



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE LA FUNDACION CLINICA MEDICA SUR AC.
UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA

**DISFUNCION NEUROENDOCRINA EN EL PACIENTE NEUROCRITICO EN LA
TERAPIA INTENSIVA**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
**ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO
ADULTO EN ESTADO CRITICO**

P R E S E N T A :

Dr. Jesús Fernando Castro Padilla

ASESOR DE TESIS
Académico Dr. Raúl Carillo Esper



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi Familia, mis Padres y mis 2 Hermanos que siempre me apoyan.
A las dos Mujeres que se han vuelto mi mundo.

A los Doctores López Islas, Elizondo Argueta y Sánchez Zúñiga, por brindarme la
oportunidad de ver la medicina crítica desde otra perspectiva.

A mi Maestro, Dr Raúl Carrillo Esper por permitir que esa oportunidad fuera
realidad.

INDICE

Introducción	5
Antecedentes	5
Planteamiento del problema	14
Justificación	15
Objetivos	15
Material y métodos	17
Resultados	18
Discusión	59
Conclusión	62
Bibliografía	64

Disfunción Neuroendocrina en el Paciente Neurocritico en la Unidad de Terapia Intensiva

Introducción

La creciente demanda en la atención de pacientes con Trauma de cráneo (traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea traumática) y de lesión craneal no traumática (hemorragia subaracnoidea no traumática, evento vascular cerebral hemorrágico e isquémico) en países industrializados y de tercer mundo, ha hecho que se incrementen los costos humanos y económicos para el tratamiento de las secuelas que estas entidades producen.

La disfunción neuroendocrina, posterior a trauma de cráneo fue inicialmente referida a principios del siglo XX y tiempo después descrita en patología craneal no traumática, y sin embargo no fue sino hasta el 2005 que aparecen las guías de consenso de vigilancia del paciente con disfunción neuroendocrina posterior a trauma de cráneo, realzando la importancia del monitoreo de estos pacientes a mediano y largo plazo, para reintegrarlos en la medida de lo posible a la vida familiar y económica.

Antecedentes

En México, el trauma de cráneo (TC) es un problema de salud pública y es la tercera causa de muerte, con 35,567 defunciones, con una mortalidad de 38.8 por cada 100,000 habitantes y la segunda de discapacidad física grave en la población económicamente activa¹. En los Estados Unidos de América al igual que en nuestro país el TC es la principal causa de muerte e incapacidad en adultos jóvenes².

En los enfermos con TC la disfunción neuroendócrina es un evento frecuente descrito por primera vez en 1918 por Cyran.³ Esta publicación no tuvo el impacto esperado y fue hasta 50 años después que los estudios clásicos de Escamilla y Lisser⁴, Altman y Pruzanzki⁵, y Edward y Clark⁶, reiniciaron el interés

por el estudio de esta nueva entidad endocrinológica, reuniendo en total 53 pacientes.

La disfunción neuroendocrina (DNE) secundaria a TC ha sido poco estudiada, ya que se consideró por mucho tiempo como causa infrecuente de hipopituitarismo. Es una complicación que pocas veces se diagnostica, por lo que contribuye al retraso en la rehabilitación y de manera significativa a la morbilidad. La DNE se presenta con síndromes clínicos específicos de deficiencia hormonal total o de manera subclínica en donde solo se identifican deficiencias de una o varias hormonas hipofisarias en estudios bioquímicos.

Anatomía.

El cráneo esta constituido por la bóveda craneana y la base. La bóveda esta constituida por los huesos frontales, parietales, temporales y occipitales. La base del cráneo es irregular y contribuye al daño que se produce con los movimientos del cerebro durante movimientos de desaceleración-aceleración. El piso de la cavidad craneana se divide en tres regiones: anterior, medio y posterior. La fosa anterior alberga los lóbulos frontales, la fosa media los temporales y la fosa posterior el tallo cerebral bajo y el encéfalo. A su vez el encéfalo esta constituido por el cerebro, el cerebelo y el tallo cerebral⁷.

La pituitaria (hipófisis) yace dentro de un receso de la parte media de la fosa craneal media en el esfenoideas, conocido como silla turca. De la hipófisis pueden distinguirse dos componentes; el lóbulo anterior conocido como adenohipofisis y un lóbulo posterior conocido como neurohipofisis. El lóbulo anterior contiene tres subdivisiones: la pars distalis, la pars tuberalis y la pars intermedia. La hipófisis posterior recibe su aporte de sangre arterial de las arterias hipofisarias inferiores. El lóbulo anterior recibe su aporte sanguíneo de sangre venosa a través de las venas portales de la superficie del tallo hipofisario. Como resultado de este patrón circulatorio, la hipófisis anterior puede recibir información

humoral desde el hipotálamo y de la hipófisis posterior, así como de sustancias que circulan en el sistema.

Fisiopatología.

El mecanismo fisiopatológico por el cual se presenta la DNE secundaria a TC es complejo. Estudios anatomopatológicos, en los que se incluyeron un total de 638 casos, han establecido una frecuencia de 26.4 a 86% de daño hipotálamo-hipofisiario en pacientes que han muerto a consecuencia de TC.⁷ El espectro de lesión anatómica hipofisiaria incluye lesión de los lóbulos anterior y posterior y tallo hipofisiario caracterizada por hemorragia, necrosis y fibrosis.

Otro mecanismo de disfunción es la lesión hipóxica, la cual es característica de los pacientes en donde no se observa lesión anatómica evidente. En el estudio de Benvenga, se encontraron inconsistencias en los reportes de las autopsias de pacientes con TC con respecto a los hallazgos en hipotálamo-hipófisis ya que solo se encontró anormalidad mediante tomografía computada en 6% a 7% de los casos⁸. La falta de correlación clínico radiológica se había corroborado en los estudios de Crompton⁹ y Ceballos¹⁰ encontrando que la integridad anatómica de la hipófisis en presencia de TC varió del 14% al 74%. Revisiones posteriores, reportaron que las lesiones mas comunes fueron hemorragia del hipotálamo (29%), hemorragia del lóbulo posterior (26.3%), infarto del lóbulo anterior (25%), sección del tallo hipofisiario (3.9%) e infarto del lóbulo posterior (1.3%).

En el estudio de Kelly¹¹ se describió como parte de los mecanismos de lesión el edema difuso, que se extendía a la región hipotalámica, sin evidencia de hemorragia hipotalámica en todos los pacientes con DNE secundario a TC.

Las lesiones difusas que se presentan en un TCE y que determinan lesiones de aceleración-desaceleración y fuerzas rotacionales que inducen ruptura axonal con disrupción de la materia blanca y edema generalizado de tipo

vasogénico. Esta lesión se ve con mayor frecuencia sobre las estructuras de la línea media y pudiera corresponder a un mecanismo de disfunción hipotalámico-hipofisiaria. Los problemas técnicos que presentan los estudios de imagen para el adecuado diagnóstico de este tipo de lesiones pudiera explicar la falta de correlación entre estos (TC/resonancia magnética) y la presencia de disfunción neuroendocrina y TCE.^{12, 13}

El sustrato funcional debe considerarse en pacientes en los que no se ha encontrado alguna alteración radiológica hipotalámica o hipofisiaria. La lesión secundaria puede desarrollarse en horas o días después de la lesión primaria. La liberación de mediadores inflamatorios, como la interleucina-6, que está implicada en el desarrollo de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, y de aminoácidos excitatorios, pueden estar relacionados con la fisiopatología de la disfunción¹⁴.

Disfunción hipofisiaria posterior a TC

La disfunción hipofisiaria posterior a un TC se clasifica en dos etapas:¹⁵

- a) alteraciones funcionales durante la fase aguda que resultan en incrementos o decrementos de las concentraciones de las hormonas hipofisiarias.
- b) alteraciones en la función hipofisiaria que se presenta tiempo después del TC y que puede resultar en hipopituitarismo permanente.

En los últimos años se han publicado 5 grandes estudios con respecto a DNE secundaria a TC, con un total de 344 pacientes (258 hombres, 86 mujeres, relación hombre/mujer 3:1), en los cuales la prevalencia de hipopituitarismo fue de 42.7%, que corresponde a 145 pacientes con DNE posterior al TC, con rango de 28% a 68.5%. En el estudio de Bondanelli se incluyeron 50 casos, con relación hombre:mujer 4:1, es decir, 40 del género masculino y 10 del género femenino, los cuales fueron seguidos entre 1 y 5 años, encontrando una prevalencia de hipotiroidismo de 54%, con déficit de LH/FSH (Hormona Luteinizante/Hormona

Folículo Estimulante) del 14%, déficit de GH (hormona del crecimiento) del 28% y déficit de TSH (hormona estimulante de tiroides) de 10%. No se realizaron pruebas de estimulación con ACTH (hormona adenocorticotropica).¹⁶ En el estudio de Agha, se incluyeron 102 pacientes, 85 del genero masculino y 17 del genero femenino seguidos durante 36 meses posteriores al TC, encontrando una prevalencia de DNE del 28.4% con déficit principalmente de LH/FSH, GH y TSH. En este estudio se encontraron niveles elevados de prolactina en 11.8% de los enfermos¹⁷. En los estudios realizados por Kelly¹¹ y Lieberman¹⁸ el seguimiento de los pacientes fue de 23 años, encontrando una prevalencia de disfunción del 36% y 68% respectivamente. Kelly encontró déficit de LH/FSH de 22.7%, déficit de GH de 18.2%, y déficit de ACTH de 4.5% posterior a pruebas de estimulación. Lieberman encontró un déficit de 21.7% de TSH y un déficit de 45.7% de ACTH medido sin prueba de estimulación.

Aimaretti y colaboradores¹⁹ evaluaron 100 pacientes con trauma de cráneo o hemorragia subaracnoidea que se estudiaron 3 meses después de la lesión, de los cuales 31 eran del género femenino y 69 del masculino con media de edad de 37 +/- 1.8 años. Se encontró algún grado de hipopituitarismo en 35% de los pacientes. El déficit total, múltiple y aislado se presentó en 4%, 6% y 25% respectivamente. El déficit adrenal, tiroideo y gonadal, se presento en 8, 5 y 17% respectivamente. La deficiencia significativa de HC fue la alteración hormonal mas frecuente con un 25% de incidencia. El grupo en el que se incluyeron a los pacientes con hemorragia subaracnoidea presentó algún grado de hipopituitarismo en un 37.5%.

En resumen, de acuerdo a los resultados de los estudios previos se presentó DNE posterior a TC caracterizada por hipogonadismo en más de 95%, hipotiroidismo en 90%, hipoadrenalismo en 58%, deficiencia de hormona de crecimiento del 23%, hiperprolactinemia en 45% y diabetes insípida en el 31%.

Manifestaciones Clínicas de la DNE secundaria a TC.

La DNE secundaria a TC se asocia a incremento de las secuelas físicas y neuropsiquiátrica y es factor de riesgo de incremento en mortalidad. En un estudio publicado por Klose²⁰ se corroboró que el hipopituitarismo postraumático se asocia a disminución significativa de la calidad de vida y mal pronóstico.

Los patrones clínicos (**tabla 1**) descritos en la DNE secundaria a TC son:

- Hipogonadismo.

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

En la mujer premenopáusicas, la deficiencia se manifiesta como disminución de la función ovárica provocando oligomenorrea o amenorrea, esterilidad, disminución de las secreciones vaginales, de la libido y atrofia mamaria. En el hombre produce disminución de la libido y de la potencia sexual, esterilidad, pérdida de la masa muscular, debilidad, disminución del crecimiento de barba y vello corporal. Tanto hombres como mujeres presentan osteoporosis.

- Disfunción tiroidea

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

- Insuficiencia Suprarrenal

Las células corticotrópicas secretoras de ACTH constituyen el 20% de la población celular de la hipófisis anterior. Su principal función es conservar la homeostasis de metabolismo y coordinar la respuesta al estrés. Induce esteroidogénesis sobre las células suprarrenales. Su déficit genera fatiga, debilidad, anorexia, náuseas, vómitos. La activación del eje hipotálamo-hipofisis-glándulas suprarrenales es vital ante una enfermedad crítica, por lo tanto la incapacidad de mantener la homeostasis, implica peor pronóstico y mayor mortalidad²¹.

- Deficiencia de Hormona de Crecimiento

Las células somatotropas secretoras de GH constituyen el 50% de la población celular de la hipófisis anterior. La GH tiene como funciones inducir síntesis proteica y retención de nitrógeno. Altera la tolerancia a la glucosa. Estimula la lipólisis y propicia la producción de masa magra. Estimula la retención de sodio, agua y potasio y eleva los niveles séricos de fosfato inorgánico. Produce crecimiento lineal del hueso. Las manifestaciones clínicas de su deficiencia consisten en cambios en la composición del organismo, del metabolismo de los lípidos y de la calidad de vida, así como alteraciones cardiovasculares. Se presenta reducción en la masa magra e incremento de la masa grasa. Se presenta también hiperlipidemia, disfunción ventricular, e hipertensión. Disminuye la densidad ósea. Los pacientes pueden experimentar depresión y aislamiento social.

- Hiperprolactinemia.

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

- Diabetes Insípida.

El desequilibrio de sal y agua es la complicación más común identificada posterior al TC, contribuyendo a morbilidad y mortalidad importantes. El desarrollo de diabetes insípida parece correlacionar con el grado de severidad del TC. Muchas de las veces esta entidad es transitoria, pero puede presentarse de manera crónica²²

Diagnostico de DNE.

El diagnostico de DNE requiere de una elevada sospecha clínica y se corrobora mediante la determinación sérica de los niveles de las hormonas hipofisarias, sus efectores o el comportamiento metabólico de su incremento o deficiencia. Es importante establecer pruebas dinámicas de estimulación, principalmente en los ejes de la hormona de crecimiento y de la hormona adrenocorticotropica, para distinguir la respuesta normal al trauma de las respuestas deficientes tardías, así como la definición de valores de corte. Otros factores, como la gravedad del daño cerebral, las lesiones asociadas, el estado hemodinámico, el “momento” de la recolección de la muestra hormonal, la naturaleza pulsátil de algunas hormonal (cortisol) así como los fármacos que pudieran afectar las determinaciones hormonales²³, deberán ser tomados en cuenta al momento de intentar hacer el diagnostico

Los estudios de imagen son útiles para hacer el diagnostico de DNE en el sentido de evaluar la integridad del eje hipotálamo-hipofisario. Se ha observado falta de correlación entre los estudios de imagen por TAC o RMN y la presencia de DNE. En el estudio realizado por Cytowic y Smith²⁴ en pacientes con TC y DNE, la integridad anatómica por imagen fue alta, y cuando se detectaron anomalías anatómicas en el 50% de los casos fue secundaria a lesión vascular del tallo hipofisario, concordando con reportes del estudio de Benvenga, en el que se observaron alteraciones en las imágenes en un 7% de los casos.

Reemplazo hormonal.

El tratamiento hormonal sustitutivo en la DNE secundaria a TC es controversial debido a que la DNE es transitoria en la mayoría de los casos, por lo que tratamiento temprano y oportuno cuando está bien indicado puede en general revertir los síntomas y disminuir los riesgos asociados²⁵. Debido a las consecuencias graves de algunas deficiencias, el tratamiento debe iniciarse al identificarse las alteraciones bioquímicas y clínicas, por lo que todo paciente con TC grave, debe ser sometido a evaluación neurohormonal y metabólica completa.

La deficiencia de glucocorticoides y de hormonas tiroideas puede complicar de manera significativa la evolución de los enfermos, por lo que el reemplazo de estas hormonas deberá iniciarse inmediatamente después de identificar la deficiencia y la dosis deberá de adecuarse a las necesidades metabólicas del enfermo, monitoreando estrechamente los efectos y sus niveles séricos, especialmente de glucocorticoides.²⁶

Las guías de consenso para el monitoreo de hipopituitarismo posterior al trauma de cráneo es el único documento que sugiere la modalidad de vigilancia de este tipo de pacientes, así como un reemplazo hormonal apropiado y la recomendación de la intervención del endocrinólogo y el personal de rehabilitación²⁷

Hasta la fecha, no existe un consenso en cuanto al reemplazo de hormonas sexuales. El hipogonadismo secundario se caracteriza por disfunción sexual, pérdida de la libido, de masa muscular y de densidad ósea. El efecto anabólico del reemplazo de estas hormonas pudiera tener un efecto benéfico sobre esta sintomatología. Como regla general la administración de estrógenos/progestágenos deberá de considerarse si se presenta amenorrea secundaria con duración de 6 meses o más.

No hay consenso uniforme con respecto a la efectividad del reemplazo de la HG, aunque existe literatura que reporta mejoría en la cognición, en la calidad de vida y en el bienestar del paciente, como lo reportado en el estudio de Schneider²⁸. La conferencia de Consenso Internacional del tratamiento con HG recomienda que la deficiencia severa deba ser tratada, ya que los beneficios que obtiene el paciente con este problema debido a otras causas, es el mismo para el paciente con TC. Asimismo existe evidencia que indica que la GH juega un papel importante al promover la recuperación en trauma de cráneo experimental ^{29, 30}.

La DNE en el enfermo con TC grave representa una enfermedad endocrinológica que tiene un patrón de presentación y evolutivo característicos, lo que la hacen una entidad única y diferente a otras endocrinopatías.

Planteamiento del problema

El trauma de cráneo es una de las principales causas de muerte e incapacidad física en adultos jóvenes. La lesión craneal no traumática incluye el evento cerebral vascular isquémico y hemorrágico, así como hemorragia subaracnoidea, que junto con el trauma de cráneo constituyen un problema de salud pública e implican la utilización de recursos humanos y económicos importante. La función hipofisiaria es un regulador importante en una variedad de respuestas adaptativas que permiten la supervivencia ante un estado crítico de cualquier tipo. La entidad conocida como disfunción neuroendocrina secundaria a patología neurológica ha sido poco estudiada en nuestro medio, por lo que es necesario concienciar al equipo médico encargado del tratamiento inicial de estos pacientes, con el fin de disminuir la morbimortalidad y optimizar la respuesta a la rehabilitación.

Justificación

Los signos y síntomas del hipopituitarismo que presenta el paciente neurocrítico son inespecíficos y pueden ser confundidos con las secuelas posteriores a la patología. Esta sintomatología puede ser fácilmente infraestimada si no se piensa en disfunción neuroendocrina, la cual puede contribuir a la incapacidad física, cognitiva, y psicológica crónica en paciente neurocrítico. La importancia de este estudio radica en la necesidad de alertar al clínico de la alta incidencia de esta patología, y de las consecuencias de no identificar de manera temprana las deficiencias hormonales secundarias.

Objetivo general

Determinar la presencia de disfunción hipofisaria en pacientes neurocríticos que ingresan a la terapia intensiva

Objetivos específicos:

Determinar la alteración endocrina más frecuente que presenta el paciente neurocrítico que ingresa a la terapia intensiva.

Hipótesis

La disfunción neuroendocrina es frecuente en el paciente neurocrítico que ingresa a la terapia intensiva.

Tipo de estudio

Estudio prospectivo, observacional, longitudinal.

Análisis estadístico

Se determinaron medidas de tendencia central.

Criterios de inclusión, exclusión, eliminación

Criterios de inclusión:

Paciente neurocritico que ingresa a la terapia intensiva

Paciente con evento vascular cerebral de tipo hemorrágico o isquémico

Paciente con trauma craneoencefálico moderado o grave según escala

De Glasgow con alteración tomográfica

Mayor de 18 años

Sexo indistinto

Criterios de exclusión:

Enfermedad endocrina previa

Reemplazo hormonal previo

Enfermedad neurológica previa.

Criterios de eliminación

Muerte cerebral

Variables

Independientes: edad

Sexo

Dependientes: hormonas sexuales

Tamaño de la muestra

Por el tipo de estudio no se determino tamaño de la muestra.

Recursos

Recursos humanos, médicos y de enfermería del Hospital de la Fundación Clínica Medica Sur AC. Se utilizaron también recursos propios del investigador

Material y métodos.

Se solicitó perfil hormonal a pacientes neurocríticos que ingresaron a la terapia intensiva del Hospital de la Fundación Clínica Médica Sur, en el periodo comprendido entre marzo-junio 2008. Los pacientes cumplían con los criterios de inclusión ya comentados. Se realizó una determinación basal de hormonas hipofisarias al ingreso, a las 36 horas y a las 48 horas de su ingreso, las cuales se anotaban en la hoja de recolección de datos (anexo 1). No se realizaron pruebas dinámicas. Dentro de las hormonas estudiadas se incluyen triyodotironina, tiroxina, hormona estimulante de tiroides, tiroxina libre, hormona de crecimiento, prolactina, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante, cortisol, progesterona, testosterona y estradiol.

Resultados

Se incluyeron 5 pacientes con diversas patologías neurológicas. 3 enfermos con trauma de cráneo, una enferma con vasculitis primaria de sistema nervioso central y un enfermo con hemorragia subaracnoidea secundaria a una emergencia hipertensiva asociada a malformación arteriovenosa. Se solicitaron hormonas hipofisarias al ingreso, a las 36 horas y 48 horas. Los perfiles hormonales de cada paciente se describen a continuación.

El paciente 1 (**Tabla 1**) presento trauma de cráneo grave posterior a caída de aproximadamente 3 metros de altura. Se observo:

- Déficit de T3
- T4 normal al ingreso, disminución de los niveles por debajo del límite inferior en el control de 36 y 48 hrs.
- Déficit de TSH
- Niveles normales de tiroxina libre
- Niveles de HFE normal.
- Déficit de HL.
- Niveles elevados de estradiol al ingreso, y normales en 36 y 48 hrs.
- Niveles de progesterona normal.
- Déficit de testosterona
- Hormona de crecimiento normal
- Niveles de cortisol normal con descenso posterior a las 36 hrs. No hubo registro a las 48 hrs.
- Hiperprolactinemia.

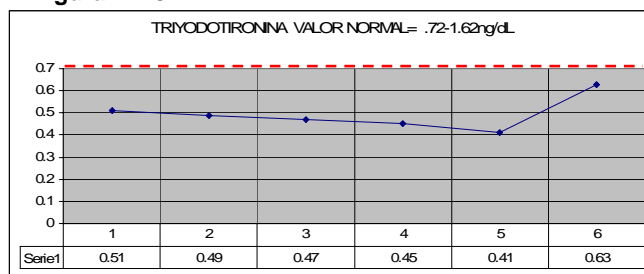
TABLA 1. PERFIL HORMONAL PACIENTE 1

trauma cráneo encefálico

hormona	36 hrs	48 hrs	72 hrs	96 hrs	164 hrs	EGRESO UTI	EGRESO HOSPITAL
T3 (.72-1.62 ng/mL)	0.51	0.49	0.47	0.45	0.41	0.41	0.63
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	6.6	5.8	5.4	4.6	5.1	5.1	6.9
TSH (.55-5.46 µUI/mL)	0.15	0.16	0.11	0.31	0.92	0.92	1.34
TST (175-781 ng/dL)	155.8	141.2	108.4	75.9	16.2	16.2	42
HC (.003-.971 ng/mL)	0.203	6.034	0.512	3.187	0.995	0.995	1.05
cortisol (6.7-22-6 µg/dL)	9.6	118.8		19.2	13.4	13.4	17
PRL (2.6-13.1 ng/mL)	18.9	19.2	27.6	22.5	29.1	29.1	13.4
T4 libre (.49-1-14 ng/dL)	0.98	0.74	0.64	0.51	0.52	0.52	0.76
estradiol (20-75 pg/mL)	119	70	58	62	29	29	32
HFE (1.3-19.3 mUI/mL)	1.2	1.5	1.3	2	1.2	1.4	1.4
HL (1.2-8.6 mUI/mL)	0.7	1	1	2.6	1	1	0.8
progesterona (.10-.84 ng/mL)	0.23	5.07	0.08	0.49	0.08	0.08	0.7

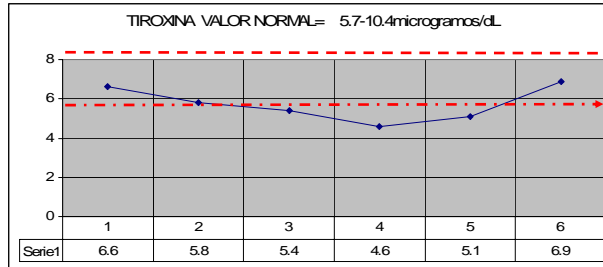
T3: triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento. PRL: prolactina, HFE: hormona foliculo estimulante, HL: hormona luteinizante.

Figura 1. T3



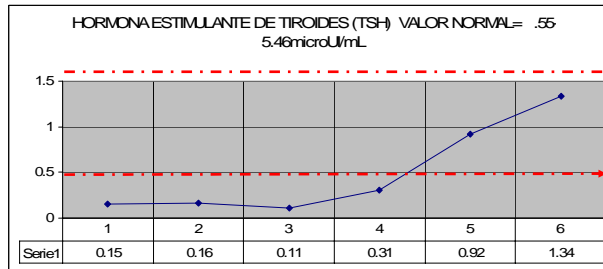
Nota: La línea punteada fuera del área de grafico indica rango inferior fuera de la escala

Figura 2. T4



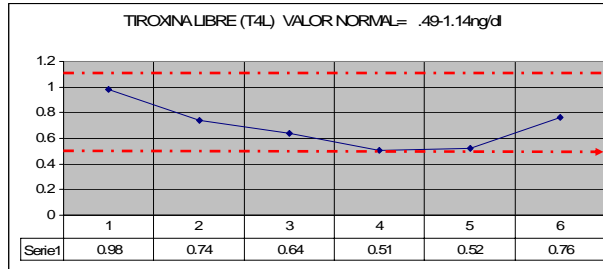
Nota: Las líneas punteadas indican los rangos superior e inferior.

Figura 3. TSH



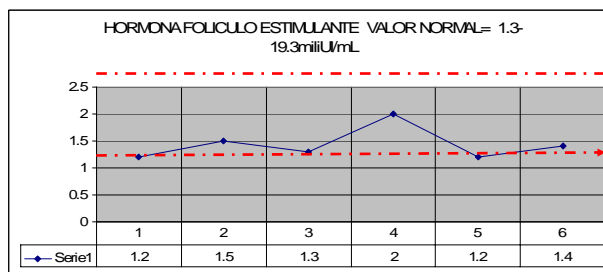
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 4. T4L



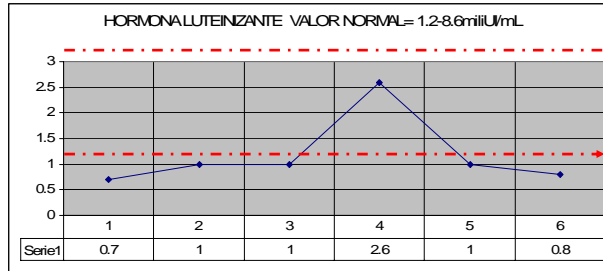
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 5. HFE



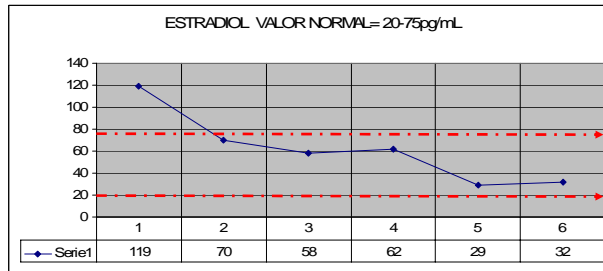
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior a inferior.

Figura 6. HL



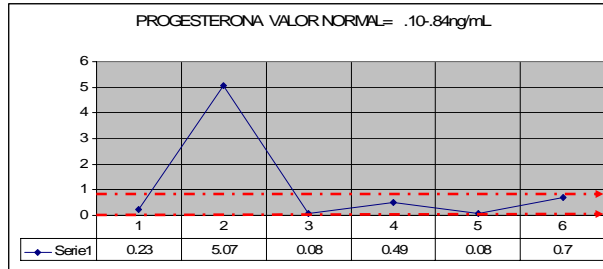
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior

Figura 7. estradiol



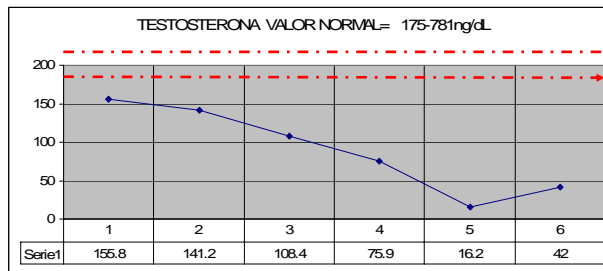
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 8. progesterona



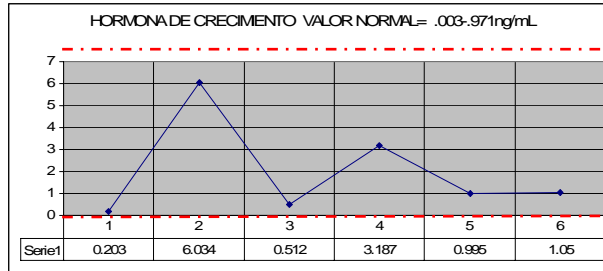
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 9. testosterona



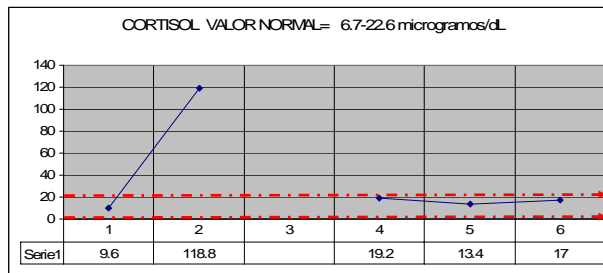
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior

Figura 10. HC



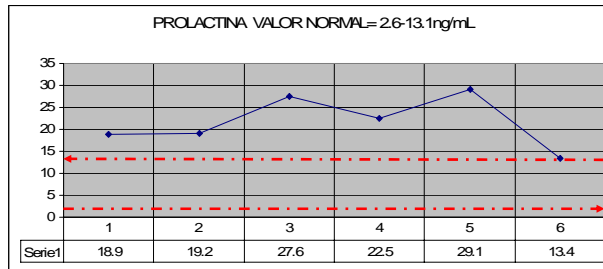
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 11. cortisol



Nota: las líneas punteadas indican rango superior e inferior.

Figura 12. prolactina



Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior

El paciente 2 (**tabla 2**) presento trauma de cráneo posterior a accidente automovilístico. El perfil hormonal fue el siguiente:

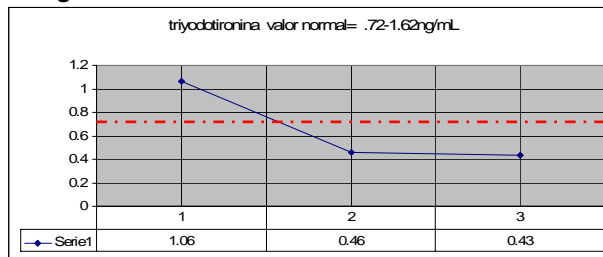
- Nivel serico de T3 normal al ingreso, descenso por debajo de rango a las 36 y 48 hrs.
- Nivel serico de T4 normal al ingreso, descenso por debajo de rango a las 36 y 48 hrs.
- Niveles sericos de TSH normal al ingreso, descenso por debajo de rango a las 36 y 48 hrs.
- Niveles normales de tiroxina libre
- Niveles de HFE normal al ingreso y a 36 hrs, con descenso por debajo de rango a las 48 hrs.
- Nivel de HL normal al ingreso y a las 36 hrs, con descenso por debajo de rango a las 48 hrs.
- Niveles normales de estradiol.
- Niveles de progesterona normal.
- Niveles de testosterona normales al ingreso y a 36 hrs, descenso marcado por debajo del rango a las 48 hrs.
- Hormona de crecimiento normal
- Niveles de cortisol por arriba del rango al ingreso, normal a las 36 y 48 hrs.
- Hiperprolactinemia.

TABLA 2. PERFIL HORMONAL PACIENTE 2
trauma cráneo encefálico

hormona	ingreso	36 hrs	48 hrs
T3 (.72-1.62 ng/mL)	1.06	0.46	0.43
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	7.7	0.86	0.7
TSH (.55-5.46 µUI/mL)	2.6	0.35	0.12
TST (175-781 ng/dL)	233.7	214.6	69
HC (.003-.971 ng/mL)	0.536	0.97	0.95
cortisol (6.7-22-6 µg/dL)	25.8	14	21
PRL (2.6-13.1 ng/mL)	18.5	21.5	23
T4 libre (.49-1-14 ng/dL)	0.88	0.86	0.7
estradiol (20-75 pg/mL)	32	33	31
HFE (1.3-19.3 mUI/mL)	7	5.3	0.12
HL (1.2-8.6 mUI/mL)	3.7	2.2	0.5
progesterona (.10-.84 ng/mL)	1.46	0.56	0.59

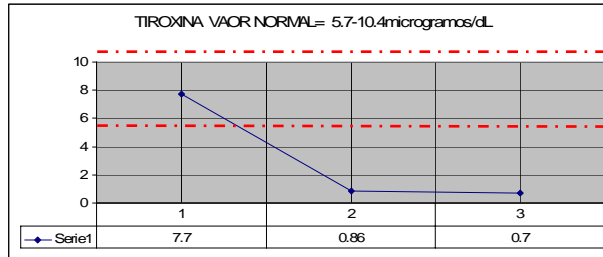
T3: triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento. PRL: prolactina, HFE: hormona foliculo estimulante, HL: hormona luteinizante.

Figura 13. T3



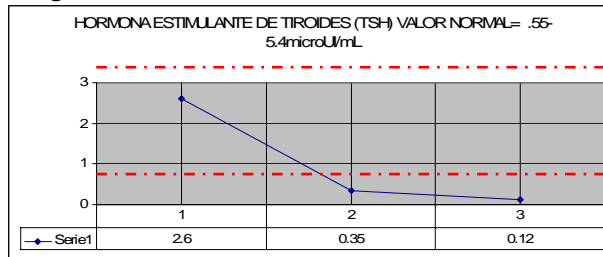
Nota: la línea punteada indica rango inferior.

Figura 14. T4



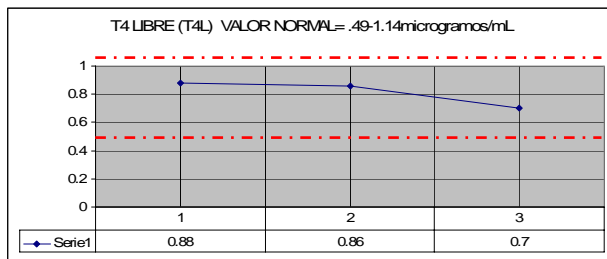
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior

Figura 15. TSH



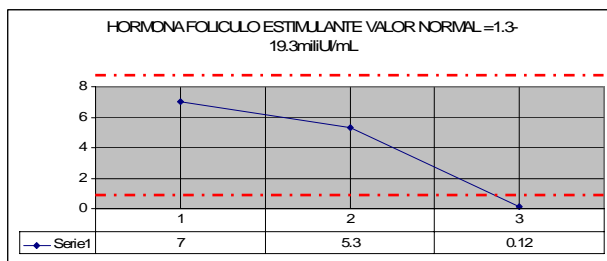
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior

Figura 16. T4L



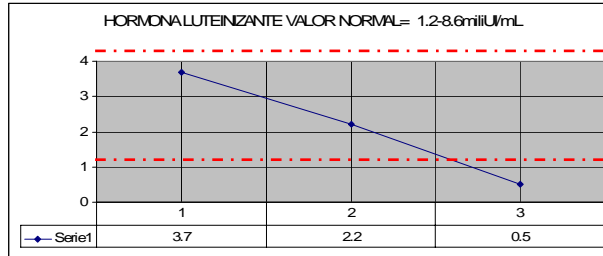
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 17. HFE.



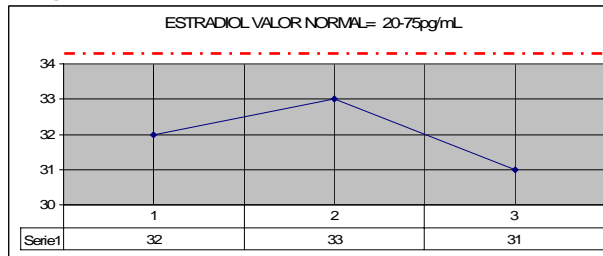
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

figura 18. HL.



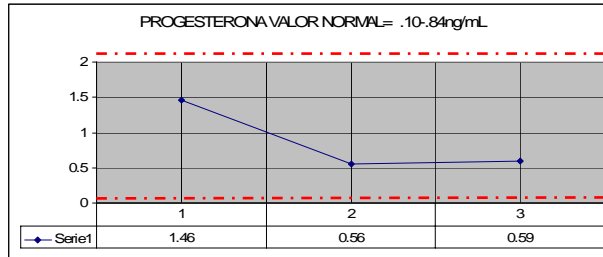
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 19. estradiol



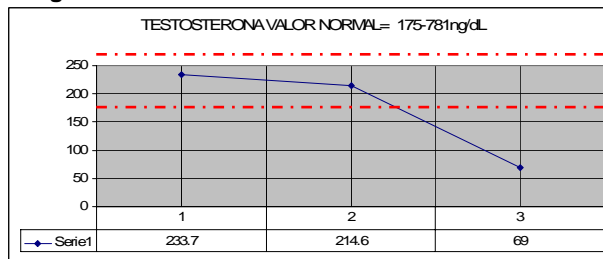
Nota: la línea punteada fuera de área de gráfico indica rango superior fuera de escala. No se establece limite inferior por estar fuera de escala

Figura 20. progesterona.



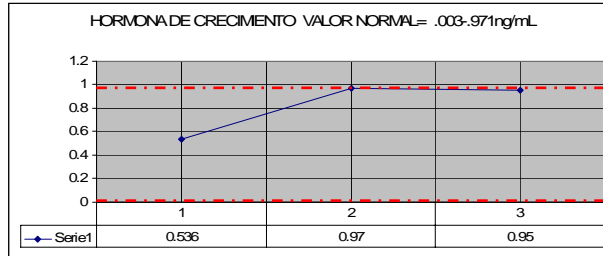
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior

Figura 21. testosterona.



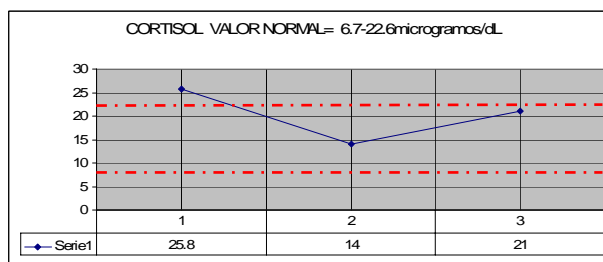
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 22. HC.



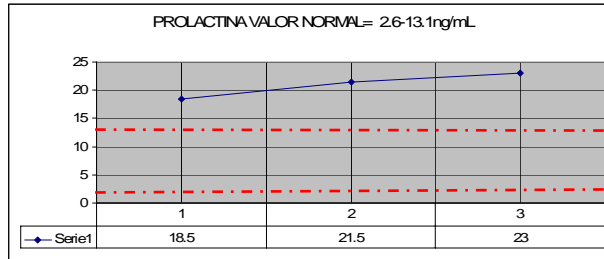
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 23. cortisol



Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 24. prolactina



Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior

El paciente 3 (**tabla 3**) presento trauma de cráneo secundario a accidente automovilístico. Su perfil hormonal se caracterizo por:

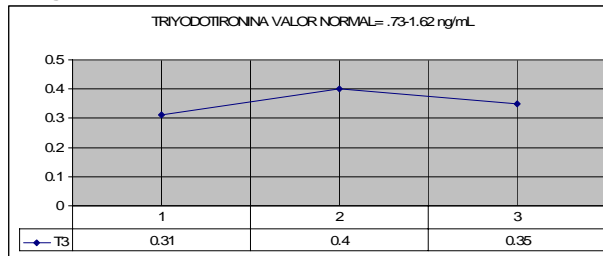
- Déficit de T3.
- Nivel serico de T4 normal al ingreso, descenso por debajo de rango a las 36 y 48 hrs.
- Déficit de TSH.
- Niveles normales de tiroxina libre
- Déficit de HFE.
- Déficit de HL.
- Niveles de estradiol por arriba del rango al ingreso y a 36 hrs. Descenso por debajo de rangos a 48 hrs.
- Nivel de progesterona normal al ingreso, por debajo de rango a las 36 hrs y normal a las 48 hrs.
- Déficit de testosterona.
- Hormona de crecimiento normal
- Niveles de cortisol normal al ingreso. A las 36 y 48 hrs con niveles por arriba del rango.
- Hiperprolactinemia.

**TABLA 3. PERFIL HORMONAL PACIENTE 3
trauma cráneo encefálico**

hormona	ingreso	36 hrs	48 hrs
T3 (.72-1.62 ng/mL)	0.31	0.4	0.35
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	7.4	5.6	5
TSH (.55-5.46 µUI/mL)	0.19	0.2	0.5
TST (175-781 ng/dL)	41.1	56	75
HC (.003-.971 ng/mL)	2.32	1.8	0.99
cortisol (6.7-22.6 µg/dL)	20.8	23	25.4
PRL (2.6-13.1 ng/mL)	13.6	15	16.3
T4 libre (.49-1-14 ng/dL)	1	1.14	0.6
estradiol (20-75 pg/mL)	90	85	72
HFE (1.3-19.3 mUI/mL)	1.1	1	1.1
HL (1.2-8.6 mUI/mL)	0.7	1.1	0.8
progesterona (.10-.84 ng/mL)	0.3	0.09	0.1

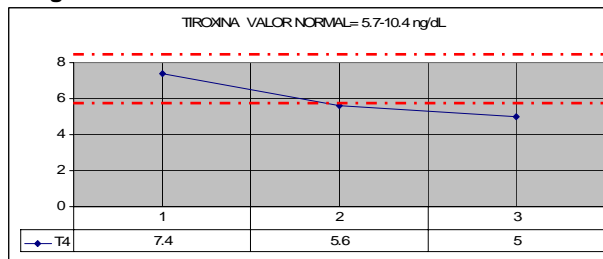
T3: triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento. PRL: prolactina, HFE: hormona foliculo estimulante, HL: hormona luteinizante.

Figura 25. T3



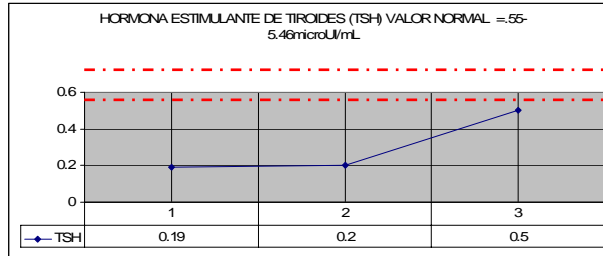
Nota: no se establecen rangos por estar fuera de escala.

Figura 26. T4



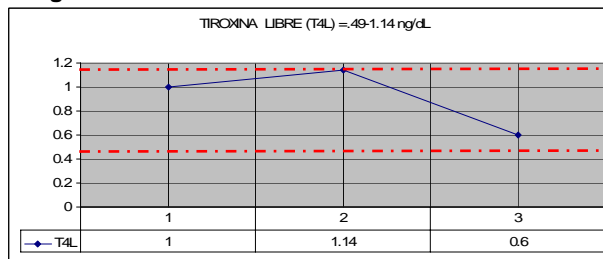
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 27. TSH.



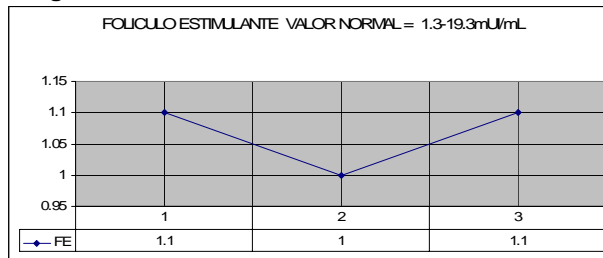
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 28. T4L.



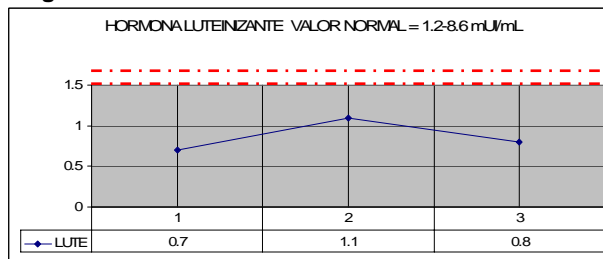
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 29. HFE



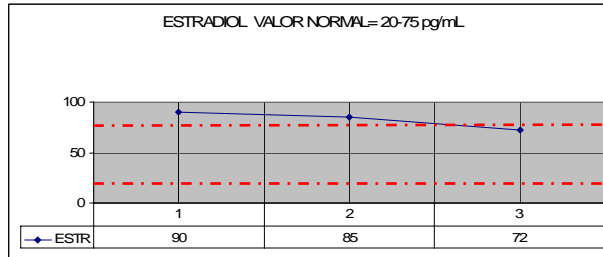
Nota: no se establecen rangos por quedar fuera de escala.

Figura 30. HL



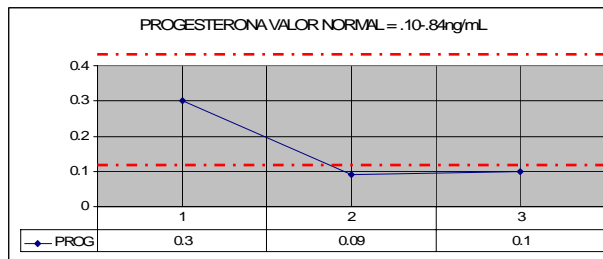
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 31. estradiol.



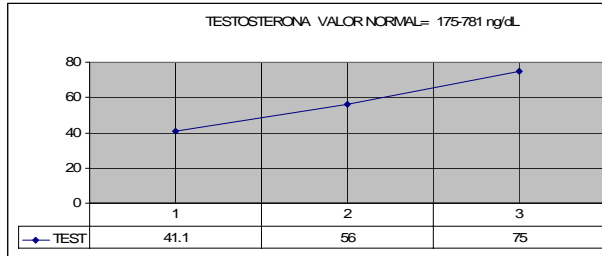
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 32. progesterona.



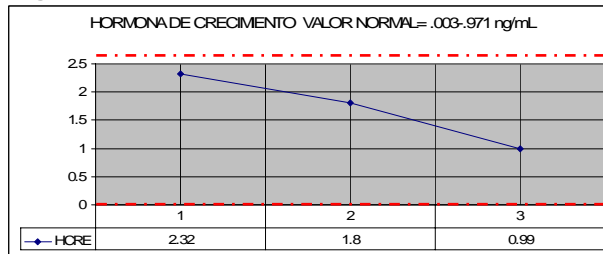
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 33. testosterona.



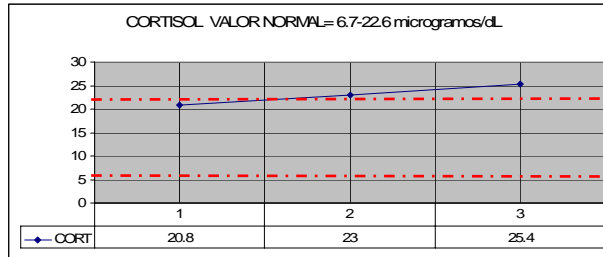
Nota: no se establecen rangos por quedar fuera de escala.

Figura 34. HC



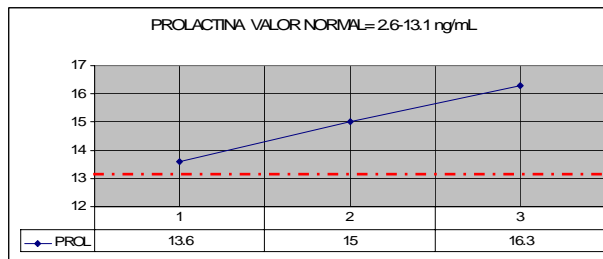
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 35. cortisol



Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 36. prolactina.



Nota: la línea punteada indica rango superior.

La paciente 4 (**tabla 4**) presento vasculitis primaria de sistema nervioso. Su perfil hormonal fue:

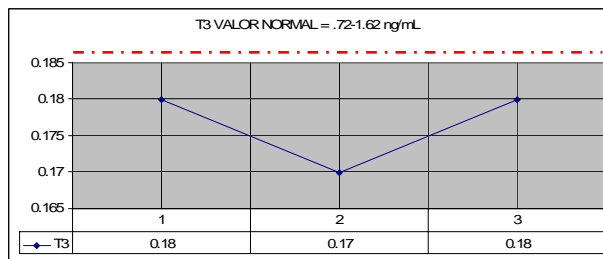
- Nivel de T3 normal.
- Nivel serico de T4 normal al ingreso, descenso por debajo de rango a las 36 y 48 hrs.
- Déficit de TSH.
- Niveles normales de tiroxina libre
- Nivel de HFE por arriba de rango normal.
- Nivel de HL normal.
- Niveles de estradiol por debajo del rango al ingreso, normal a las 36 y 48 hrs.
- Niveles de progesterona normal.
- Déficit de testosterona.
- Hormona de crecimiento normal
- Niveles de cortisol normales.
- Hiperprolactinemia.

**TABLA 4. PERFIL HORMONAL PACIENTE 4
vasculitis primaria de sistema nervioso central**

hormona	ingreso	36 hrs	48 hrs
T3 (.72-1.62 ng/mL)	0.18	0.17	0.18
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	5.9	5.6	5.2
TSH (.55-5.46 µUI/mL)	0.35	0.06	0.08
TST (175-781 ng/dL)	41.3	10	11
HC (.003-.971 ng/mL)	2.5	3.7	2.9
cortisol (6.7-22-6 µg/dL)	20.9	14	19
PRL (2.6-13.1 ng/mL)	43	33.3	40.2
T4 libre (.49-1-14 ng/dL)	0.6	0.56	0.52
estradiol (20-75 pg/mL)	18	20	22
HFE (1.3-19.3 mUI/mL)	31	35.4	32
HL (1.2-8.6 mUI/mL)	1.6	1.8	1.5
progesterona (.10-.84 ng/mL)	1.82	0.23	0.32

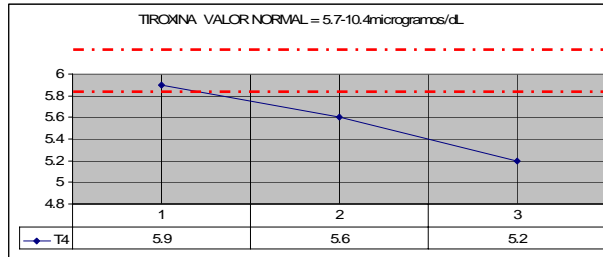
T3: triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento. PRL: prolactina, HFE: hormona foliculo estimulante, HL: hormona luteinizante.

Figura 37. T3



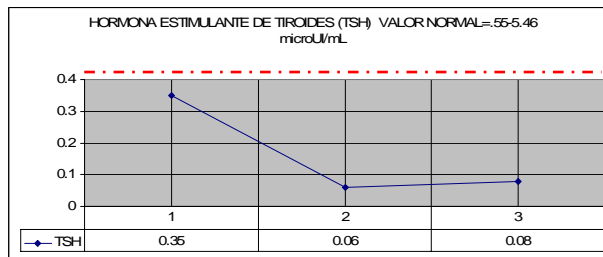
La línea punteada fuera del área de grafico indica limite superior fuera de escala.

Figura 38. T4



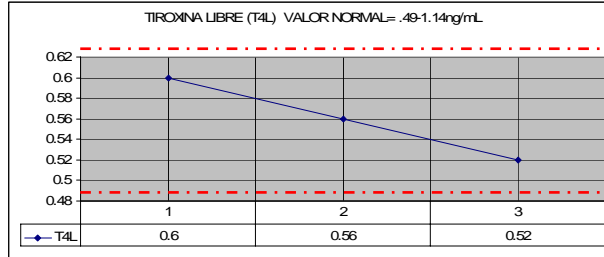
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 39. TSH



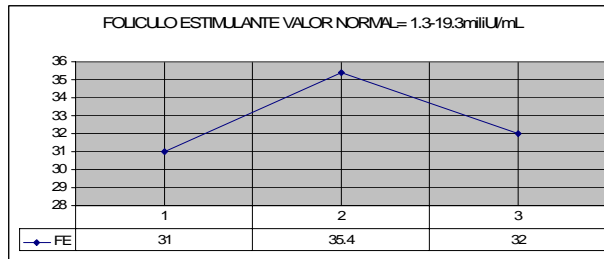
Nota: la línea punteada indica rango inferior fuera de escala.

Figura 40. T4L



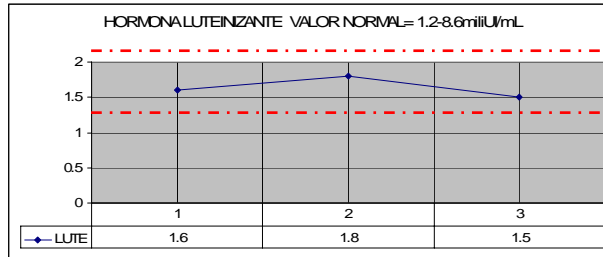
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 41. HFE



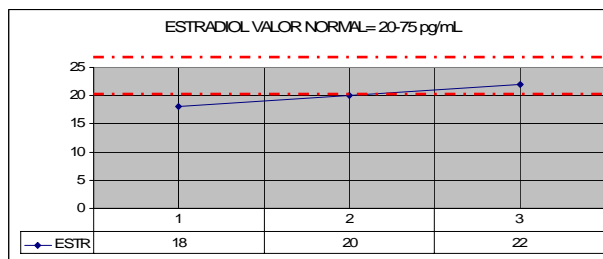
Nota: no se establecen limites debido a que rangos se encuentran fuera de escala.

Figura 42. HL



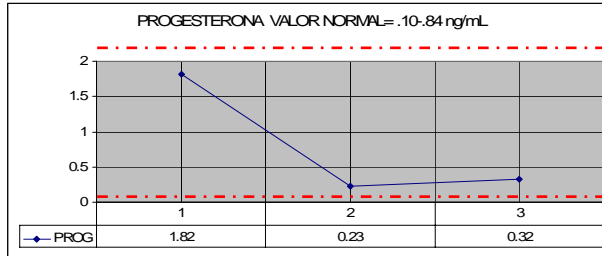
Nota: las líneas punteadas indican rangos superiores e inferiores.

Figura 43. estradiol.



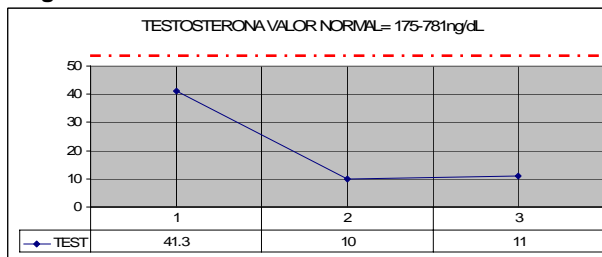
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 44. progesterona.



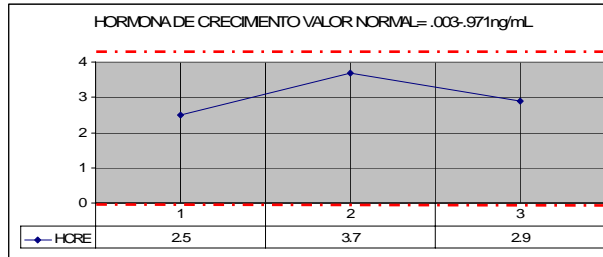
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 45. testosterona.



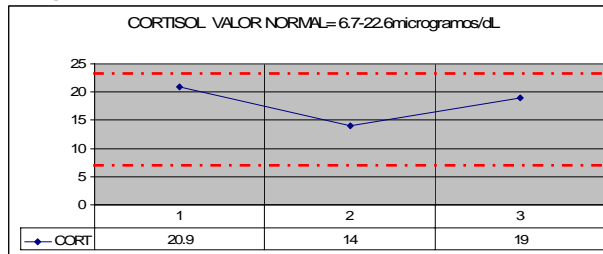
Nota: la línea punteada indica rango inferior fuera de escala.

Figura 46. HC



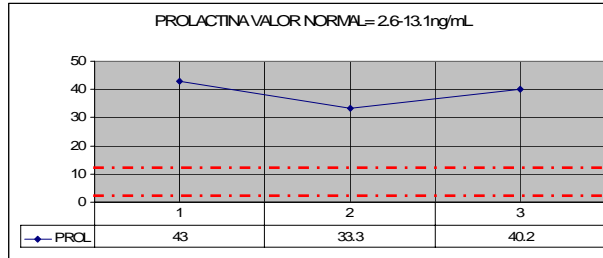
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 47. cortisol.



Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 48. prolactina.



Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

El paciente 5 (**tabla 5**) presento hemorragia subaracnoidea secundaria a emergencia hipertensiva asociada a malformación arteriovenosa. Su perfil hormonal presento:

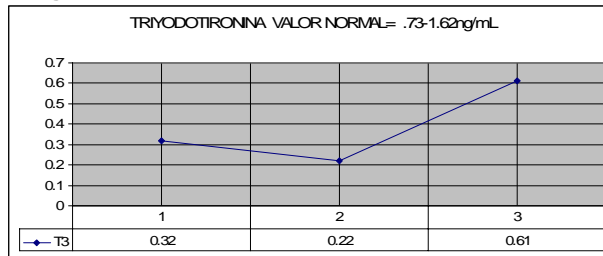
- Déficit de T3.
- Déficit de T4.
- Déficit de TSH.
- Niveles normales de tiroxina libre
- Nivel de HFE normal.
- Nivel de HL por debajo de rango al ingreso y a las 36 hrs. Normal a las 48 hrs.
- Niveles de estradiol normales.
- Niveles de progesterona normales.
- Déficit de testosterona.
- Hormona de crecimiento normal
- Niveles de cortisol por arriba de rango normal.
- Niveles de prolactina altos al ingreso y a 36 hrs. Normales a las 48 hrs.

**TABLA 5. PERFIL HORMONAL PACIENTE 5
evento vascular cerebral hemorrágico**

hormona	ingreso	36 hrs	48 hrs
T3 (.72-1.62 ng/mL)	0.32	0.22	0.61
T4 (5.7-10.4 µg/dL)	0.9	4.5	0.79
TSH (.55-5.46 µIU/mL)	0.97	0.72	2.37
TST (175-781 ng/dL)	58.4	54.4	106.3
HC (.003-.971 ng/mL)	0.061	0.146	0.16
cortisol (6.7-22-6 µg/dL)	39.2	40.6	57.8
PRL (2.6-13.1 ng/mL)	15.6	13.4	6.7
T4 libre (.49-1-14 ng/dL)	0.9	0.81	0.79
estradiol (20-75 pg/mL)	54	63	33
HFE (1.3-19.3 mUI/mL)	2	1.8	2.4
HL (1.2-8.6 mUI/mL)	1	0.6	1.8
progesterona (.10-.84 ng/mL)	3.25	2.57	6.43

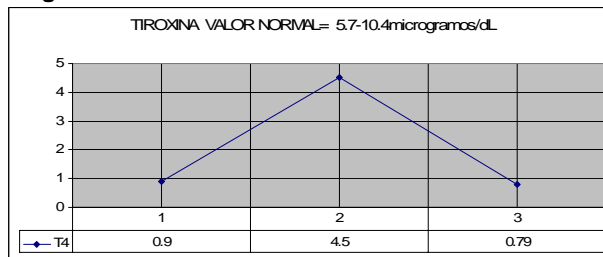
T3: triyodotironina, T4: tiroxina, TSH: hormona estimulante de tiroides, TST: testosterona, HC: hormona de crecimiento. PRL: prolactina, HFE: hormona foliculo estimulante, HL: hormona luteinizante.

Figura 49. T3.



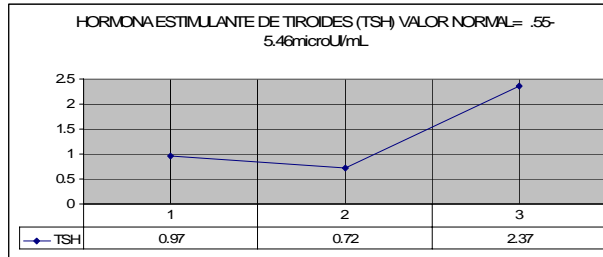
Nota: no se establecen limites debido a que los rangos se encuentran fuera de escala.

Figura 50. T4.



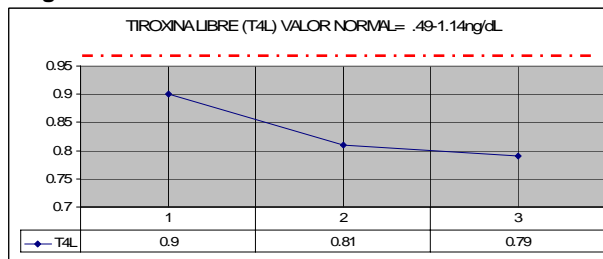
Nota: no se establecen limites debido a que rangos se encuentran fuera de escala.

Figura 51. TSH.



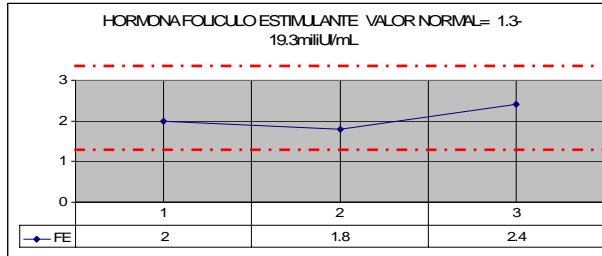
Nota: no se establecen limites debido a que los rangos se encuentran fuera de escala

Figura 52. T4L



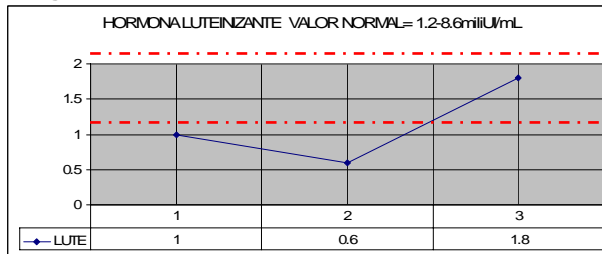
Nota: la línea punteada indica rango superior fuera de escala.

Figura 53. HFE



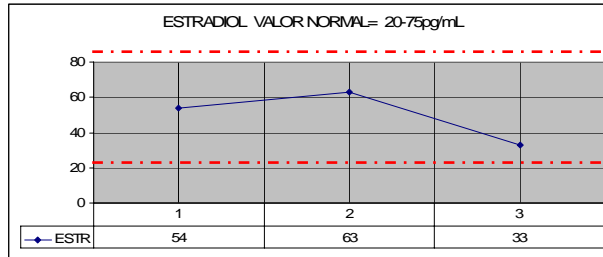
Nota: líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 54. HL.



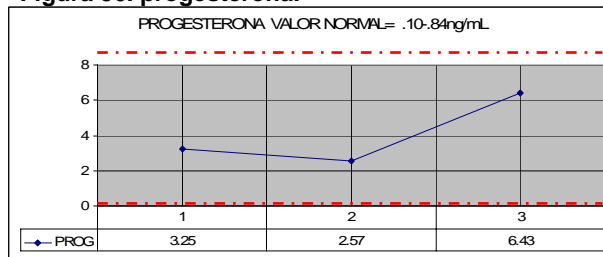
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior o inferior.

Figura 55. estradiol



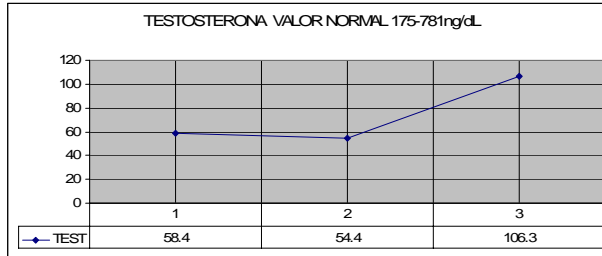
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 56. progesterona.



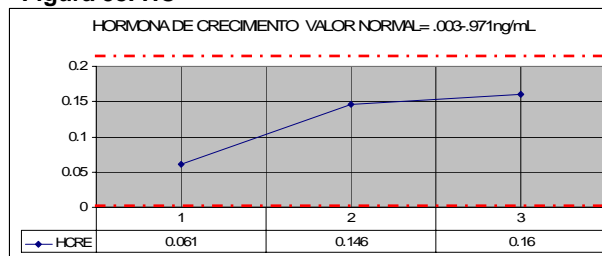
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 57. testosterona.



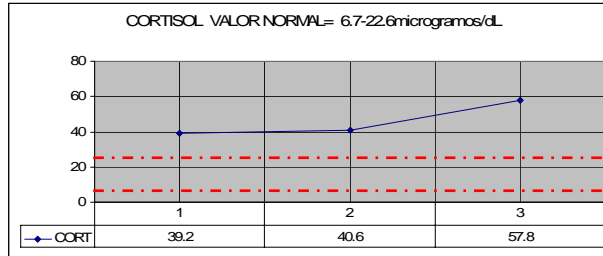
Nota: no se establecen limites debido a que los rangos se encuentran fuera de escala

Figura 58. HC



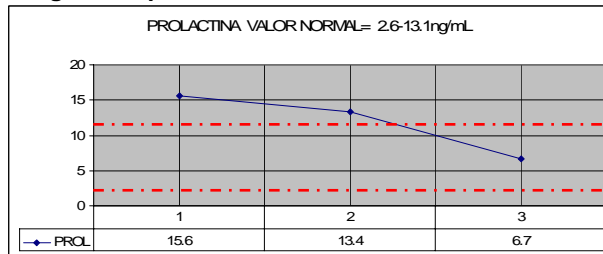
Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

Figura 59. cortisol



Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

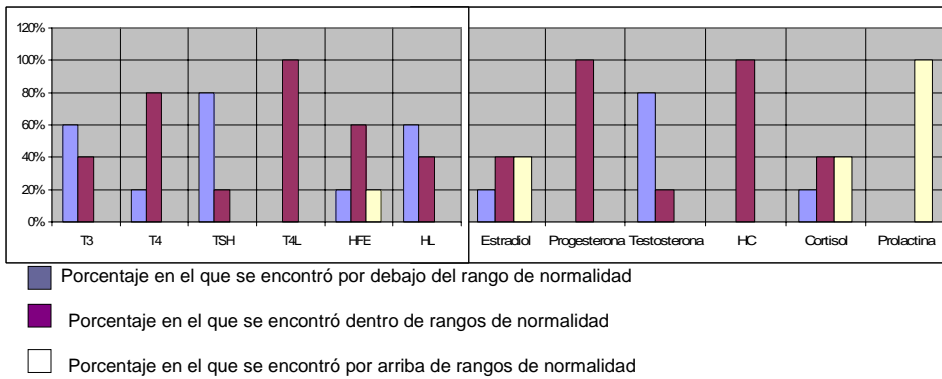
Figura 60. prolactina.



Nota: las líneas punteadas indican rangos superior e inferior.

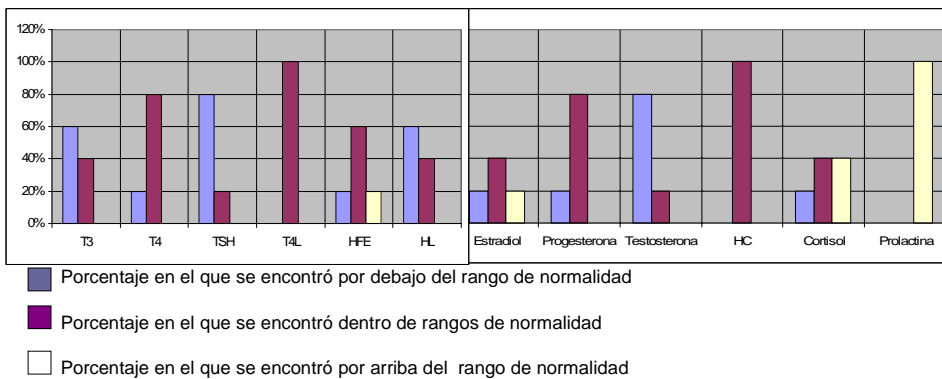
En resumen, el comportamiento hormonal de los 5 pacientes al ingreso fue el siguiente:

Figura 61. Comportamiento hormonal al ingreso.



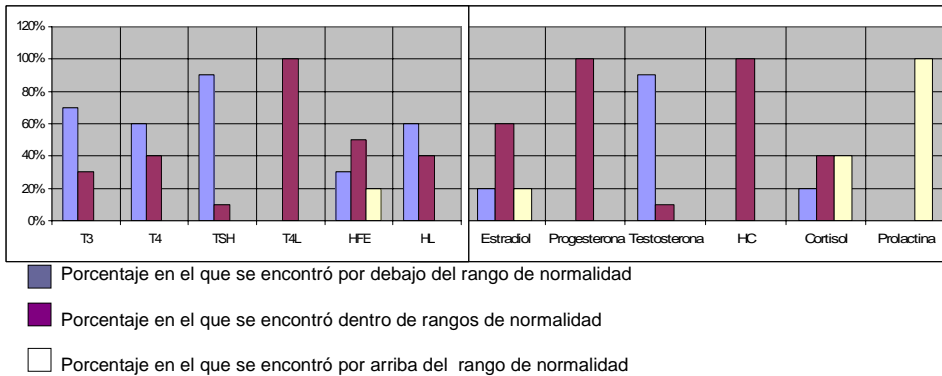
El comportamiento a 36 horas fue el siguiente:

Figura 62. Comportamiento hormonal a las 36 horas.



El comportamiento a 48 horas fue el siguiente:

Figura 62. Comportamiento hormonal a las 48 horas.



Discusión

La disfunción neuroendocrina en el paciente neurocrítico es una entidad endocrinológica que se describe cada vez más en la literatura médica.

En la exposición de resultados de la serie de 5 casos de pacientes con diferentes patologías neurológicas agudas se presentó una elevada incidencia de disfunción neuroendocrina. El paciente 1 se caracterizó por hipotiroidismo de origen central, con déficit de T3, T4 normal al ingreso con un descenso posterior, TSH baja y niveles normales de T4L. A nivel de hormonas sexuales, se encontró HFE normal, lo que explica los niveles normales de estradiol y progesterona, con un déficit de HL, que puede tener relación con los niveles bajos de testosterona. La hormona de crecimiento fue normal. Los niveles de cortisol solo se registraron bajos a las 36 hrs. Se registro hiperprolactinemia.

El paciente 2 presentó un patrón bioquímico de hipotiroidismo de origen central con descenso paralelo de T3, T4 y TSH, con niveles de T4L normal. Las hormonas HI y HFE fueron normales al ingreso con un descenso a las 48 hrs, lo que condicionó un descenso paralelo de estradiol y progesterona a las 48 hrs, con una testosterona normal al ingreso y disminución posterior de sus niveles séricos a las 36 hrs. La hormona de crecimiento fue normal. El cortisol tuvo un pico sobre el rango normal para normalizarse a las 36 horas. Se presentó hiperprolactinemia.

El paciente 3 presentó déficit total de T3 y TSH. Los niveles de T4 fueron normales, para posteriormente disminuir a las 36 hrs. La T4L fue normal. Presentó déficit total de HFE y HL. Los niveles de estradiol se presentaron por arriba del rango al ingreso y a las 36 hrs y descenso por debajo de rangos a las 48 hrs. El déficit de hormonas sexuales, específicamente HL, se relacionó con la testosterona baja, pero no con los de estradiol y progesterona los cuales se mantuvieron dentro de rangos normales. La hormona de crecimiento fue normal. La prolactina y el cortisol se mantuvieron por arriba de rangos normales.

La paciente 4 se caracterizó por niveles de T3, con T4 normal al ingreso y con descenso a las 36 horas, que se corresponde a un déficit total de TSH, y niveles de T4L normales. No hubo déficit de gonadotropinas, aunque el valor de la testosterona fue bajo, con niveles de estradiol y progesterona normales. La hormona de crecimiento y el cortisol fueron normales y presentó hiperprolactinemia.

El paciente 5 se caracterizó por un déficit total de hormonas tiroideas, con niveles normales de T4L. HFE normal y una HL con niveles bajos al ingreso y a las 36 horas con aumento a las 48 horas, con estradiol y progesterona normal y testosterona baja. La hormona de crecimiento fue normal. El cortisol se mantuvo en valores séricos por arriba del rango. La prolactina se encontró elevada a su

ingreso y a las 36 horas, para posteriormente mantener niveles normales a las 48 hrs.

Se obtuvieron las siguientes disfunciones:

- Disfunción tiroidea manifestada como déficit de T3 y TSH. La T4 se mantuvo con tendencia a la normalidad durante el ingreso y a las 36 horas, con un déficit marcado a las 48Hrs. La T4L fue normal en el 100% de los pacientes.
- Disfunción en hormonas sexuales, predominantemente sobre HL, correlacionando con el déficit de testosterona en los 5 pacientes. El estradiol presento solo deficiencias aisladas e inclusive se encontró en algunos controles de laboratorio por arriba del rango normal, pero con tendencia a mantenerse en niveles normales. La progesterona se mantuvo normal en un 90% de los pacientes.
- La hormona de crecimiento fue normal en el 100% de los pacientes.
- El cortisol se presento en rangos de normales a elevados durante las primeras horas del inicio de la patologia, probablemente como consecuencia de la respuesta al estrés fisiológico presentado por los pacientes. Solo en un 20% de los pacientes el nivel de cortisol estuvo por debajo de rangos normales. No se realizaron pruebas de estimulación para cortisol.
- Se encontró hiperprolactinemia en el 100% de los pacientes.

Resultados que concuerdan con la literatura.

Conclusión.

La información recabada de los perfiles hormonales de pacientes neurocríticos de diversas etiologías muestra un grado variable de disfunción neuroendocrina. Aunque en el estudio no se les da seguimiento a los pacientes a mediano o largo plazo, la evidencia a 48 horas del inicio del evento mórbido, sugiere la alteración del eje hipotálamo-hipófisis probablemente vinculada al problema neurológico.

Según lo reportado por la literatura, esta deficiencia o deficiencias hormonales podrán involucrar en un periodo de tiempo de mediano a largo plazo una mala respuesta a la rehabilitación, mala calidad de vida, mayor grado de discapacidad física, con aumento en la morbilidad y mortalidad asociada a esta entidad neuroendocrina³¹⁻³⁹ es aquí donde radica la importancia de este estudio.

Las guías de consenso elaboradas por Ghigo y colaboradores²⁷, es el único documento que establece las pautas de monitoreo para pacientes con hipopituitarismo posterior a trauma de cráneo.

El dicho documento se establece que existe abundante información para determinar que los pacientes con trauma de cráneo tienen un elevado riesgo de hipopituitarismo, mas sin embargo no hacen referencia a otras patologías agudas neurológicas. También se hace referencia a la manera en que deberá de hacerse el seguimiento de estos pacientes, a quien deberá realizarse y cuando.

Uno de los objetivos de este trabajo y de las guías de consenso es incrementar el reconocimiento de esta entidad entre el equipo medico que trata a estos pacientes.

La forma de monitorizar a estos pacientes, según la guía de consenso, será previo a identificar factores de riesgo para hipopituitarismo mediante una historia

clínica orientada y en identificar factores de riesgo asociados al trauma mismo y a los hallazgos en los estudios de imagenología, ya que se ha asociado la gravedad del evento y la disfunción neuroendocrina¹⁸ Se recomienda la pauta de evaluaciones prospectivas referida en dichas guías, siendo la primera evaluación al ingreso de la unidad de cuidados intensivos o durante su hospitalización en neurocirugía, posteriormente a 3 meses y a 12 meses de haber iniciado el padecimiento, para todos los pacientes sin importar su gravedad, siendo las hormonas a monitorizar el cortisol serico, T3, T4 y TSH, HFE, HL, Testosterona en los hombres y 17βE2 en mujeres, prolactina, cortisol urinario y factor de crecimiento insulínico 1 (debido a su valor como subrogado de la deficiencia de HC), y en pacientes con poliuria deberá determinarse densidad urinaria, sodio, sodio urinario y osmolaridad plasmática. Las pruebas de estimulación dinámica se realizarán cuando los resultados no son concluyentes o son poco claros. Por último, las guías de consenso recomiendan el reemplazo hormonal inmediato de los siguientes déficits: diabetes insípida, insuficiencia adrenal secundaria, insuficiencia tiroidea. Un reemplazo recomendado pero bajo el marco clínico apropiado será para las deficiencias en hormonas sexuales y en hormona de crecimiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Boletín de epidemiología de la Dirección General de Epidemiología en <http://WWW.dgepi.salud.gob.mx> 2008**
- 2.- Van Baalen B, Odding E, Maas A.** Traumatic brain injury: classification of initial severity and determination of functional outcome. *Disabil Rehabil* 2003;25:9-18
- 3.- Cyran E.** Hypophysenschädigung durch schädelbasisfraktur. *Dtsch Med Wochenschr.* 1918;44:1261
- 4.- Escamilla RF, Lisser H.** Simmonds disease. *1942 J Clin Endocrinol.* 2:65-96.
- 5.- Altman R, Pruzanski W.** Posttraumatic hypopituitarism. *Ann inter med.* 1961;55: 149-154
- 6.- Edwards OM, Clark JD.** Posttraumatic hypopituitarism. Six cases and review of the literature. *1986. medicina (Baltimore)* 65:281-290.
- 7.- Schneider HJ, Kreitschmann-andermaier H, Ghigo E.** hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurismal subarachnoid hemorrhage. A systematic review. *JAMA* September 26, 2007;298:1429-1438
- 8.- Benvenga S, Campenni A, Ruggieri R.** hypopituitarism secondary to head trauma. *J clin endocrinol metab.* 2000; 85: 675-680.
- 9. Crompton MR.** Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain.* 1971;94:165-172
- 10. Ceballos R.** Pituitary changes in head injury. *Ala J Med Sci.* 1966;3:185-198

- 11. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P.** hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurismal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J neurosurg* 2000;93:743-752.
- 12. Greenwald BD, Burnett DM, Miller MA.** Congenital and acquired brain injury. 1. Brain injury: epidemiology and patho-physiology. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2003; 84:S3-S7.
- 13. Makulski DD, Taber KH, Chiou-Tan FY.** Neuroimaging in posttraumatic hypopituitarism. *J comput assist tomogr*;32:324-328
- 14. Gaetz M.** The neurophysiology of brain injury. *Clinical neurophysiology* 2004;115:4-18
- 15.- Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MCH.** Hypopituitarism after traumatic brain injury. *2005 european journal of endocrinology* ;152:679-691
- 16.- Bondanelli M, De marinis L, Ambrosio MR.** Ocurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma* 2004;21:685-696
- 17.- Agha A, Rogers B, Sherlock M.** anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89: 4929-4936
- 18.- Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkinson CR.** Prevalence of neuroendócrina dysfunction in patients recovering for traumagtic brain injury. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86:2752-2756.

19. Aimaretti G, Ambrosi B, Disomma C. Traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. Clin endocrinol 2004;61:320-326

20. Klose M, Juul A, Poulsgaard L. Prevalence and predictive factors of posttraumatic hypopituitarism. Clin endocrinol. 2007;67:193-201

21.- Cohan P, Wang C, McArthur DL. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. Crit Care Med. 2005;33:2358-2366.

22. Agha A, Thornton E, O'Kelly P. posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. J Clin endocrinol metab. 2004;89:5987-5992.

23. Eledrisi, Mohsen, Urban. Brain injury and neuroendocrine function. Endocrinologist 2001;11:275-281.

24. Cytowic RE, Smith A. transient amenorrhea after closed head trauma (letter) 1986 N eng J med;314:715.

25. Schneider HJ, Aimaretti G, kreitschmann-andermaier I. Hypopituitarism. Lancet 2007;369:1461-1470.

26. Ten S, New M, Maclaren N. Addison disease. J clin endocrinol metab 2001;86:2909-2922.

27. Ghigo E, Masel B, Aimaretti G. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. Brain Inj 2005;19:711-724

28. Schneider HJ, Pagotto U, Stalla GK. Central effects of the somatotrophic system. 2003. Eur J Endocrinol;149:377-392

- 29.** Growth hormone research society, consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the growth hormone research society workshop on adult growth hormone deficiency. *Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1998;83:379-381
- 30. Scheepens A, Sirimanne ES, Breier BH.** Growth hormone as a neuronal rescue factor during recovery from CNS injury. *Neuroscience* 2001;104:677-687
- 31. Khan F, Baguley IJ, Cameron ID.** Rehabilitation after traumatic brain injury. *Medical journal of Australia* 2003;178:290-295
- 32. Consensus Conference.** Rehabilitation of persons with traumatic brain injury. NIH consensus development panel on rehabilitation of persons with traumatic brain injury. *Journal of the American medical association.* 1999;282:974-983.
- 33. Masel BE.** Rehabilitation and hypopituitarism after traumatic brain injury. *Growth hormone and IGF research* 2004;14(suppl A) S108-S113.
- 34. Agha A, Ryan J, Sherlock M.** Spontaneous recovery from posttraumatic hypopituitarism. *American journal of physical medicine and rehabilitation.* 2005;84:381-385.
- 35. Schneider M, Schenider HJ, Stalla GK.** Anterior pituitary hormone abnormalities following traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma* 2005;22:937-946.
- 36. Klose M, Watt T, Brennum J.** Posttraumatic hypothyroidism is associated with an unfavorable body composition and lipid profile, and decreased quality of life 12 months after injury. *J Clin Endocrinol Metab.* Doi:10.1210/jc.2007-0901

37. Colantonio A, Dawson DR, McLellan BA. Head injury in young adults, long term outcome. Archives of physical medicine and rehabilitation. 1998;79:550-558

38. Kelly DF, Bavisetti S, McArthur DL. Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: risk assessment and relationship to outcome. Neurosurgery 2008;62:1080-1094.

39. Tagliaferri F. Systematic review of brain injury epidemiology in Europe. Acta neurochir (wien). 2006;148:255-268.