico: Enfoque terapéutico basado en la evidencia actual. *Medicina Intensiva*. 2015May;39(4):234–43.
52. Lamas C, del Pozo C, Villabona C. Guía Clínica de Manejo de la diabetes insípida y del síndrome de secreción inapropiada de Hormona antidiurética en el postoperatorio de la cirugía hipofisaria. *Endocrinología y Nutrición*. 2014Apr;61(4).
53. D, Sharp D, BaxterLeibson C, et al. The Mayo classification system for traumatic brain injury severity. *J Neurotrauma*. 2007; 24 (9):1417-24

-
54. Prodam F, Gasco V, Caputo M, et al. Metabolic alterations in patients who develop traumatic brain injury (TBI)- induced hypopituitarism. *Growth Horm IGF res.* 2013;23(4):109-13
 55. Asociación Colombiana de Endocrinología. *Tratado de Hipófisis.* 2023. 1st ed., vol. 1,, 2023, Capítulo 25 "Alteración hipofisaria en trauma craneoencefálico". pp. 365–68.