



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

EL SINDROME DE SHEEHAN

S. S. A.

"HOSPITAL DE LA MUJER"
DEPTO. DE ENSEÑANZA MEDICA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOBSTERICIA
"HOSPITAL DE LA MUJER" S. S. A.

P R E S E N T A

RODOLFO MUÑOZ DE LA TORRE

Asesor: Dr. AMONARIO DIAZ DE LEON RAMOS

MEXICO, D. F.

1979



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.

AL HOSPITAL DE LA MUJER DE LA S.S.A.
Y SUS PACIENTES QUIENES CONTRIBUYERON
A MI FORMACION

A TODOS AQUELLOS QUE EN FORMA DESINTERESADA
ME ALENTARON PARA SEGUIR ADELANTE

CON AGRADECIMIENTO AL
DR. AMONARIO DIAZ DE LEON RAMOS

I N D I C E

	Pág.
I. INTRODUCCION	1
II. ASPECTOS HISTORICOS	2
III. EMBRIOLOGIA ANATOMIA E HISTOLOGIA DE LA HIPOFISIS	3
IV. DEFINICION	12
V. FRECUENCIA	13
VI. ETIOLOGIA	15
VII. HALLAZGOS PATOLOGICOS Y CORRELACION CLINICA CON LA NECROSIS DE LA HIPOFISIS	18
VIII. CUADRO CLINICO DEL SINDROME DE SHEEHAN	22
IX. ESTUDIOS DE LABORATORIO	26
X. TRATAMIENTO	33
XI. MATERIAL Y METODOS	34
XII. RESUMEN	37
XIII. COMENTARIOS	38
XIV. CONCLUSIONES	39
XV. BIBLIOGRAFIA	41

I. INTRODUCCION

En la actualidad se ha logrado un avance extraordinario en el estudio del funcionamiento de las glándulas de secreción interna, y en la interrelación existente entre las mismas; un ejemplo claro lo constituye el eje HIPOTALAMO - HIPOFISIS - ORGANNO BLANCO, lo que ha permitido obtener una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en la reproducción humana y al mismo tiempo la repercusión que dicha acción hormonal provoca en el resto de la economía.

El Síndrome de Sheehan ejemplifica claramente la interrelación mencionada anteriormente, ya que al alterarse uno de los componentes del eje, el estado hormonal endocrino se transforma en mayor o menor grado, a pesar de la integridad de los niveles superiores y de las glándulas periféricas. Al mismo tiempo el Síndrome de Sheehan constituye un reto médico para el especialista en cuanto a su prevención y diagnóstico oportuno.

La presente tesis tiene como finalidad motivar a los futuros especialistas y al médico general para que no pase por alto el diagnóstico de esta entidad. Es significativo que en un período de siete años y después de haberse atendido 68, 187 pacientes obstétricas en una institución de concentración como lo es el Hospital de la Mujer de la S.S.A; no se ha detectado un solo caso de insuficiencia hipofisaria, a pesar de que son muchas las pacientes que presentan complicaciones de tipo hemorrágico (DPPNI, placenta previa sangrante, aborto incompleto - etc.).

Espero que el objetivo de esta Tesis se cumpla, ya que son pocos los médicos que en la actualidad conocen el arsenal tan variado que esta disponible para diagnosticar el Síndrome de Sheehan.

II. ASPECTOS HISTORICOS

El primer reporte acerca de la necrosis de la hipófisis postparto, fué hecho por Simmonds en su trabajo clásico, presentado en 1914 relacionando la patología de la hipófisis con una posible deficiencia hormonal. A este reporte siguieron varios más que señalaban atrofis y fibrosis de la hipófisis, hechos por otros investigadores y fué hasta 1937, en que Sheehan y sus colaboradores tras una extensa correlación clínico - patológica, establecieron que se trataba de una complicación postparto y separaron esta entidad de otras causas de hipopituitarismo.

Desde un punto de vista clínico es poco lo que se ha podido agregar al conocimiento de esta entidad desde los estudios de Sheehan (10 - 36 - 40) .

III. EMBRIOLOGIA, ANATOMIA E HISTOLOGIA DE LA HIPOFISIS

Desde el punto de vista embriológico, la hipófisis es una glándula mixta. Los componentes del lóbulo derivan de una evaginación del ectodermo llamada "Bolsa de Rathke", mientras que el infundíbulo o tallo neural y el lóbulo posterior o neurohipófisis, derivan del piso del cerebro anterior. Las dos porciones tienen en conjunto una longitud de 10 mm. aproximadamente, una altura de 5 mm. y un grosor de 10 a 15 mm. Alrededor del tercero o cuarto mes de vida intrauterina la estructura anatómica de la hipófisis es parecida a la observada en etapas postnatales.

A partir del quinto mes de vida intrauterina, la hipófisis contiene prácticamente todas las hormonas conocidas en la vida adulta. Su peso al nacer es aproximadamente de 100 mg. En la infancia crece rápidamente y alcanza su peso adulto en la última mitad del segundo decenio. El peso promedio es de 526 ± 97 mg. en el hombre; y de 618 ± 94 mg. en la mujer.

La hipófisis se encuentra alojada en la fosa hipofisaria que es un compartimiento osteofibroso constituido parcialmente por la duramadre y la silla turca; ésta última es una estructura ósea localizada en la parte superior del esfenoideas. Las paredes laterales de la fosa están formadas por pliegues de la duramadre; en su porción superior la fosa hipofisaria está cubierta por el diafragma de la silla (formado también por un pliegue de la duramadre), que presenta una abertura central de dimensiones variables, a través de la cual pasa el tallo neural (su conexión con el hipotálamo).

Entre las estructuras adyacentes o vecinas a la fosa hipofisiaria conviene recordar por su importancia clínica, que entre los pliegues de la duramadre que forman las paredes laterales se encuentra el seno cavernoso, las arterias carótidas internas, los pares craneales III, IV y VI y la primera división del trigémino. También hay que tener presente que en más del 90 % de los casos la variante anatómica normal es que el quiasma óptico descansa prácticamente sobre el diafragma de la silla (25) .

Anatómicamente la hipófisis se divide en adenohipófisis, o sea la hipófisis glandular propiamente dicha, y la neurohipófisis. La primera de ellas comprende a la " pars distalis " o lóbulo anterior, a la " pars intermedia " y a la " pars tuberalis " que es una prolongación de la adenohipófisis hacia el hipotálamo y que forma parte del " tuber cinereum " .

La neurohipófisis esta formada por el proceso y tallo infundibular y por la eminencia media. El tallo infundibular es una prolongación de la neurohipófisis que va hacia el hipotálamo y forma el tallo pituitario propiamente dicho.

De los núcleos supraópticos y paraventricular, situados en el hipotálamo, parten conexiones nerviosas que se dirigen al proceso infundibular a través del tallo pituitario ; las hormonas hipotalámicas (vasopresina y oxitocina) secretadas en esas áreas descienden a través de las fibras nerviosas que unen a los núcleos supraópticos y paraventricular con la neurohipófisis, depositándose en ésta y ser vertidas posteriormente en el torrente sanguíneo.

CITOLOGIA DE LA HIPOFISIS.- La característica fundamental de la adenohipófisis es la heterogeneidad citológica que presenta, aunque en términos generales ésta parece corresponder a su diversidad funcional. Existen grandes problemas en cuanto a clasificación celular se refiere, se ha propuesto una clasificación basada en las características tincoriales de las estructuras intracelulares, especialmente de los gránulos citoplasmáticos, así como de sus dimensiones y número.

Aunque hay células que no presentan afinidad por los colorantes ácido o básicos y se denominan cromóforas, no se consideran inertes desde el punto de vista endocrínico y metabólico.

Las células de la adenohipófisis se dividen en acidófilas y basófilas; las primeras comprenden a las células Alfa 1, que elaboran la hormona del crecimiento, y las células Alfa 2, productoras de prolactina. Ya que el colorante ácido con el que se tiñen estos elementos celulares es la eosina también reciben el nombre de eosinófilas.

El segundo grupo de células, también llamadas basófilas, se dividen en células Beta 1 y posiblemente son las responsables de la secreción de la hormona adrenocorticotrópica y de la estimulante de los melanocitos o melanófora; las células Beta 2 probablemente secretan hormona tirotrópica y las células Beta 3 conjuntamente con las Beta 1 producen ACTH.

Un tercer grupo celular compuesto por las denominadas células Delta, también basófilas, se dividen en Delta 1 y producen hormona foliculostimulantes (FSH) y las Delta 2 que producen hormona luteinizante (LH). Sin embargo estudios histológicos e inmunológicos demuestran que tanto la FSH como la LH se secretan en la misma variedad de células de la "paradistalis" en el ser humano.

Las células cromóforas que también forman parte de la adenohipófisis no se tiñen porque carecen de granulaciones protoplasmáticas, sin embargo no se pueden considerar un grupo celular inerte y no está lejano el día que se conozca su función.

IRRIGACION DE LA HIPOFISIS

Sistema hipotálamo - porta hipofisiario

En todos los mamíferos estudiados hasta el momento, la irrigación hipofisiaria se realiza a través de un sistema de tipo porta. La sangre arterial de los plexos capilares primarios que dan origen a dicho sistema derivan de las arterias hipofisiarias superiores o infundibulares, de las trabeculares o locales y de las hipofisiarias inferiores. Las primeras derivan de la carótida interna y forman su plexo capilar primario en la eminencia media. Las dos últimas también derivan de la carótida interna a nivel del seno cavernoso, estableciendo numerosas anastomosis entre sí, forman su plexo primario en la porción inferior de la "pars infundibular".

Los capilares de ambos plexos primarios, en especial los localizados en la eminencia media (mantel plexus), presentan un trayecto y morfología sumamente tortuoso y en su endotelio existen numerosas fenestraciones.

Las fibras del tracto tuberohipofisiario establecen a este nivel contactos de tipo "sinaptoides" y vierten al torrente sus productos de neurosecreción. Es evidente dadas las características de este sistema de irrigación sanguínea, que toda la sangre que llega a la adenohipófisis ha pasado previamente por uno u otro plexo capilar. Es decir

la irrigación adenohipofisaria está formada por vasos portales, o sea; por venas que drenan los plexos capilares primarios.

Estos vasos portales se dividen en largos y cortos, según drenen el plexo primario de la eminencia media o infundibular respectivamente. Tal arreglo anatómico, así como - numerosas pruebas clínicas y experimentales, dan sólidas bases al concepto del control neurovascular hipotálamo - adenohipofisario (12, 23, 25).

Se considera que más del 80 % del aporte sanguíneo - al lóbulo anterior se derive a través de las venas portales . Esto explicaría la extensa necrosis de la adenohipófisis que generalmente sigue a la necrosis del tallo. La interrupción del flujo sanguíneo en los vasos hipofisarios superiores no solamente suprime el flujo arterial, sino también el flujo venoso portal. La anatomía del flujo sanguíneo pituitario - nos ayuda a explicar la vulnerabilidad de dicho órgano durante el estado de choque (10).

FUNCION DE LA HIPOFISIS DURANTE EL EMBARAZO

La hipófisis sufre profundos cambios en su función y estructura durante el embarazo. Hay datos sugestivos de que puede aumentar tanto de tamaño como para comprimir el quiasma óptico y reducir los campos visuales (19).

En cuanto a su estructura, se ha comprobado que hay un incremento importante en el peso, normalmente la hipófisis pesa en la mujer aproximadamente 20 % más que en el hombre, el peso promedio de la mujer embarazada es de 600 mg. Llegando a aumentar hasta en 200 gr. más a las dos semanas de embarazo, - siendo mayor su peso en relación a los embarazos. En las multiparas, durante la primera semana de puerperio, el peso total

de la hipófisis es 54 % mayor que en la mujer no embarazada y 96 % mayor que en el hombre.

El incremento en el peso de la hipófisis ocasiona un aumento en el tamaño de la silla turca, más aparente en las multíparas, demostrándose lo anterior con los rayos " X " - (34) . Se atribuye al lóbulo anterior todo el incremento en el peso de la hipófisis.

COMPOSICION CELULAR

Durante el embarazo se presentan cambios acentuados en la composición celular de la adenohipófisis. Se ha demostrado un incremento en el número de células lactotrofas - (células productoras de prolactina) en pituitarias obtenidas de animales de experimentación durante el embarazo, lo cual - ha sido confirmado en el ser humano.

Goluboff y Ezrin en sus estudios, encontraron en mujeres no embarazadas muy pocas células lactotrofas, pero según avanzaba el embarazo aumentaba el número de dichas células y disminuía el número de células somatotrofas; al final del embarazo la mayoría de las células son lactotrofas y un número mínimo son somatotrofas (34) .

Si se examina la hipófisis al microscopio, se encontrará que la célula predominante es la lactotrofa, que se encontraría elongada y con abundantes granulos distribuidos en su periferia. Las células gonadotropas decrecen durante el embarazo, existiendo en la actualidad muy poca información en cuanto al número de células tirotropas y corticotropas. - (10, 43) .

CONTENIDO HORMONAL Y SECRECIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Hasta el momento solo existen unos cuantos reportes que nos hablan acerca del contenido hormonal de la hipófisis durante el embarazo. La cantidad de hormona luteinizante se encuentra marcadamente disminuida en hipófisis obtenidas de autopsias de mujeres embarazadas (11) .

La concentración de hormonas hipofisarias plasmáticas durante el embarazo, se encuentra sometida a cambios amplios, el más sobresaliente es el aumento de prolactina plasmática, lo cual ocurre desde el inicio del embarazo hasta un poco antes del parto (6) .

Los cambios en la secreción de prolactina, se atribuye generalmente al aumento de los niveles plasmáticos de estrógenos, los cuáles están mucho más elevados en la especie humana que en otras. Es bien sabido que los estrógenos estimulan la producción de prolactina, pero lo anterior no parece ser suficiente explicación, ya que al administrar en forma experimental grandes dosis de estrógenos, solo se produce una pequeña elevación de prolactina plasmática, la que es muy baja comparándola con la que se produce en el embarazo en el ser humano.

Es posible que algún sinergismo con la progesterona u otros esteroides del embarazo contribuyan a aumentar la secreción de prolactina.

La dosificación plasmática de hormona del crecimiento y de hormona luteinizante en mujeres embarazadas presenta dificultades técnicas debido a su similitud estructural e inmunología con reacciones cruzadas entre hormona del crecimiento y somatotropina coriónica y entre hormona luteinizante y gonadotropina coriónica (10) .

Durante el embarazo los niveles basales de hormona del crecimiento están bajos y la respuesta de esta hormona a la hipoglicemia y a la arginina esta marcadamente disminuida. La respuesta secretoria de la hormona del crecimiento se restablece semanas después del parto, y por lo general esto se ha atribuido a la retroalimentación negativa ejercida por la somatotropina coriónica sobre la secreción de hormona del crecimiento, similar a la postulada para el control de la propia hormona del crecimiento (1, 26, 42) .

La evidencia clínica de que la somatotropina coriónica inhibe la liberación de hormona del crecimiento, ha sido proporcionada por Mochizuki y Cole quienes encontraron en mujeres con embarazo molar, una condición caracterizada por el aumento de estrógenos plasmáticos y gonadotrofinas coriónicas, pero con niveles muy bajos de somatotropina coriónica y con una secreción inalterada de hormona del crecimiento. La diferencia en la respuesta, se atribuye a la falta de somatotropina coriónica que inhibe por retroalimentación a la hormona del crecimiento (38) .

La secreción de gonadotrofinas hipofisarias también esta inhibida durante el embarazo. Los niveles plasmáticos de FSH no son detectables y los niveles plasmáticos de LH medidos con inmunoensayo dirigido contra la cadena de la LH - Beta es similar a los encontrados en la fase lútea del ciclo menstrual.

Aunque el análisis de la LH - Beta tiene buena especificidad, este no es absoluto y pueden haber algunas reacciones cruzadas con las grandes cantidades de gonadotrofinas coriónica presentes en el plasma de mujeres embarazadas. Esta sospecha esta apoyada por la imposibilidad de incrementar los nive-

les de LH después de administrar factor liberador de LH. La disminución en la secreción de gonadotropinas durante el embarazo, concuerda con el contenido de gonadotropinas en la hipófisis y estos cambios son el resultado de los elevados niveles plasmáticos de estrógenos en la mujer embarazada (29, 33) .

La dosificación de tirotropina durante el embarazo muestra una disminución moderada en el primer trimestre, lo cual se ha atribuido al aumento de la actividad tirotrópica de las gonadotropinas coriónicas, pero principalmente de la tirotropina coriónica. La función adrenal se mantiene durante el embarazo aunque en forma incompleta, debido a la inhibición de esteroides exógenos (32, 5) .

IV. DEFINICION

Se considera al Síndrome de Sheehan como un trastorno endocrino, caracterizado por una deficiencia parcial o total en la función hipofisaria, condicionada por necrosis de esta glándula, la cual es consecutiva a un colapso vascular postpartum, generalmente hemorrágico (8, 9, 45).

V. FRECUENCIA

La frecuencia real de esta entidad no se ha podido establecer en forma definitiva, lo cual ha motivado a varios investigadores a realizar algunos estudios, de los cuales de desafortunadamente no se han podido extraer conclusiones reales.

Sheehan en 1965, sugiere que habfa por lo menos 100 casos de hipopituitarismo severo post-partum con vida, por cada 100 millones de habitantes, muchos de los cuales no son detectables tempranamente, por años o nunca (9, 21) .

Resulta obvio que los reportes de la literatura mundial no indican la incidencia real, ya que en la misma solo se reportan los casos diagnósticos y publicados. Muchos casos de hipopituitarismo, nunca son identificados como tales y otros son manejados con un diagnóstico incorrecto o incompleto, tal como mixe~~ma~~ anemia, menopausia prematura, nefritis crónica, etc. (37)

La apatía que es un síntoma predominante en esta enfermedad, puede ser responsable en algunos casos de que la paciente no acuda a solicitar ayuda médica.

Es sorprendente la baja frecuencia de hipopituitarismo debido a colapso vascular post-partum. En una revisión llevada a cabo por Canales y Cols (9) . Se encontró que doce pacientes, con el antecedente de haber sufrido hemorragia importante durante el parto y por lo cual se instaló un cuadro de colapso vascular con hipotensión severa y prolongada, en ninguna de ellas se encontraron datos de insuficiencia glandular, y las determinaciones hormonales realizadas se encontraron dentro de límites normales.

Realmente es imposible establecer con precisión, si el descenso en la ocurrencia del Síndrome de Sheehan en los últimos años, se debe al mejoramiento que se ha logrado en la atención de la paciente obstétrica, así como a la disponibilidad de bancos de sangre (9, 37) .

Es obvio que el número de casos tiene que ser mayor en los lugares donde no se cuenta con los medios humanos y físicos suficientes para la atención de la mujer embarazada tal como sucede en los países subdesarrollados, donde se atiende un número importante de partos en el domicilio de las pacientes por personas impreparadas, así lo consigna Haddock en su reporte de 1972, en el cual informa que en el lapso de los últimos 20 años se detectaron 100 casos de S. de Sheehan en el Hospital Universitario de Puerto Rico (16).

CUADRO 1

CASOS DE SÍNDROME DE SHEEHAN REPORTADOS

Sheehan y Murdoch	(1938)	26	192 *
Vara y Sakseia	(1950)	20	378
Hornabrook y Caughay	(1954)	3	70
Schneeberg	(1960)	8	35
Hall	(1962)	9	237
Haddock	(1972)	100	---

* CASOS DE HEMORRAGIA POST - PARTUM ESTUDIADOS

VI. ETIOLOGIA

Mecanismos propuestos para la producción del infarto hipofisario.

Mucho es lo que se ha escrito en relación a la patogénesis de la necrosis de la hipófisis, pero los principales mecanismos propuestos son los siguientes:

- 1) EMBOLISMO: Los exámenes patológicos iniciales y descritos por Simmonds, inclufan muchas pacientes que habfan fallecido de sepsis puerperal no era una característica común ni necesaria en la necrosis hipofisaria post-partum.
- 2) COAGULACION INTRAVASCULAR: Esta posibilidad, considerada desde un principio en que la necrosis de la hipófisis era el resultado de trombosis de los vasos sinusoidales de la misma, como consecuencia de hipotensión y tendencia aumentada de trombosis que se presenta durante el embarazo, fué sostenida por Sheehan para explicar la necrosis isquémica que se presenta en esta condición. Es innegable que la posibilidad de coagulación intravascular se encuentra aumentada después del parto. Alkaersing, Fletcher y Burstein de la Universidad de Washington midieron fibrinógeno de alto peso molecular en pacientes de postparto mediato, este fibrinógeno indica indirectamente que la formación intravascular de fibrina está ocurriendo (3, 15) .
- 3) HIPERSENSIBILIDAD VASCULAR: Existe evidencia experimental de que el embarazo aumenta la reactividad vascular a las bacterias y posiblemente sus toxinas, pudien-

do extenderse una reacción endotelial generalizada con un depósito extenso de fibrina, reacción semejante a la de Shwartzman. Mokay y Cois hallaron - evidencia de coagulación intravascular diseminada - después de eclampsia, D. P. P. N. I. y de infecciones debido a que la necrosis de la hipófisis también se encontró a esos casos, se pensó en la posibilidad de que esta fuera producida por una reacción vascular - generalizada. Sin embargo esta hipótesis no explica la ausencia de necrosis cortical renal, lesión vascular glomerular o necrosis hepática en la mayoría de - los casos de Síndrome de Sheehan.

- 4) VASOESPASMO: Debido a que los exámenes histológicos de la hipófisis por lo general no demuestran un depósito significativo de fibrina en sus vasos, muchos han dudado del papel de la coagulación intravascular como un factor patogénico primario. Después de una cuidadosa revisión de todos los estudios de autopsia, Sheehan y Stanfield llegaron a la conclusión de que el - único suministro sanguíneo de la glándula, la hacían - vulnerable al vasoespasmo de las arterias hipofisarias superiores, tal espasmo reduciría en forma importante - el flujo arterial y venoso portal de la glándula llegando incluso a suprimirlo. Si dicho espasmo se prolonga por una hora o más, se presentaría un daño irreversible de tipo isquémico, y aunque cediese el espasmo no se - restablecería el flujo sanguíneo adecuado.

Para explicar la asociación con embarazo se postularon dos condiciones; la primera sería que las arterias hipofisarias superiores están selectivamente sensibiliza-

das al vasoespasmo durante el embarazo; y la segunda que la hipófisis de la mujer púerpera es más sensible al daño (10).

VII. HALLAZGOS PATOLÓGICOS Y CORRELACION CLÍNICA CON LA NECROSIS DE LA HIPOFISIS

La necrosis de la hipófisis tiene otras causas además de las mencionadas para el Síndrome de Sheehan, tales como: diabetes mellitus, choque no obstétrico y anoxia, infección, anemia de células falciformes y iatrogénica.

Las consecuencias histológicas del choque severo post partum, no son evidentes durante 6 o más horas del puerperio inmediato; pero entre 12 y 15 horas después, hay pérdida de la arquitectura celular normal y una tinción característica precede al infarto y necrosis coagulativa. La extensión de la necrosis se relaciona aproximadamente con la severidad del colapso post-partum, y nunca es completa, aún en los casos más severos persiste una banda subcapsular angosta de células y restos de tejido hipofisario se mantienen junto al tallo de la hipófisis. Con solo el 10 o 20 % de tejido pituitario se puede mantener una función endócrina normal; los síntomas severos del panhipopotuitarismo se presentan cuando hay 98% o más de tejido destruido en el lóbulo anterior. Con el tiempo la adenohipófisis necrosada es removida por los macrófagos en su mayor parte y lo que reste se atrofia y fibrosa (37).

Sheehan y Murdoch efectuaron la correlación más extensa y completa de hallazgos patológicos, con aspectos clínicos en el momento del parto. En 46 casos de mujeres que fallecieron de 14 horas a 30 días después del parto, la necrosis de la hipófisis más extensa y el síndrome clínico de hipopituitarismo se asociaron con hemorragia postpartum más severa.

Estas observaciones claramente relacionan la necrosis de la hipófisis con choque severo postpartum, debido principalmente a hemorragia. La disposición que se tiene actualmente de los bancos de sangre, permite una transfusión inmediata y permite prevenir la necrosis extensa de la hipófisis. La mayor parte de los casos se asocian con choque posterior a hemorragia, pero según Had-dock, existe un 14% en el cual no se establece evidente-mente el estado de choque (4, 10, 44) .

A continuación trataremos brevemente cada una de las causas de necrosis de la hipófisis mencionadas al prin-cipio del capítulo y que no corresponden a las respuestas para explicar el Síndrome de Sheehan.

DIABETES MELLITUS

La presencia de necrosis de la hipófisis en la Dia-betes Mellitus fué observada por vez primera por Kraus en 1920. La frecuencia de infartos de la hipófisis en autop-sias de rutina es 10 veces más frecuente en los casos de -diabetes, pero la necrosis masiva de la hipófisis suficien-te para producir síntomas es muy rara. Además de las ca-racterísticas clínicas del hipopituitarismo, las pacientes experimentan repentinamente disminución de los requerimien-tos de insulina, que frecuentemente conducen a reacciones -muy severas a la insulina (6, 14, 20, 31, 34, 39).

CHOQUE NO OBSTETRICO Y ANOXIA

Es raro que la necrosis de la hipófisis se asocie a otros tipos de choque no obstétricos, pero se han observado áreas de necrosis pequeñas y medianas con relativa frecuen-

cia en estudios de autopsias de pacientes que han estado bajo choque sin alguna relación con el embarazo. Sin embargo las manifestaciones de hipopituitarismo rara vez se reconocen y son de poca significación, en vista del daño masivo al sistema nervioso central, debido a anoxia y edema.

INFECCIONES:

La fiebre hemorrágica epidémica, una enfermedad viral encontrada en tropas norteamericanas en Corea, se asoció frecuentemente con necrosis de la hipófisis en la autopsia. Desafortunadamente no se han llevado a cabo estudios específicos en los sobrevivientes de esta enfermedad, para determinar el grado de hipofunción de la glándula.

ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES

Se han encontrado infartos de la hipófisis de tamaño pequeño a mediano e incluso infartos masivos en la anemia de células falciformes que produzcan hipopituitarismo clínico, sobre todo después de una crisis anémica. El retardo en el crecimiento de estos pacientes se atribuye generalmente a la anemia crónica o trastornos en la nutrición que al hiposomatotropismo.

LATROGENICA

La necrosis de la hipófisis puede ser inducida terapéuticamente por la criocirugía, implantación local de elementos radioactivos, y radiación externa con partículas radioactivas pesadas o rayos gamma. Obviamente estos casos no presentan problema diagnóstico. (10)

Por cualquiera de los factores antes mencionados que condicionan necrosis de la hipófisis, se puede llegar a producir ausencia parcial o total de las hormonas trófi-
cas pituitarias. Aunque la ausencia de ACTH y de TSH -
pueden llegar a producir atrofia de las glándulas blanco,
así mismo la mayor parte de las pacientes, pueden llegar
a responder a la estimulación prolongada con sus respecti-
vas hormonas tróficas pituitarias en forma substitutiva -
(16) .

VII. CUADRO CLINICO DEL SINDROME DE SHEEHAN

Las características clínicas del Síndrome de Sheehan y las alteraciones físicas que provoca, fueron descritas minuciosamente por el propio Sheehan y sus colaboradores en 1937. Más recientemente Haddock y Cols describieron los caracteres de 50 casos estudiados en Puerto Rico.

Como se mencionó anteriormente, se necesita tener necrosado el 98% o más del tejido de la hipófisis para que se presenten síntomas severos de hipopituitarismo, no se ha detectado casos en los que la totalidad de la hipófisis esté destruida. La experiencia obtenida con la hipofisectomía quirúrgica, muestra que la resección completa no es compatible con una supervivencia prolongada sin terapia substitutiva, siendo la causa más frecuente de muerte, la insuficiencia suprarrenal aguda.

En la actualidad y gracias a la disponibilidad de métodos diagnósticos más sofisticados, es posible reconocer a las pacientes con insuficiencias pituitaria parcial.

Anteriormente se mencionaba que en el Síndrome de Sheehan los datos de insuficiencia glandular periférica se presentaban en una secuencia constante en la mayoría de los casos; así aparecería en forma sucesiva la deficiencia gonadal - después el hipotiroidismo y finalmente la insuficiencia suprarrenal. Estudios posteriores han demostrado que lo más frecuente es que no aparezca tal secuencia y que inclusive no se afecten todos los territorios glandulares.

Se ha demostrado que la disfunción pituitaria aislada se puede presentar después del parto, causando ausencia -

de una o más, pero no de todas las hormonas trópicas pituitarias. Así, hay casos de Síndrome de Sheehan atípico con persistencia de menstruación y aún embarazo, supuestamente debido a tejido pituitario funcional remanente. En estos casos de Síndrome de Sheehan atípico, la liberación de gonadotropinas después de la administración de factor liberador de LH oscila considerablemente, siendo ésta prueba bastante confiable para determinar la reserva pituitaria, lo cual es importante para el pronóstico de fertilidad en estas pacientes (2) .

En el cuadro número 2 se mencionan los síntomas - prominentes del Síndrome de Sheehan (de acuerdo con Haddock), y la deficiencia hormonal responsable. Los aspectos más sobresalientes que con mayor frecuencia sugieren esa - patología son:

- 1.- Ausencia de lactancia (deficiencia de prolactina)
- 2.- Insuficiencia gonadal post-partum (deficiencia de gonadotropinas) .
- 3.- Pérdida de vello axilar y púbico (ausencia de andrógeno suprarrenales) .
- 4.- Hipotiroidismo hipotirotrópico .

La astenia y la letargia son importantes, sobre todo por el hecho ya antes mencionado, que son factores que - junto con la apatía de la paciente hacen que no acuda con el médico.

La diabetes insípida debida a la destrucción de la neurohipófisis rara vez se observa; algunos de los casos de poliuria han sido el resultado de polidipsia y no a un defec-

to en la secreción de vasopresina. La hiponatremia se debe con mayor frecuencia a erosión alternada de agua más que a deficiencia de mineralocorticoides, cuya regulación es independiente del control de ACTH (2, 4, 10, 21, 43).

CUADRO No. 2

ASPECTOS CLINICOS DE PACIENTES CON
SINDROME DE SHEEHAN

Manifestación Clínica	Incidencia	Deficiencia Hormonal
Agalactia	80	Prolactina
Amenorrea	88	LH FSH
Atrofia mamaria	74	LH FSH
Atrofia vaginal	88	LH FSH
Pérdida de la libido	84	ACTH (?)
Caquexia	6	ACTH
Pérdida de vello sexual	98	ACTH
Pérdida de peso	80	ACTH
Hipotensión	96	ACTH (?)
Hipotiroidismo	88-94	TSH
Mixedema clínico	44	TSH
Pálidez	92	TSH
Poliuria y polidipsia	4	ADH (?)

Aunque Sheehan y Murdoch reportaron en 1938 que la instalación de embarazos subsecuentes podían mejorar y aún curar esta entidad, no se ha podido demostrar efectivamente, no encontrándose alguna modificación clínica o de laboratorio en pacientes con este síndrome, después de presentarse el embarazo (15, 22, 43) .

Al igual que en otras endocrinopatías se han reportado casos de Síndrome de Sheehan que se asocian con trastornos de la coagulación pudiéndose llegar a presentar diátesis hemorrágica severa, asociada al factor IX de la coagulación (30) .

Es importante hacer notar que en algunos casos de síndrome de Sheehan las primeras manifestaciones pueden ser de tipo mental, que pueden llegar a la psicosis (21) .

En todas las pacientes con partos complicados con hemorragia y choque y/o con datos de hipopituitarismo, deben practicarse las pruebas de función pituitaria. El médico tiene a su disposición una serie de pruebas diagnósticas, las que tendrá que seleccionar adecuadamente de manera que le proporcione la ayuda requerida. Por tal motivo creo conveniente hacer un esquema de procedimientos de acuerdo a su utilidad diagnóstica y que podría ser el siguiente:

- A. ESFERA GONADAL: Pruebas estáticas y dinámicas
- B. ESFERA TIROIDEA: Pruebas estáticas y dinámicas
- C. ESFERA SUPRARRENAL: Pruebas estáticas y dinámicas

A. ESFERA GONADAL: Las gónadas son las que con mayor frecuencia se van a ver afectadas en el Síndrome de Sheehan y en la secuencia mencionada en el panhipopituitarismo - esta es la esfera que primero se ve alterada.

1. PRUEBAS ESTATICAS: Consisten principalmente en determinaciones hormonales basales, sin estimulación exógena alguna y son:

Dosificación de estrógenos en orina de 24 hrs. El estradiol es el único estrógeno fisiológicamente significativo el cual tan pronto es vaciado a la circulación se une a - dos proteínas transportadoras específicas (una globulina beta y una albúmina), en una proporción de 3 : 1 respectivamente, aproximadamente el 20 % del estradiol total circulante se encuentra en forma libre en el plasma, lo cual significa que su concentración es de 40 - 500 nanogramos -

por ml de sangre, en 24 hrs se producen de 30 a 300 ng/ ml aproximadamente. Cuando se inyecta estradiol, se recupera un 65 % en la orina, un 10 % en heces y se ignora el destino del 25 % restante; además se calcula que un 20 % de los estrógenos colectado en la orina, corresponden al estradiol. Las cifras normales de estrógenos totales en 24 hrs son las siguientes:

FASE PRE-OVULATORIA	5 a 25 mcg.
FASE OVULATORIA	30 a 100 mcg.
FASE POST-OVULATORIA	25 a 60 mcg.
MENOPAUSIA	MENOS DE 15

Dosificación de gonadotropinas hipofisarias: Se determinan los valores de FSH y LH en sangre, siendo los valores normales los siguientes:

	F S H	L H
FASE PRE-OVULATORIA	100 a 200 ng/ml	50 a 200 ng/ml
FASE OVULATORIA	400 a 1000 ng/ml	500 a 1200 ng/ml
FASE POST-OVULATORIA	100 a 200 ng/ml	100 a 200 ng/ml
MENOPAUSIA	MAS DE 1000	MAS DE 700

Todas las determinaciones mencionadas anteriormente se efectúan por medio del radioinmunoensayo, y los valores corresponden a los considerados normales por la mayoría de los investigadores. Se reporta también la dosificación de FSH y LH en orina para la valoración de los casos de Síndrome de Sheehan, lo cual no se realiza en nuestro medio (24) .

Dosificación de prolactina: Aunque no corresponde a la esfera gonadal propiamente, se menciona aquí debido a la íntima relación que guarda con ella, siendo sus niveles normales de 25 mcg / ml.

2. PRUEBAS DINAMICAS: Estas se efectuarán con la ayuda de un estímulo exógeno, que en este caso es el Pergonal (menotropina), realizándose la prueba en la siguiente forma:

Se administra menotropina (Pergonal 500), 2 ampollitas I.M. diariamente por 10 días y a continuación 10,000 U.I. de hormona gonadotrófica coriónica I.M. durante 48 hrs. Para valorar la respuesta de esta estimulación se efectúa el registro de la temperatura basal, citología vaginal, cuantificación de estrógenos totales y pregnandiol en orina de 24 hrs.

B. ESFERA TIROIDEA: Las pruebas estáticas para la valoración de esta esfera son básicamente las siguientes determinaciones: T3, T4, Índice de T4 libre y TSH, cuyos valores normales se mencionan a continuación:

T 3	0.75 a 1.10 ng
T 4	4.5 a 11.5 mcg.
IT 4 L	0.85 a 1.13 mcg.
TSH	10 MICROUNIDADES/ ml.

2. PRUEBAS DINAMICAS: Básicamente se apoya en la prueba de captación de yodo marcado, que a continuación se describe:

Por vía oral se administran 10 miliunidades de I-131, efectuándose a las tres horas su captación por la glándula tiroides, a continuación se inyectan 5 U.I. de TSH por vía I.M., 24 horas después se repite una segunda prueba de captación de I-131 en 3 horas. Un aumento superior al 60 % en la captación después de la administración de TSH se considera normal.

C. ESFERA SUPRARRENAL

1. PRUEBAS ESTATICAS: Consiste en la determinación urinaria de 17 - hidroxisteroides y 17 - cetoesteroides y de cortisol sanguíneo en 24 hrs. Las cifras consideradas como normales son las siguientes:

17 - OH 3 a 7 mg.

17 - C 4 a 10 mg.

CORTISOL 4 a 14 mg/100 ml

2. PRUEBAS DINAMICAS: Se estudia mediante la estimulación con ACTH. Se administran 25 U.I. de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) diluídas en 500 ml. de solución salina isotónica a pasar en 8.00 hrs. A las 24 horas se determinan los 17 cetos y 17 hidroxis en la orina colectada en ese tiempo; cabe aclarar que deben tenerse los valores anteriores, trans y postprueba. Se consideró normal la respuesta cuando dichos esteroides duplicaron o triplicaron su valor con la administración de ACTH.

PRUEBAS DE RESERVA HIPOFISIARIA

Estas pruebas serán realizadas para conocer el grado de función hipofisiaria en las diferentes esferas de función hormonal. Actualmente son cinco los procedimientos utilizados que a continuación se detallarán:

- 1) La prueba de estimulación con citrato de Clomifeno: Se administran 200 mg. del medicamento diariamente y durante cinco días, valorándose la respuesta por la excreción de gonadotropinas hipofisarias, la excreción urinaria de estrógenos totales, del pregnandiol y el índice de maduración del epitelio vaginal.
- 2) Prueba de la Lh - RH : Puede substituir a la prueba anterior, la paciente debe permanecer en ayuno durante toda la noche. Primeramente se efectúan determinaciones basales de FSH y LH con intervalos de 15 minutos, se administra una dosis de 50 mcg. de LH - RH sintética; posteriormente se toman muestras a los 0, 15, 30, 50, 120 y 180 minutos para la dosificación de FSH y LH, cuyo máximo incremento fué el índice de respuesta de las gonadotropinas a la estimulación con la LH - RH .
- 3) Pruebas de Estimulación con TRH: Se administra por vía I.V rápidamente 400 mg. de TRH y a continuación se toman muestras sanguíneas a los -10, 0, 20 y 60 minutos, con el objeto de cuantificar tirotropina (TSH) en suero mediante radioinmunoensayo.
- 4) Prueba de Metapirona: Se administran 750 mg. de metapirona cada 6 horas por 24 horas, valorándose la respuesta median -

te la cuantificación de los 17 hidroxisteroides (17-OH) urinarios, antes durante y después de la administración de tal compuesto. Esta prueba se considera normal cuando las cifras basales de 17-OH se duplicaron o triplicaron.

- 5) Prueba de la Metoclopramida: Por vía I.V. se administran 2.5 mg. de metoclopramida, determinándose la prolactina a los -5, 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. Normalmente se eleva la prolactina por arriba de 200 ng/ml a partir de los 15 minutos, permaneciendo elevada hasta después de los 120 min. (4, 7, 13, 21, 22, 28, 35, 38 - 40, 45) .

También se puede utilizar la prueba de estimulación de prolactina con la administración de clorpromazina I.M. En sujetos normales esto condiciona un aumento en la secreción de dicha hormona, mientras que en pacientes con hipopituitarismo presentan ausencia de secreción o bien esta es deficiente. Se ha utilizado en los casos de deficiencia aislada de prolactina (41) .

Teóricamente la administración de hormonas hipofisiotrópicas deben permitir hacer la distinción de hipopituitarismo debido a enfermedad hipotalámica de los casos en los cuales la enfermedad pituitaria es primaria. Por lo general los pacientes con Síndrome de Sheehan no responden a este estímulo, sin embargo se reportan casos con cuadro típico de esta patología que han respondido a TRH con elevación de TSH; y a LH - RH con elevación de FSH y LH, lo cual nos indica que las células hipofisarias funcionantes persisten en estas pacientes, ya que no se ha comprobado una forma hipotalámica de insuficiencia pituitaria post-partum.

Lo más probable es que la función hipotalámica se mantenga normal, pero que las hormonas hipofisiotrópicas no sean liberadas a las células efectoras en la hipófisis, debido a la interrupción de la circulación portal por tejido cicatricial. La permeabilidad de la circulación portal en los restos de células pituitarias explicaría los hallazgos mencionados (10, 20) .

La determinación de los valores de la hormona del crecimiento puede ser de valor en la función pituitaria, - así Haddock menciona que de todas las funciones de la hipófisis evaluadas en la paciente con Síndrome de Sheehan, la secreción de la hormona del crecimiento fué la que se mantuvo alterada en forma constante, de lo cual se concluye que la deficiente producción de la hormona del crecimiento representa un índice temprano y muy sensible de insuficiencia pituitaria (1, 16) .

X. TRATAMIENTO

La terapia substitutiva en el Síndrome de Sheehan por lo general es exitosa, si se mantienen dosis adecuadas de tiroxina, corticoesteroides y estrógenos cuando se detectan las deficiencias de tales compuestos.

La dosis de cortisona es de aproximadamente 25 mg. repartidos en dos tomas al día, el extracto de tiroides - se utiliza habitualmente a la dosis de 195 mg. diarios, los estrógenos en forma natural pueden darse a la dosis de 1,25 mg. diarios, agregándose progesterona cuando se desea provocar menstruación.

Los pacientes con Síndrome de Sheehan y atrofia de ambos ovarios, responden a la administración de monotropina (PERGONAL) y gonadotropina coriónica. Si se desean nuevos embarazos, estos agentes pueden inducir la ovulación en las pacientes en que se administren, pero la respuesta es variable. Se han reportado casos de embarazo espontáneo en pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Sheehan (21, 22, 45) .

XI. MATERIAL Y METODOS

Se efectuó una revisión retrospectiva del archivo clínico del Hospital de la Mujer de la S.S.A., en el lapso comprendido de Enero de 1964 a Enero de 1979, obteniéndose 8 expedientes codificados como Síndrome de Sheehan; se excluyeron dos casos, uno por no reunir los requisitos para ser considerado como Síndrome de Sheehan y otro porque no se pudo localizar el expediente.

En todos ellos se analizaron: la historia clínica, los exámenes de laboratorio efectuados y el manejo de las pacientes. Es importante señalar que todas las pacientes fueron atendidas extrahospitalariamente.

RESULTADOS:

Las edades fluctuaron entre los 25 y 39 años, el tiempo de evolución del padecimiento vario entre un mes y once años. La paridad osciló entre una y quince; la severidad de la hemorragia fué leve en un caso, moderada en otro y severa en cuatro; la causa del sangrado se determinó en cuatro de los seis casos siendo atonía uterina en uno, en otro fué ruptura uterina, un parto distócico (aplicación de fórceps y desgarró vaginal) otro por placenta previa (sanguinante).

En cuatro pacientes no hubo lactogénesis y en dos más fué muy escasa y por pocos días. Las manifestaciones clínicas fueron más marcadas dentro de la esfera gonadal (amenorrea, hipotrofia mamaria etc); le siguió la esfera suprarrenal (astenia, pérdida de vello, etc) y por último la esfera tiroidea (bradipsiquia, resequead de piel etc).

Solo en una paciente se solicitó perfil tiroideo y las cifras resultantes se encontraron dentro de la normalidad. No se efectuaron pruebas de la esfera gonadal ni suprarrenal. De los exámenes de laboratorio habituales solo se detectó hemoglobina muy baja en dos casos (el 1 y el 6) y el resto fueron normales .

Los datos clinicos principales se encuentran resumidos en la Tabla 1, en todos los casos se encontraron amenorrea y agalactia, siendo estos los primeros síntomas que se presentaron. En cuatro casos hubo datos de insuficiencia suprarrenal, en tres casos se presentaron datos de hipotiroidismo y solo en dos casos no tuvieron datos de insuficiencia suprarrenal ni tiroidea. El caso 6 fué fatal, ya que la paciente se presentó al Hospital en la fase final del panhipopituitarismo.

A tres pacientes se les practicó estudio radiológico de cráneo, el cual resultó completamente normal. No se realizó biopsia de endometrio ni citología vaginal seriada en ninguno de los casos. Solo en tres pacientes se llevó tratamiento substitutivo (casos 2, 3, y 5) los casos 1 y 3 no regresaron al Hospital y el caso 6 fué fatal.

DATOS CLINICOS EN PACIENTES CON SINDROME DE SHEEHAN

CASO	EDAD	PARTO - DAD	ULTIMO PARTO	FECHA ESTUDIO	CAUSA HE- MORRAGIA	AMENO- RREA. AGALAC- TIA .	INS. SUP. *	INS. TIK. *
1	25	IV	1968	1975	ATONIA UT.	si	si	si
2	27	I	1968	1979	SE IGNORA	si	no	no
3	28	III	1978	1978	RUPT. UT.	si	si	si
4	31	I	1970	1978	DESGARRO	si	no	no
5	38	IX	1977	1979	SE IGNORA	si	si	no
6	39	XII	1975	1976	PLACENTA P.	si	si	si

* INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

* INSUFICIENCIA TIROIDEA

XII. RESUMEN

Se efectuó una revisión retrospectiva en el archivo clínico del Hospital en un lapso de 15 años, obteniéndose seis casos de Síndrome de Sheehan. Todos los casos fueron diagnosticados por clínica, en ninguno se practicaron determinaciones hormonales específicas que fueran concluyentes. La mitad de los casos presentaron alteraciones en las tres esferas (gonadal, suprarrenal y tiroidea).

Dos casos no tuvieron alteraciones en la esfera suprarrenal ni tiroidea. En todos los casos hubo el antecedente de hemorragia ya sea pre, trans o postparto.

Tres casos recibieron terapia substitutiva, dos no volvieron al hospital y uno fué fatal.

En los tres casos que recibieron terapia substitutiva evolucionaron satisfactoriamente, reanudándose la menstruación y hasta el momento de su estudio no se habían embarazado.

XIII. COMENTARIOS

Actualmente se acepta que en los casos que ocurre necrosis de la hipófisis postparto no siempre se afecta la totalidad de la glándula. También se ha confirmado que no hay una secuencia específica y constante en el orden de afección de las glándulas periféricas (gónadas, suprarrenales y • tiroideas). Es importante que el médico tenga en cuenta lo anterior para no dejar pasar inadvertido este síndrome.

Es indudable que los nuevos métodos de laboratorio nos confirman la sospecha diagnóstica inicial en el Síndrome de Sheehan, pero evidentemente la clínica sigue siendo la parte más importante en el arsenal médico para el diagnóstico tal como se demuestra en los casos presentados en esta tesis.

Las pruebas de reserva hipofisaria son de utilidad en el diagnóstico del Síndrome de Sheehan, particularmente en los casos en los que las manifestaciones clínicas no son muy aparentes.

Es significativo que después de haber revisado 68, 187 casos de pacientes obstétricas en nuestro medio hospitalario, no se haya detectado algún caso de insuficiencia hipofisaria, quedando la duda si se debe a que no pensamos en tal entidad o no sabemos diagnosticarla.