

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARÍA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 147 número 467 del libro
correspondiente.

Sevilla. 8-10-08

El Jefe del Negociado de Teoría

Alonso de la Hita



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

**DISFUNCIÓN NEUROENDOCRINA EN LA FASE AGUDA
DEL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE**

Manuel Pérez Alé



SEVILLA OCTUBRE DEL 2008

b 20334217
o 1262889x
L 25213696



Universidad de Sevilla
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

DISFUNCIÓN NEUROENDOCRINA EN LA FASE AGUDA DEL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE

Doctorando:
Manuel Pérez Alé
Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital General de la Defensa San Fernando

Directores:
Profesor Dr. D. Andrés Carranza Bencano
Catedrático de Traumatología
Universidad de Sevilla

Dr. D. Juan Manuel Flores Cordero
Servicio de Cuidados Crítico y Urgencias
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dr. Alfonso Leal Cerro
Servicio de Endocrinología
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla



Sevilla Octubre del 2008



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
FACULTAD DE MEDICINA**

**D. ANDRÉS CARRANZA BENCANO, CATEDRÁTICO DE TRAUMATOLOGÍA DE LA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA, D. JUAN MANUEL FLORES CORDERO DOCTOR EN
MEDICINA Y CIRUGÍA, Y D. ALFONSO LEAL CERRO DOCTOR EN MEDICINA Y
CIRUGÍA**

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación clínica que presenta D. Manuel Pérez Alé, titulado
"DISFUNCIÓN NEUROENDOCRINA EN LA FASE AGUDA DEL TRAUMATISMO
CRANEOENCEFÁLICO GRAVE", para optar con él al Grado de Doctor, ha sido realizado
bajo nuestra dirección y reúne todos los requisitos exigible para el fin al que opta.

Para que conste lo firmamos en Sevilla a 18 de junio de 2008.

Fdo: Andrés Carranza Bencano

Fdo: Juan Manuel Flores Cordero

Fdo: Alfonso Leal Cerro



*A mi mujer, Presen, por su cariño,
por comprender mi trabajo y
apoyarme siempre.*

*A mis hijos Gonzalo y María porque
sois el motor de mi vida.*

*A mis padres por su esfuerzo y
sacrificio para que pudiera ser lo
que soy.*

*A mi amigo Nacho por su confianza
ciega depositada en mi y porque
sin él esto no hubiera sido posible.*



A mis directores; gratitud y admiración, por todo lo que he aprendido de ellos.

Al jefe de servicio de la Unidad de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Virgen del Rocío, por hacer que me haya sentido como en mi casa.

A Mariló Rincón ya que su perseverancia y el “estar en todo” no ha permitido mi desánimo.

A todos los enfermeros/as, auxiliares y celadores de la UCI de “trauma” por su inestimable colaboración.

A los doctores Agustín Escorihuela y Luis Torres por su humanidad, sus conocimientos y saber transmitir el amor a la profesión médica.

A todos mis compañeros de la Sanidad Militar.



ÍNDICE

I INTRODUCCION	1
1. LA ENFERMEDAD TRAUMATICA	2
1.1. Importancia del problema	2
1.2. Papel del TCE en la enfermedad traumática	2
1.3. Clasificaciones del TCE	5
2. FISIOPATOLOGIA DEL TCE	8
2.1. Clasificación de las lesiones traumáticas	8
2.2. Mecanismo lesional primario	9
2.3. Mecanismo lesional secundario	9
2.4. Mecanismo lesional terciario	10
3. COMPLICACIONES EN EL TCEG	11
3.1. Introducción	11
3.2. Complicaciones neurológicas	12
3.3. Complicaciones sistémicas o extracraneales	14
4. RESPUESTA NEUROENDOCRINA AL TRAUMA	18
4.1. Características básicas anátomo-fisiológicas del eje hipotálamo-hipofisario	18
4.2. Descripción de las hormonas componentes del eje hipotálamo-hipofisario	23
4.3. Ejes hipotálamo-hipofisarios	26
4.4. El eje hipotálamo-hipofisario en la agresión traumática	32
5. RESPUESTA NEUROENDOCRINA AL TCE	40
6. RESPUESTA DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISARIO AL TCE	41
II HIPOTESIS DE TRABAJO Y JUSTIFICACION DE LA TESIS	45

III OBJETIVOS	48
1. Primario	49
2. Secundarios.....	49
IV MATERIAL Y METODO	50
1 Diseño	51
2 Muestra o sujetos estudio.....	51
2.1 Criterios de inclusión aplicados a los TCE graves	51
2.2 Criterios de exclusión aplicados a los TCE graves	51
2.3 Criterios de inclusión aplicados a los traumatismos graves sin TCE ..	52
3 Manejo de los pacientes con TCE graves	52
4 Variables clínicas	53
4.1 Variables prehospitalarias	53
4.2 Variables hospitalarias.....	53
4.2.1 Variables genéricas	53
4.2.2 Escalas de gravedad	54
4.2.3 Datos de neuromonitorización.....	54
4.2.4 Factores sistémicos favorecedores de lesión cerebral secundaria	55
5 Variables radiológicas según la TAC craneal.....	56
6 Uso de fármacos vasoactivos.....	56
7 Evaluación hormonal.....	56
8 Definiciones de las disfunciones neuroendocrinas.....	59
9 Análisis de datos	60

V RESULTADOS	62
1. Pacientes	63
2. Evaluación hormonal	68
3. Valoración de la función hipofisaria	73
VI DISCUSION	78
VII CONCLUSIONES	97
VIII RESUMEN	100
IX ABREVIATURAS	104
X BIBLIOGRAFIA	108

I INTRODUCCIÓN

1. LA ENFERMEDAD TRAUMÁTICA

1.1. Importancia del problema

Los traumatismos representan un grave problema de salud pública en los países industrializados. Constituyen la primera causa de muerte en el mundo occidental entre las personas menores de 45 años y la tercera en el total de la población, solo superada por las enfermedades coronarias y el cáncer. Igualmente conllevan una elevada tasa de morbilidad e incapacidad, con elevado coste social, sanitario y por supuesto, económico¹.

La mortalidad de la enfermedad traumática sigue una distribución trimodal con una mortalidad inmediata del 50%, en relación con lesiones de grandes vasos y lesiones cerebrales. Un segundo pico de mortalidad mortalidad precoz (25%), que se presenta durante las primeras 72 horas de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y está originada, en el contexto del traumatismo craneoencefálico (TCE), por lesiones directas encefálicas y la hipertensión endocraneal (HEC) incontrolable. Por último tendremos la mortalidad tardía que ocurre a partir del 3º día de evolución, relacionado de forma directa con procesos infecciosos y sepsis que derivan hacia cuadros de disfunción multiorgánica².

1.2. Papel del TCE en la enfermedad traumática

Dentro de los traumatismos, los TCE son la mayor causa de incapacidad y mortalidad en el segmento más joven de la población. Hasta en un 70% de los traumatismos, el TCE es la causa de muerte del paciente. Igualmente el grado de

recuperación funcional va a estar determinado fundamentalmente por el grado de lesión neurológica que presenten³.

Estudios epidemiológicos internacionales describen una incidencia entre 150-315 casos de TCE por cada 100.000 habitantes^{4,5}. Esta alta variabilidad se explica por diferentes motivos como son los diseños de los estudios, las diferentes definiciones de TCE utilizadas y las diferencias demográficas de las poblaciones estudiadas. En España la incidencia estimada de TCE se sitúa en torno a los 200 casos por cada 100.000 habitantes. La incidencia según la edad y sexo es variable según el país pero sigue siendo mayor entre los varones, con una relación varón/mujer de 3/1 y sobre todo entre los adolescentes y varones jóvenes, de 15 a 29 años. Los accidentes de tráfico son las causas más importantes de los TCE seguidos por las precipitaciones, los accidentes laborales y las lesiones deportivas, siendo los atropellos y las caídas más frecuentes en las edades extremas de la vida (menores de 10 años y mayores de 65 años), los accidentes de motocicletas en la adolescencia y los accidentes automovilísticos y laborales en los adultos. La mortalidad global del TCE tanto en el área prehospitalaria como intrahospitalaria se sitúa entre el 20% y el 30%, teniendo dos picos entre los sujetos menores de 10 años y los mayores de 65 años⁶⁻⁸. Así mismo el daño cerebral de origen traumático presenta devastadoras consecuencias en el ámbito personal, familiar, sanitario y social. El progreso en la atención inmediata quirúrgica e intensiva ha conseguido salvar de la muerte a un gran número de personas, pero está generando un incremento en la gravedad de las secuelas. Tras el traumatismo craneoencefálico grave (TCEG), se origina en el sistema nervioso central (SNC) cambios estructurales, fisiológicos y funcionales que pueden comprometer varias funciones cerebrales y sus consecuencias

potenciales estarán relacionadas con los propios mecanismos del TCE. Factores como la naturaleza, extensión, lugar del daño cerebral, tipo de traumatismo -abierto o cerrado-, dominancia hemisférica, son entre otros, factores que se relacionan con los diferentes efectos del daño cerebral.⁹

Entre los supervivientes del TCEG, un considerable número de ellos quedan con importantes secuelas que impiden el retorno a las actividades anteriores o imposibilitan un adecuado rendimiento académico, profesional y social y la calidad de vida es altamente dependiente del grado de afectación neuropsicológica. Las secuelas intelectuales de los TCE incapacitan la reintegración social y ocupacional en mayor grado que las de tipo físico, ya que después de de un TCE moderado o grave, todos los pacientes presentan alteraciones cognitivas, de memoria, de coordinación motora fina y de lenguaje. Las cinco quejas más frecuentes son: problemas de memoria, irritabilidad, lentitud, falta de concentración y fatiga¹⁰. A los seis años, el 70% de una serie de 100 pacientes con TCEG presentaban trastornos neuropsicológicos; entre ellos, el más frecuente era el trastorno de la memoria, que apareció en un 56,5%, seguido del enlentecimiento en el procesamiento de la información¹¹.

Todo esto supone un coste humano, difícil de estimar y un coste económico. El gasto medio de un paciente con TCE a lo largo de la vida oscila entre 0.6 y 1.9 millones de dólares por persona, siendo la estimación anual del coste global de los cuidados durante la fase aguda y del periodo de rehabilitación, en EEUU, entre 10 y 48 billones de dólares¹²

1.3. Clasificaciones del TCE

Aunque no existe un consenso en cuanto a la definición de TCE, éste puede ser definido como alteración no degenerativa ni congénita del cerebro, causada por una fuerza mecánica externa que origina disfunción neurológica, temporal o permanente, alterando las funciones físicas, cognitivas y/o psicosociales¹². Existe una amplia aceptación de la definición de gravedad de los TCE, siendo utilizada la Escala de Coma de Glasgow (GCS), descrita en 1974 por Jennet y Teasdale (Tabla 1)¹³. Desde el punto de vista estrictamente neurológico se valora inicialmente el nivel de conciencia y su evolución mediante las respuestas motora, ocular y verbal del paciente con TCE, siendo el valor máximo de 15 puntos que corresponde a un nivel de conciencia normal y el valor mínimo 3 puntos que corresponde a una situación de coma arreactivo.

Tabla 1. Escala de Coma de Glasgow

<i>Apertura de ojos (O)</i>	
Espontánea	4
A la voz	3
Al dolor	2
Nula	1
<i>Respuesta motora (M)</i>	
Obedece ordenes	6
Localiza	5
Retira	4
Flexión anormal	3
Extensión	2
Nula	1
<i>Respuesta verbal (V)</i>	
Orientado	5
Confusa	4
Inadecuada	3
Sonidos incomprensibles	2
Nula	1

Puntuación de coma (O+M+V)= 3 a 15

Dependiendo de la suma de las tres subescalas podremos clasificar los TCE en tres grandes apartados: TCE leve, TCE moderado y TCEG. Siendo el TCE leve aquel con GCS 14-15 puntos, TCE moderado con GCS 9-13 puntos y TCEG con GCS menor o igual a 8 puntos. Para considerar un TCEG además del GCS se deben: (1) descartar y corregir situaciones que puedan disminuir el nivel de conciencia como ingesta de alcohol y drogas, situaciones de shock e hipoxemia grave y (2) que el paciente permanezca en la misma situación neurológica durante más de 6 horas desde el traumatismo a pesar de la corrección y control de los factores previos. Según esta clasificación aproximadamente un 10% de los TCE hospitalizados, presentan un TCEG, otro 10% sería TCE moderado y el 80% restante podemos encuadrarlos dentro de los TCE leves^{7,14}.

Esta clasificación de los TCE nos permite decidir el nivel asistencial que se debería utilizar en estos pacientes. Los TCEG y moderados deben ser tratados desde el primer momento en centros hospitalarios que dispongan de neurocirugía de forma permanente y los TCE leves pueden ser tratados en hospitales generales que dispongan de tomografía axial computarizada (TAC), si bien estos pacientes con TCE leves o potencialmente graves, como son denominados por algunos autores, deberían ser tratados como TCEG en caso de TAC inicial o seriados patológico, presencia de fracturas o hundimiento craneal, heridas abiertas o patología extracraneal grave que dificulte la vigilancia y seguimiento clínico neurológico del paciente⁷.

Clasificación Trauma Coma Data Bank (TCDB):

Los objetivos fundamentales de esta clasificación se centraron en la identificación mediante la realización de TAC craneal de pacientes de "alto riesgo", Pacientes con riesgo de desarrollar HEC durante el curso evolutivo y lesiones de elevada mortalidad y casos aparentemente de bajo riesgo que presentaban sin embargo parámetros radiólogos de mal pronóstico. De este modo, en función del estado de las cisternas mesencefálicas, el grado de desviación de la línea media y la presencia o ausencia de lesiones mayores de 25 ml, la TCDB distingue entre cuatro tipos de lesiones difusas y dos tipos de lesiones focales¹⁵ (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación TCDB

Categoría	Definición
Lesión difusa I	- Sin alteraciones visibles en TAC
Lesión difusa II	- Cisternas visibles - Desplazamiento línea media <5mm - Lesiones hiperdensas o mixtas <25ml
Lesión difusa III	- Cisternas comprimidas o ausentes - Lesiones hiperdensas o mixtas <25ml
Lesión difusa IV	- Desplazamiento línea media >5mm - Lesiones hiperdensas o mixtas <25ml
Lesión evacuada	- Cualquier lesión evacuada quirúrgicamente
Lesión no evacuada	- Lesiones hiperdensas o mixtas >25ml, no evacuadas quirúrgicamente

Marshall y colaboradores después de aplicar esta clasificación en 746 pacientes con un TCEG, demostraron que existía una excelente correlación entre el tipo de lesión y el resultado final del paciente, evaluado a partir de la escala de

resultados de Glasgow¹⁶. El porcentaje de HEC y de malos resultados, es decir muerte y secuelas invalidantes, es más elevado a medida que aumenta el grado de lesión difusa, y también es más elevado en las masas no evacuadas frente a las evacuadas.

En el contexto de los TCE, la principal ventaja de esta clasificación es que es de fácil aplicación y simplifica la valoración radiológica del enfermo. No obstante, debe tenerse en cuenta que las lesiones neurotraumáticas son procesos dinámicos y que en las TAC de control podemos detectar nuevas lesiones, o modificaciones de los parámetros radiológicos, que nos obliguen a cambiar la codificación del tipo de lesión.

2. FISIOPATOLOGÍA DEL TCE

2.1. Clasificación de las lesiones traumáticas

El impacto mecánico origina una degeneración neuronal mediante tres mecanismos básicos, complejos e interrelacionados entre sí. El tratamiento adecuado de un TCEG requiere una correcta comprensión de la fisiopatología de los diferentes tipos de lesiones que aparecen en estos pacientes. Sin duda el avance más significativo en el conocimiento fisiopatológico del TCEG ha sido el constatar que aunque una proporción variable de las lesiones se producen en el momento mismo del impacto (lesiones primarias), muchas de las mismas se desarrollan con posterioridad al accidente (lesiones secundarias), dejando por lo tanto un período variable de tiempo para la potencial intervención terapéutica. Esta secuencialidad temporal de las lesiones, se aplica no sólo a los TCEG sino también a los TCE moderados y leves.

Las lesiones secundarias son las que determinan, entre otras causas, la mortalidad del grupo de pacientes a los que se ha denominado en la literatura "pacientes que hablaron y murieron" ("*talked and died*")¹⁷.

2.2. Mecanismo lesional primario.

Es el responsable de la llamada lesión primaria. Se producen de forma inmediata al traumatismo y sobre ellas el clínico no tiene ningún tipo de control^{18,19}. Dentro de esta categoría se incluyen las fracturas craneales, las contusiones, las laceraciones cerebrales, los hematomas intracerebrales y la lesión axonal difusa (LAD)²⁰.

2.3. Mecanismo lesional secundario.

Es el responsable de aquellas lesiones cerebrales producidas por alteraciones sistémicas o intracraneales, dependientes o no del impacto primario. Estas lesiones secundarias se manifiestan después de un intervalo más o menos prolongado de tiempo después del accidente, generalmente las alteraciones sistémicas son más precoces en su presentación y se suelen presentar en fases iniciales de la reanimación, a excepción de la hipotensión arterial que puede acontecer en cualquier momento de la evolución, mientras que las alteraciones intracraneales tienen una presentación más tardía¹⁸. Tradicionalmente, se considera que el manejo global de los TCE debe fundamentarse en la prevención y en el tratamiento precoz de estas lesiones secundarias (Tabla 3).

Tabla 3. Lesiones secundarias

Lesiones sistémicas	Lesiones y complicaciones neurológicas
- Hipotensión arterial - Hipoxemia - Hipercapnia - Hipertermia - Anemia - Hiponatremia - Hipo-hiperglucemia - Acidosis - Síndrome respuesta inflamatoria sistémica	- Hipertensión intracraneal - Vasoespasmo - Convulsiones - Edema cerebral - Hematoma cerebral tardío - Disección carotídea - Isquemia/reperfusión

2.4. Mecanismos lesionales terciarios.

Después de un TCE se producen alteraciones muy importantes del medio interno intracelular desencadenándose una serie de procesos neuroquímicos. Algunos autores han sugerido el término de lesión terciaria para distinguir estas lesiones de las primarias y las secundarias²¹. Estas lesiones están originadas por procesos neuroquímicos interrelacionados, con retroalimentación positiva que se inician en el mismo momento o en los primeros días tras el TCE. Este origina liberación masiva de neurotransmisores excitadores – glutamato y aspartato- los cuales originan:

- Estímulo potente postsináptico, potenciando la transmisión sináptica.
- Disminuye la formación de ATP. Se altera la fosforilización oxidativa.

- Aumenta o facilita la entrada de calcio al interior de la célula. Esto se considera la causa fundamental de la muerte neuronal relacionada con la lesión terciaria.²²

También se ha demostrado la liberación de citoquinas en este proceso, en particular la Interleukina 6 (IL-6), que estimula la secreción de vasopresina pudiendo estar implicada en la patogénesis de la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), tras el TCE²³

El concepto más importante por sus implicaciones terapéuticas, es que en el momento del impacto una serie de poblaciones celulares y sus sistemas de comunicación (axones y dendritas) quedan irreversiblemente dañados. Sin embargo una serie de estas células y estructuras pueden quedar alteradas sólo funcionalmente²⁴.

3. COMPLICACIONES EN EL TCEG

3.1. Introducción

Actualmente se recomienda en todas las pautas de actuación en el paciente neurocrítico que los TCEG y los intervenidos de una lesión ocupante de espacio (LOE) deben ser ingresados en UCI. Igualmente los TCE moderados o potencialmente graves, es decir aquellos con GCS de 12 a 9 puntos, presencia de LOE o desviación de línea media ventricular pueden ser ingresados en UCI dependiendo de las condiciones asistenciales y logísticas del centro.

Tras las primeras horas de evolución, las dos situaciones clínicas determinantes de la evolución inmediata y tardía de estos pacientes son la HEC y la presencia de síndrome de disfunción multiorgánico (SDMO)

como manifestación final de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y de diversas complicaciones infecciosas de estos pacientes.

3.2. Complicaciones neurológicas

La HEC es la lesión secundaria más grave y frecuente en el TCEG, dando lugar a cuñas de presión que provocan herniaciones de diferentes estructuras cerebrales y produciendo isquemia cerebral global por caída de la presión de perfusión cerebral (PPC)²⁵.

Fundamentalmente en el TCEG la HEC se produce por uno o varios de los siguientes mecanismos: masa ocupante de espacio (hematomas, contusiones), aumento del volumen sanguíneo (hiperemia) y aumento del espacio intravascular o extravascular (edema).

Está bien establecido que una puntuación igual o inferior a 8 en la GCS, en los TCEG, constituye un riesgo de HEC. Los actuales protocolos terapéuticos ya no cuestionan la importancia de la monitorización continua de la presión intracraneal (PIC) y, además aconsejan en muchos casos, incluir y utilizar la información obtenida a partir de la saturación de oxígeno de la hemoglobina en el bulbo de la yugular (SjO₂) -aportando una información complementaria sobre la oxigenación cerebral global- o por la presión tisular de oxígeno (PtiO₂), que colocado el sensor en la zona afectada (zona de penumbra), nos detecta isquemia regional²⁶.

De una forma ideal, los objetivos ante una HEC son:

- Mantener una PIC por debajo de los 20 mm Hg
- Conseguir cifras de tensión arterial media (TAM) > 90 mm Hg, que permitan PPC \geq 70 mm Hg
- Mantener valores de SaO₂>95% en la circulación periférica asociados, a ser posible, con normocapnia
- Mantener valores de SjO₂ dentro del rango de la normalidad (entre 55-70%)²⁷ o Pti O₂ > 15 mm Hg²⁶.

Otra medida terapéutica dentro del tratamiento específico de la HEC persistente es la evacuación de líquido cefalorraquídeo (LCR), en aquellos casos en los que la monitorización de la PIC se realice a partir de un catéter intraventricular. La hiperventilación y la administración de soluciones hiperosmolares constituyen los siguientes estadios terapéuticos. Cuando todas estas medidas son insuficientes, el coma barbitúrico ha demostrado su efectividad en el tratamiento de la HEC²⁸. Algunos autores también han apuntado la utilidad en determinados casos, de técnicas descompresivas²⁹. En un estudio aparecido en el año 2003, se describe los dos primeros casos de tratamiento de HEC refractaria al tratamiento médico con laparotomía descompresiva. En este estudio se concluye que esta técnica puede tener un papel como intervención coadyuvante en el manejo de la HEC³⁰.

Otras complicaciones intracraneales postraumáticas son: hemorragias intracraneales, hemorragias intraventriculares, hematomas subdural y epidural, pérdida de LCR, meningitis, ventriculitis postquirúrgica, abscesos e infección de herida³¹.

3.3. Complicaciones sistémicas o extracraneales

Los TCEG se asocian con importantes alteraciones sistémicas que modifican la respuesta del organismo ante la agresión traumática. Esta respuesta incluye cambios en la función cardiovascular, pudiendo aparecer hasta en un 30% de los pacientes que han sufrido un TCE, siendo las alteraciones más frecuentes la hipertensión arterial³² y del ritmo cardiaco. Igualmente se producen alteraciones en la función respiratoria, gastrointestinales, las cuales pueden aparecer hasta en un 50 %, siendo lo más usual la aparición de disfunción hepática, incontinencia intestinal, disfagias y gastroparesia³³, renales, metabólicas, junto con coagulopatías, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar¹², problemas músculoesqueléticos por disminución de la masa ósea³² y cambios en la inmunocompetencia de estos pacientes. Por tanto, los TCEG constituyen un grupo de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones sistémicas o extracraneales que dan lugar en un alto porcentaje de casos a SDMO.

Se han descrito dos formas de presentación del SDMO en el trauma, una precoz que aparece desde las pocas horas hasta los 2-3 días de evolución de la lesión traumática y está directamente en relación con la lesión primaria del órgano y otra forma de SDMO tardía, que aparece como consecuencia de la respuesta a la agresión traumática del huésped y que suele estar desencadenada por cuadros sépticos o bien por SRIS³⁴.

En un reciente estudio sobre 457 pacientes traumáticos, observaron una incidencia de SDMO del 15%. El SDMO fue precoz en el 39% de los pacientes que lo desarrollaron y en el resto fue de aparición tardía. La

incidencia del SDMO en el trauma oscila según los estudios entre el 8% y el 23%³⁵.

Piek et al³¹, en un estudio sobre 734 pacientes pertenecientes a la TCDB valoran 13 complicaciones extracraneales en los 14 primeros días de ingreso, demuestra que las complicaciones más frecuentes son las infecciones pulmonares (41%), shock (29%), coagulopatías (19%) y septicemias (10%). La hipotensión arterial y las coagulopatías se presentan precozmente mientras que las complicaciones de origen infeccioso suelen ser más tardías en su forma de presentación. Según Piek tanto las infecciones pulmonares, como el shock, coagulopatías y septicemias son predictores independientes de mala evolución clínica.

Sánchez Olmedo et al³⁶ estudiaron en 404 pacientes con TCEG, la correlación entre los distintos tipos de lesiones sistémicas que originan daño cerebral secundario y muerte. Encontraron que las lesiones sistémicas originarias de lesiones cerebrales secundarias que más se relacionan con la muerte de estos pacientes fueron la hipoxemia, hipotensión, shock, anemia e hiperglucemia en las primeras 24 horas tras la admisión en UCI. Realizado el estudio multivariante de los factores predictores de muerte cerebral encontraron que el shock fue la lesión sistémica, que más se relaciona con la muerte de los pacientes que sufren TCEG.

Del mismo modo, Pilitsis et al³⁷, al revisar las complicaciones pulmonares, infecciosas, gastrointestinales y psiquiátricas en los TCEG sugiere que para el tratamiento adecuado de los TCEG se deben reconocer y tratar estas complicaciones sistémicas para mejorar la evolución y cuidados de estos pacientes.

Por el contrario Sarrafzadeh et al³⁸, en un estudio donde analiza la presencia de lesiones secundarias en el TCEG y la influencia de las complicaciones sistémicas en su evolución clínica, concluye que la evolución de estos pacientes depende fundamentalmente de la gravedad de la lesión primaria.

Murray et al³⁹, en un estudio multicéntrico europeo refiere como complicaciones extracraneales precoces más frecuentes la hipoxia (27%) y la hipotensión arterial (22%). Dentro de las complicaciones sistémicas tardías las respiratorias se presentan en un 24%, las cardiovasculares en un 12%, las infecciosas en un 13% y las metabólicas en un 5%.

En un estudio prospectivo para valorar la incidencia de complicaciones extracraneales en el TCEG llevado a cabo en la UCI del Hospital de Rehabilitación y Traumatología del Hospital Virgen del Rocío, se incluyeron 322 pacientes, presentando como complicaciones más frecuentes SRIS (56,5%), insuficiencia respiratoria aguda (32,3%), shock (31,9%) y neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) en un 26,4%. De las complicaciones neurológicas, hematológicas, digestivas y renales solo la presencia de íleo en el 25% de los pacientes y nefropatía pierde sal en un 10,2% presentaron una incidencia superior al 10%. La presencia de SDMO fue del 16,5%⁴⁰.

Otras dos complicaciones extracraneales que acontecen tras un TCEG, y que influyen en la morbilidad de estos pacientes son las secuelas neuropsicológicas y la disfunción neuroendocrina.

Junqué¹⁰ refiere que la calidad de vida de los pacientes que sobreviven al TCE es altamente dependiente del grado de afectación neuropsicológicas y que dichas secuelas incapacitan la reintegración social y ocupacional en

mayor grado que las de tipo físico. Dichas alteraciones no suelen aparecer inmediatamente tras el TCE, sino muchos años después, en el periodo de la vida en el que las demandas ambientales hacen emerger la función deficiente, que como se ha mencionado anteriormente son los problemas de memoria, irritabilidad, lentitud en el procesamiento de la información, falta de concentración y fatiga.

Muñoz-Céspedes et al⁹ en un artículo de revisión determina que las alteraciones neuropsicológicas postraumáticas constituyen uno de los principales factores que determinan el futuro de las personas con TCE y condicionan de forma muy notable tanto el grado de independencia funcional alcanzado, el establecimiento de unas relaciones familiares y sociales satisfactorias, como la capacidad para retornar y mantener un trabajo. Los trastornos neuropsiquiátricos más habituales son la depresión mayor, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno afectivo bipolar y el trastorno orgánico de la personalidad.

Son varios los estudios que describen trastornos neuroendocrinos como secuela de los TCE. Paul et al⁴¹ en un trabajo de revisión y con datos originales, determina que los cambios en los niveles circulantes de hormonas no son específicos de ningún tipo de traumatismo, aunque tiende a reflejar la severidad del mismo. En el TCE, cambios estructurales y/o funcionales de la hipófisis suelen estar presente y determinan ciertos grados de insuficiencia hipofisaria con mayor o menor grado de participación del hipotálamo.

Steven et al⁴² estudió las alteraciones neuroendocrinas en pacientes que se encontraban en rehabilitación tras un TCEG. En este estudio

encontró una alta prevalencia de disfunción neuroendocrina. En los 70 pacientes estudiados los déficit mas frecuentes encontrados son los de hormona del crecimiento (GH) (15%), niveles diurnos de cortisol (46%), hormona tiroestimulante (TSH) (10%), T₄ L (8.6%), de TSH y T₄L (2.9%) y menor proporción, déficit de prolactina (PRL) y testosterona. El hipopituitarismo fue identificado en una proporción sustancial de pacientes con TCE y el déficit de GH puede agravar las complicaciones médicas y/o psicológicas e interferir con la rehabilitación.

4 RESPUESTA NEUROENDOCRINA AL TRAUMA

4.1. Características básicas anátomo-fisiológicas del eje hipotálamo-hipofisario.

Con excepción de las hormonas pancreáticas, gastrointestinales y las reguladoras del calcio, la hipófisis ejerce un control sobre todas las glándulas endocrinas, estando ésta regulada por el hipotálamo a través de neurohormonas específicas.

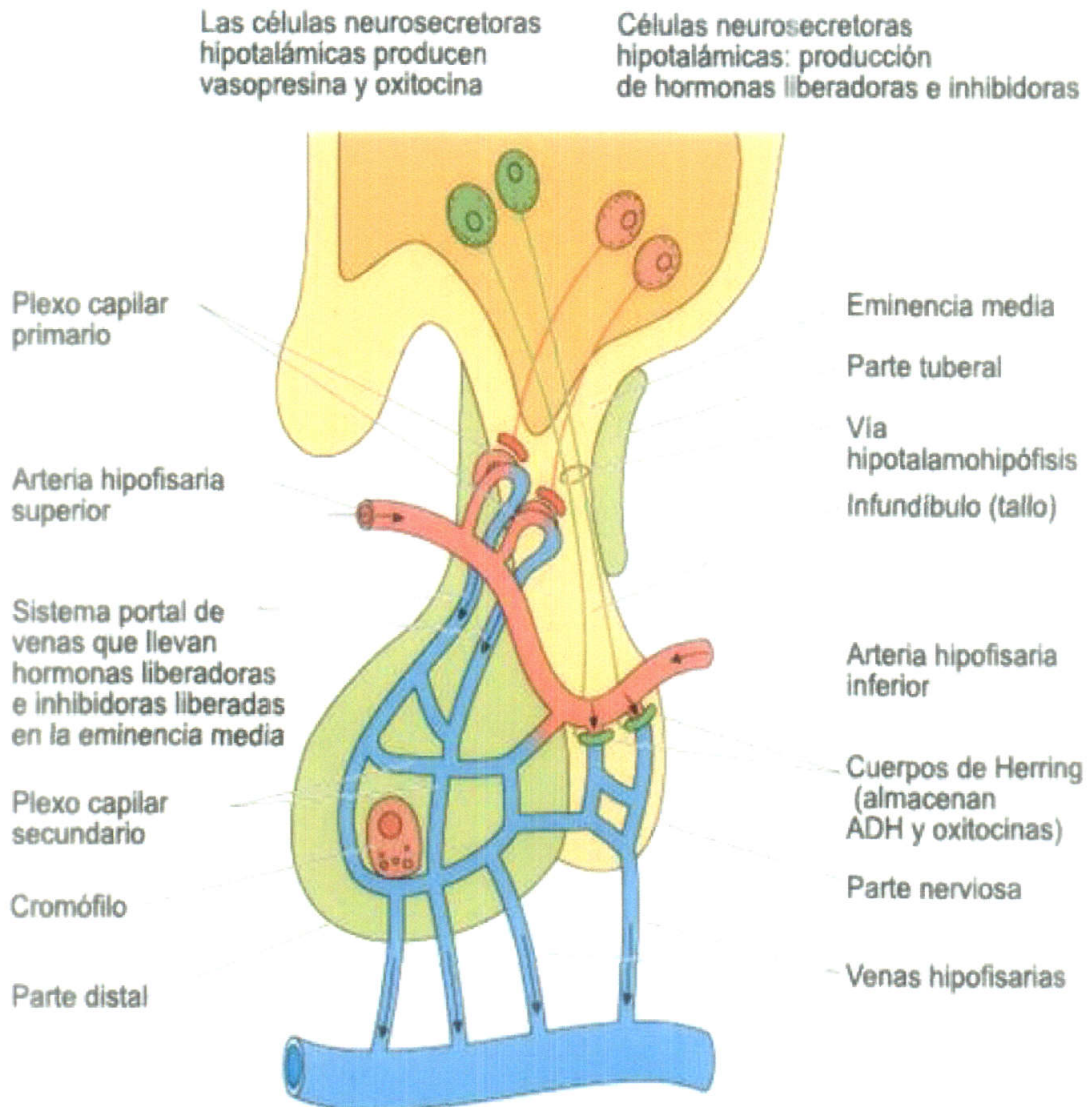
Anatómicamente diferenciamos tres partes: hipotálamo, tallo hipofisario e hipófisis que a su vez se diferencia en hipófisis anterior o adenohipófisis e hipófisis posterior o neurohipófisis.

Con respecto a la vascularización del eje hipotálmo-hipofisario las características mas importantes son las siguientes:

1. El hipotálamo está irrigado por arterias procedentes del polígono de Willis.
 - a. Hipotálamo anterior: Arteria cerebral anterior (ACA) y arterias comunicantes anteriores

-
- b Hipotálamo Medio: Arterias Comunicantes Posteriores
 - c. Arterias de la bifurcación de la Arteria Basilar y Arteria Cerebral Posterior (ACP).
2. El hipotálamo basal, infundíbulo, tallo hipofisario y la hipófisis derivan de la arteria carótida a través de las arterias hipofisarias superior e Inferior.
 3. La mayor parte del aporte arterial no procede de las arterias hipofisarias, sino de la sangre arterial que recorre los vasos porta. El 90% de la sangre que llega a la adenohipófisis derivan de los vasos porta largos, los cuales en la hipófisis drenan en los plexos secundarios. Los vasos portales son dos: Vasos porta largos y cortos. (Fig 1)⁴³

Fig 1. Esquema de la glándula hipofisaria y su sistema circulatorio



Desde el punto de vista clínico es conveniente considerar el hipotálamo y la hipófisis como una unidad funcional. El hipotálamo es el centro de la regulación neuroendocrina, autónoma y homeostásica y actúa como centro integrador, coordinando mensajes del entorno, ritmos y patrones de desarrollo endógeno y señales corporales para producir de una forma integrada respuestas autónomas tempranas y endocrinas relativamente tardías.

La unidad hipotálamo-hipofisaria regula a través de la neurohipófisis el balance hídrico y algunos componentes de la función reproductora y a través de la adenohipófisis el estado metabólico, función reproductiva, crecimiento y respuesta hormonal al estrés. El hipotálamo per se regula el balance calórico y diversas funciones adaptativas como vemos en las figuras 2⁴⁴ y 3⁴³.

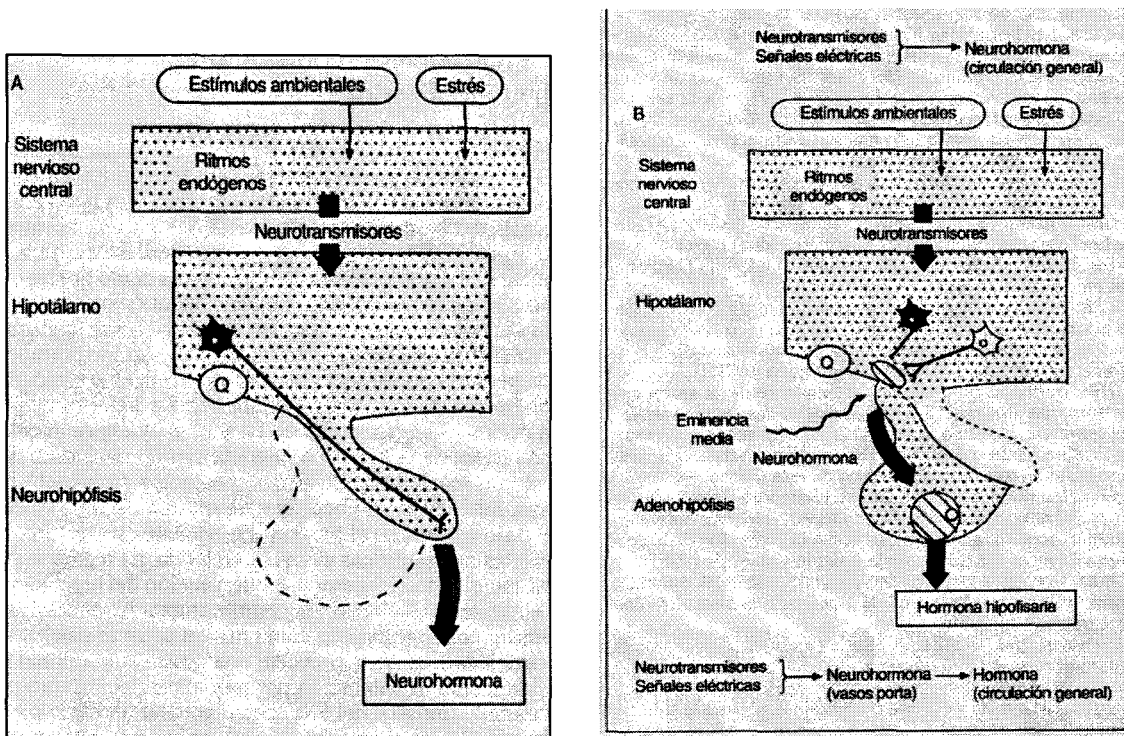


Fig 2
Esquema de la regulación general del sistema hipotálamo
Hipofisario.
A => Sistema hipotálamo-neurohipófisis
B => Sistema hipotálamo-adenohipófisis
Q: Quiasma Óptico

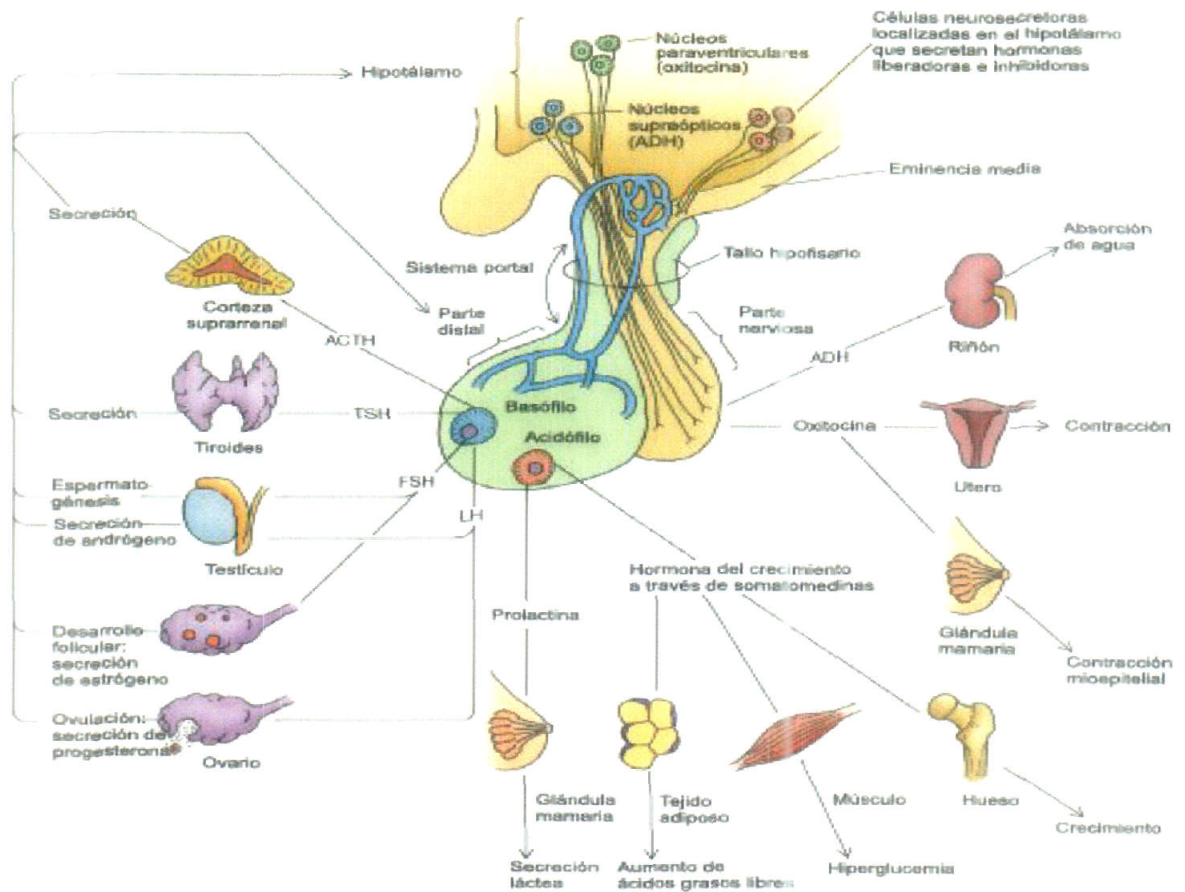


Fig 3
Esquema de la glándula hipofisaria y sus órganos diana

En el esquema general de la regulación del eje hipotálamo-hipofisario, la hipófisis, a través de un tipo celular específico, libera a la circulación periférica una hormona determinada. Esta ejerce sus acciones periféricas, bien de manera difusa sobre los tejidos no hormonales, como ocurre con la GH, bien focalmente sobre otras glándulas. De esta forma el resultado de la acción hormonal en la periferia puede ser la génesis de una acción biológica, la liberación de una nueva hormona que a su vez originará una acción biológica o ambas. La acción biológica iniciada o los niveles de las hormonas liberadas cierran el circuito mediante un mecanismo de retroalimentación (*feed back*)

negativo, inhibiendo la liberación hipofisaria de la hormona que puso en marcha el proceso.

Un circuito con estas características es capaz, en teoría, de autorregularse, sin necesidad de la intervención del hipotálamo. En este esquema las neurohormonas hipotalámicas tendrían como misión sacar al sistema de su estabilidad, es decir, provocar una descarga hormonal no debida a la falta de inhibición por retroalimentación sino por necesidad intrínseca del SNC, como generar un ritmo o modificar la tasa de secreción al cambiar la etapa vital del individuo.

Las hormonas hipotalámicas tienen, además, acción trófica sobre las células hipofisarias y sitúan el nivel de operación o de equilibrio (*set point*) del sistema a un nivel de funcionamiento mas o menos elevado y son a su vez reguladas por la hormona o por la acción biológica periférica, que generalmente envían información comparativa al hipotálamo y a los centros superiores.

4.2. Descripción de las hormonas componentes del eje hipotálamo-hipofisario

4.2.1 Hormonas hipotalámicas

4.2.1.1 Hormonas estimulantes

- 1. GHRH** Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de la hormona del crecimiento o growth releasing hormone. Estimula la secreción de la GH.

- 2. CRH** Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de adrenocorticotropina o corticotropin releasing hormone.

Estimula la liberación hipofisaria de la hormona corticotropa (ACTH).

3. TRH Hormona hipotalámica estimulante de la secreción de hormona tirotrópica o thyrotrophin releasing hormone. Estimula la liberación hipofisaria de la TSH y de PRL, si bien no es el regulador fisiológico de ésta última.

4. Gn-RH Hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas o gonadotrophin releasing hormone, también denominada LHRH. Estimula la liberación de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH).

4.2.1.2 Hormonas Inhibidoras

1. Somatostatina

También llamada Growth Hormone Releasing Inhibiting Hormone (GHRH, SS, SRIF). Su acción más relevante es inhibir la liberación de GH, pero es capaz de inhibir la secreción de una variedad de hormonas tan extensa que le ha valido el nombre alternativo de Paninhibina. Inhibe también la secreción hipofisaria de TSH, la secreción pancreática de insulina y glucagón.

2. Dopamina

Amina biógena cuya acción biógena es la de inhibir la PRL.

4.2.2 Hormonas hipofisarias

4.2.2.1 Hormonas neurohipofisarias

- 1. Oxitocina** Sus funciones básicas son la de contracción uterina y del alveolo mamario para provocar la expulsión de leche y una posible función en el orgasmo.
- 2. Vasopresina** También llamada hormona antidiurética (ADH). Tiene una acción vasopresora y participa en la regulación hídrica. Otras acciones son la participación en procesos relacionados con la memoria y es discutida su participación junto con la CRH en la liberación de ACTH.

4.2.2.2. Hormonas adenohipofisarias

- 1. GH** Hormona del creciminetu u hormona somatotropa. Actúa sobre receptores específicos y sus funciones son la de promover el crecimiento somático y modular el metabolismo.
- 2. PRL** Prolactina. Su función primordial es promover la producción de leche por las glándulas mamarias. También se ha relacionado con los procesos de osificación en las fracturas traumáticas⁴⁵. Al igual que la GH actúa sobre receptores periféricos y no sobre glándulas dianas.
- 3. ACTH** Hormona corticotropa o adrenocorticotropa. Estimula a la corteza suprarrenal para producir cortisol y otros esteroides suprarrenales.
- 4. TSH** Hormona tiroestimulante o tirotrópica. Estimula la liberación de hormona tiroidea y el tropismo de los folículos tiroideos.
- 5. LH** Hormona luteinizante o luteoestimulante. Estimula a las células de Leydig, en las gónadas masculinas, y la función del cuerpo lúteo en la mujer.

6. FSH Homona foliculoestimulante. Estimula los folículos de Graaf en las gónadas femeninas y las células de Sertoli en las masculinas.

Por último el factor de crecimiento similar a la insulina, **IGF-1**, antes llamada somatomedina C, es una hormona que participa en el eje somatotropo y que no es producida en la hipófisis sino en los tejidos periféricos y principalmente en el hígado tras la estimulación por parte de la GH y que es responsable de gran parte de la acción biológica de ésta. Circula en plasma unida a una proteína transportadora denominada **IGF-BP**.

4. 3. Ejes hipotálamo - hipofisario

4.3.1. Eje Somatotropo

El presente eje se puede considerar formado por tres eslabones: el hipotálamo, la hipófisis y los tejidos dianas periféricos,

En el hipotálamo se segregan tres tipos de hormonas que actúan sobre la secreción de la GH; dos estimulantes – GHRH y el secretagogo de la GH (GHS) – y una inhibitoria, la somatostatina.

En la hipófisis se sintetizan y se segregan la GH que a diferencia de otras hormonas hipofisarias no tienen una glándula diana sobre la que actuar, sino que lo hace sobre receptores específicos en diversos tejidos periféricos, generando una acción biológica directamente o a través de un factor de crecimiento, la IGF-1. Siendo de esta última forma cómo la GH actúa en la mayoría de los tejidos.

Es relevante el control que sobre la GH ejerce los nutrientes y los metabolitos, no existiendo ninguna otra hormona neuroendocrina con una relación tan estrecha con el estado nutricional y metabólica (Fig 4)⁴⁴

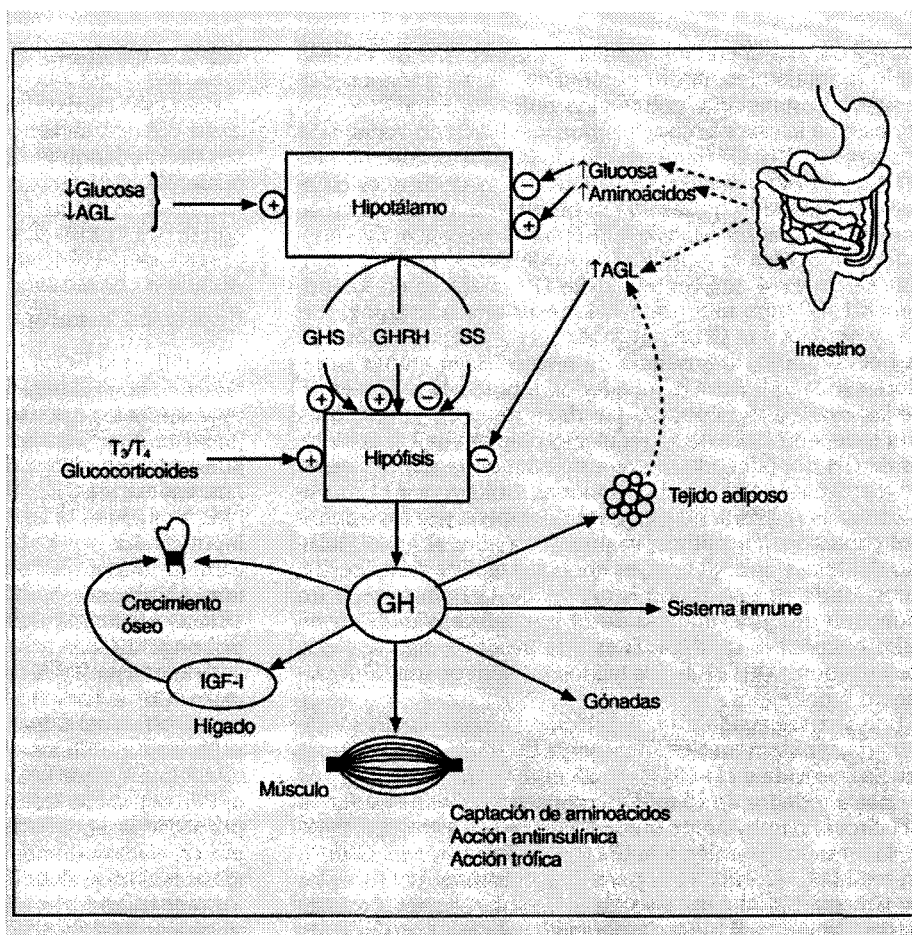


Fig 4

Regulación general de la secreción de la Hormona del crecimiento (GH)
GHRH: Hormona hipotalámica estimuladora de la secreción de GH, growth Hormone releasing hormone; SS: somatostatina; GHS: secretagogo de GH Growth hormone secretagogo; AGL: ácidos grasos libres; IGF-I: factor de Crecimiento similar a la insulina; T₃/T₄: hormonas tiroideas.

4.3.2. Eje tirotrópo

También llamado eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo. En este eje intervienen tres escalones hormonales sucesivos, como etapas previas a la acción biológica en los tejidos periféricos: el hipotálamo, la hipófisis y el tiroides.

El hipotálamo secreta la TRH, la cual a través de los vasos porta, llega a la adenohipófisis para activar la liberación de TSH, la cual no tiene acción biológica propia, sino que es liberada a la circulación general llegando al tiroides, donde estimula a los folículos tiroideos para estimular la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas – T_3 y T_4 -. Estas ejercen su acción biológica en los tejidos periféricos del organismo. (Fig 5) ⁴⁴

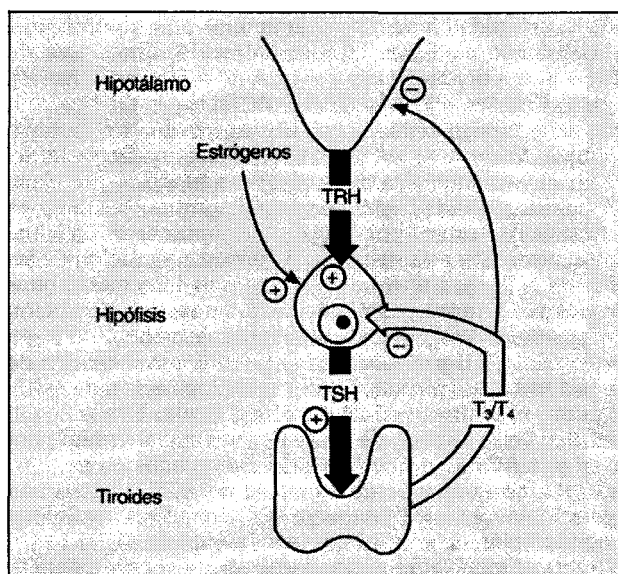


Fig 5
Esquema general de la regulación del eje tirotrópo
En líneas finas: Las acciones reguladoras de menor importancia.
TRH: Hormona hipotalámica liberadora de hormona tirotrópa
TSH: Hormona tirotrópa
 T_3/T_4 : Hormonas tiroideas

4.3.3. Eje corticotrópo

Denominado eje hipotálamo-hipofisario- adrenal.

En el hipotálamo se sintetiza y se secretan la CRH que por vía portal llega a la adenohipófisis estimulando a las células corticotropas que

sintetizan y liberan la proopiomelanocortina (POMC) que por fragmentación proteolítica origina la:

a: ACTH: Estimula la corteza suprarrenal para la producción de esteroides, principalmente el cortisol.

b: MSH: Hormona melanoestimulante

c: Beta-endorfinas

La ACTH se halla bajo el control positivo del hipotálamo a través de la CRH. La ADH podría colaborar con esta regulación positiva. A través de la descargas de CRH, el SNC establece una dinámica de secreción de ACTH y por tanto de cortisol, peculiar a lo largo del día; es el denominado ritmo circadiano de cortisol, con unos niveles mas elevados de ACTH y cortisol en las primeras horas de la mañana (06-08 horas), que en la tarde-noche (18–20 horas). Fuera de situaciones de estrés o estimulación el sistema mantiene su estado estable a través de la retroalimentación ejercida por el cortisol sobre la secreción hipofisaria de ACTH.(Fig 6)⁴⁴

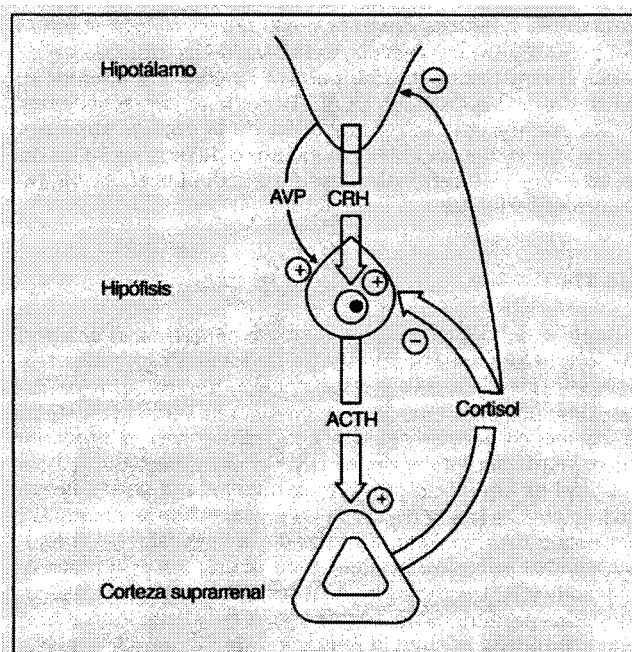


Fig 6
Regulación de la secreción de hormona corticotropa (ACTH).
AVP: Vasopresina u hormona Antidiurética (ADH)
CRH: Hormona hipotalámica liberadora de ACTH

El cortisol es imprescindible para hacer frente a los distintos estímulos estresantes a los que pueden estar sometido el organismos. Además es necesario para mantener la sensibilidad del músculo liso vascular, así como la respuesta de los barorreceptores a los agentes vasoactivos⁴⁶.

4.3.4. Eje lactotropo

Este eje, cuyo objetivo es la liberación de PRL, tiene varias peculiaridades respecto a los otros ejes:

- a: La PRL es la única hormona hipofisaria que se halla sometida a un control negativo por el hipotálamo, de tal manera que trastornos que originen lesiones o atrofas hipotalámicas originan un descenso de la secreción de todas las hormonas excepto la PRL.
- b: Es, también, la única cuyo regulador hipotalámico no es un péptido sino una amina, la dopamina, que inhibe la liberación de PRL a través de receptores específicos en las células lactotropas hipofisarias.

El hipotálamo sintetiza y segrega dopamina que por los vasos porta llegan a las células lactotropas hipofisarias inhibiendo la síntesis y secreción de PRL. La acción fisiológica de la PRL solo se considera importante en la mujer gestante o lactante, actuando sobre las glándulas mamarias, preparando la lactancia y estimulando la síntesis de proteínas específicas de la leche.

La PRL realiza una acción estimulante sobre el hipotálamo, favoreciendo la liberación de dopamina. (Fig 7)⁴⁴

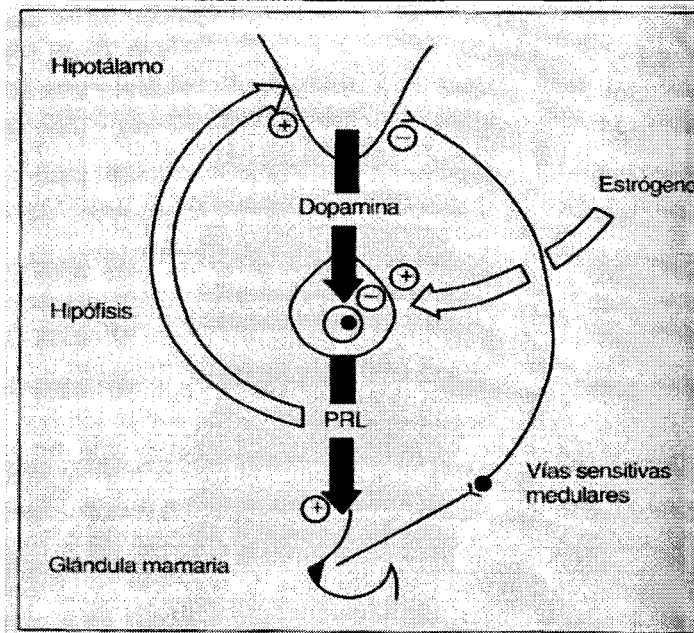


Fig 7
Esquema general de la regulación de la secreción de prolactina (PRL)

4.3.5. Eje gonadotropo

Este eje hipotálamo-hipofisario-gonadal consta de tres niveles: hipotálamo, la hipófisis y las gónadas, donde se activan un gran número de procesos e incluso la secreción de un vasto número de hormonas peptídicas y esteroides. El hecho de que la mujer y el varón tengan una regulación diferente aumenta la complejidad de este eje.

El ciclo se inicia en el hipotálamo con la liberación de Gn-RH que por vía vasos porta llega a la adenohipófisis, activando a las células gonadotropas y originando la liberación de dos hormonas; la LH y la FSH, las cuales son las que van a actuar sobre las gónadas.

Hoy en día se admite que la Gn-RH es la única reguladora hipotalámica y que la diferencia de secreción entre la FSH y LH se debe a los efectos inhibidores de determinadas hormonas gonadales.

4.4 El eje hipotálamo-hipofisario en la agresión traumática

Chiolero et al⁴⁷ en 1994 estudiaron la fisiopatología de la respuesta neuroendocrina (RNE) en los traumatismos craneales y no craneales, valorando las alteraciones que originan sobre el eje hipotálamo-hipofisario. En éste se recoge que la habilidad del organismo vivo a adaptarse a los continuos cambios internos y externos es una característica fundamental y necesaria para la supervivencia. Complejos mecanismos celulares, sistémicos y de comportamiento han permitido la adaptación del organismo a los distintos tipos de estrés, manteniendo a éste en un estado de equilibrio dinámico⁴⁸. Estas respuestas adaptativas implican grandes cambios fisiológicos. La RNE es un componente esencial en esta respuesta. Pacientes en los que no se pueden desarrollar esta respuesta (simpatectomizados, adrenalectomizado o con función adrenal alterada) las consecuencias ante situaciones de estrés, aunque sean menores, puede ser fatales. No obstante una RNE exagerada puede inducir cambios sistémicos inapropiados capaz de causar daño al paciente.

La RNE se organiza en dos partes:

1. **Respuesta generalizada**: Suele ser independiente del tipo de agresión y se producen cuando la magnitud del estrés supera un determinado nivel umbral. Se han descrito tras traumas severos, quemados, cirugía mayor, infecciones severas y varios tipos de shock.
2. **Respuesta específica**: Este patrón es más específico y es dependiente del tipo de estrés.

Las **vías aferentes** que conducen la información a los núcleos cerebrales y responsables de la RNE son de dos tipos: humoral y nerviosa⁴⁹ (fig 8)

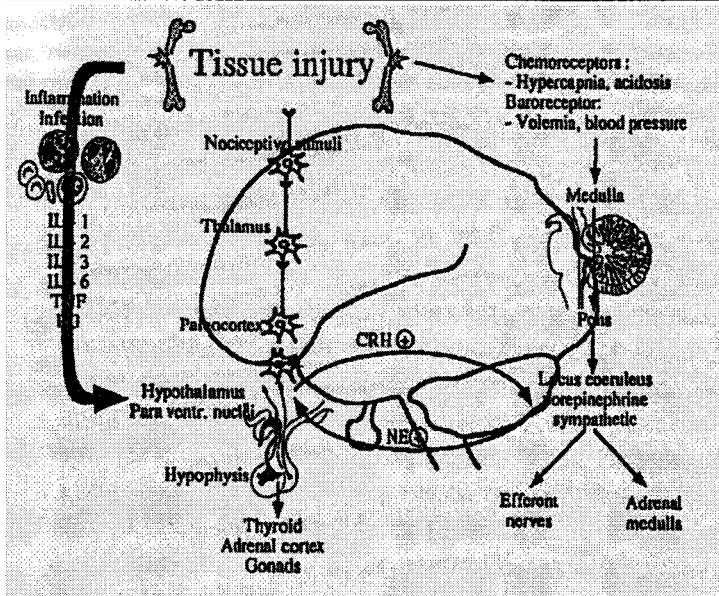


Fig 8
*Organización de las vías
humorales y neuronales en la
respuesta neuroendocrina a la
lesión tisular.*

+, estímulo positivo

-, estímulo inhibitorio

IL, interleukinas

*TNF, Factor de Necrosis
Tumoral.*

PG, Prostaglandinas

*CRH, Hormona liberadora
de corticotropina*

NE, Norepinefrina

1. Vía humoral: Esta vía transporta numerosas citoquinas liberadas por los leucocitos así como otros mediadores químicos generados durante el proceso inflamatorio.
2. Vía neural o nerviosa: Conduce la información de las terminaciones nerviosas, así como de varios receptores nerviosos especializados.
Muchos factores pueden iniciar la RNE. Estas son:
 - A. La lesión tisular estimula receptores nociceptivos, reaccionando a la deformación mecánica, cambios térmicos y químicos. Posteriormente son inducidos por componentes químicos liberados por el tejido dañado, como son el potasio, la histamina, la serotonina, etc.
 - B. La lesión tisular también provoca una respuesta endocrina a través de la liberación de distintos mediadores por los leucocitos y tejido dañado.
 - C. La hipercapnia, la acidosis, la alteración de la volemia y las modificaciones en la presión sanguínea, estimulan quimiorreceptores que provocan una activación del sistema simpático-adrenal.
 - D. Estos estímulos nerviosos ascienden a través de la médula espinal a los centros integradores en la sustancia reticular y área límbica⁴⁴.

E. El dolor y los estímulos emocionales y psicológicos influyen en esta respuesta mediante la activación del sistema límbico y otras áreas corticales⁵¹.

Las vías eferentes de la RNE son el eje hipotálamo-hipofisaria-adrenal y el sistema simpático-adrenal. Ambas son simultáneamente activadas e inducen feedback positivo recíproco; la CRH acentúa la respuesta simpático-adrenal, mientras que la activación simpática estimula la liberación de CRH.

La CRH es la hormona hipotalámica clave en el inicio de la RNE y probablemente juega un papel clave en la inducción de la respuesta endocrina, autónoma y conductual de forma simultánea⁵¹.

El núcleo simpático central que se activa por los agentes estresantes está localizado en 4 niveles^{49.52}.

1. Médula espinal
2. Protuberancia
3. Bulbo raquídeo
4. Hipotálamo

La activación simpático-adrenal generalizada produce extensas respuestas circulatorias y metabólicas, mientras que los patrones más específicos de respuesta simpática son producidos como respuesta en situaciones no amenazantes y origina una adaptación fisiológica adecuada como la redistribución del flujo sanguíneo a órganos o la limitación de alteraciones metabólicas⁵³.

Hay muchas similitudes entre las células nerviosas y las de las glándulas endocrinas. Ambos tipos de células liberan mensajes químicos que son a menudo idénticos e inducen efectos en las células dianas, y pueden liberar hormonas al torrente circulatorio. Existen múltiples interacciones entre el cerebro y el sistema

endocrino^{54.55}. El hipotálamo y la hipófisis constituye una parte especializada del cerebro, a menudo llamado cerebro endocrino, y una verdadera unidad funcional con características endocrinas y neurales combinadas.

El cerebro endocrino juega un papel principal en la regulación de las glándulas endocrinas mientras que muchas hormonas ejercen numerosos efectos directos e indirectos en la función cerebral⁴⁷.

1. Los efectos directos están originados por:

- a. Las hormonas periféricas que tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) producen acción neuronal directa.
- b. Aquellas que no cruzan la BHE, tienen la capacidad de estimular a los órganos circunventriculares, principalmente localizados alrededor del tercer y cuarto ventrículo que poseen capilares fenestrados permeables para muchos péptidos y moléculas de peso molecular medio.

2. Los efectos indirectos están relacionados con los cambios metabólicos producidos por las hormonas periféricas en la función cerebral, tales como la hipoglucemia, hipocalcemias, etc.

Varias vías neuronales están involucradas en la regulación del sistema endocrino:

- a. Las aferencias neuronales de los núcleos hipotalámicos
- b. El lóbulo intermedio hipofisario
- c. Las aferencias autónomas de las glándulas periféricas que no están bajo el control directo del eje hipotálamo-hipofisario, como son el páncreas endocrino, riñón y las paratiroides^{54. 55}.

Cualquier forma de trauma, incluyendo al TCE, puede inducir una RNE. Esta respuesta involucra principalmente al sistema simpaticoadrenal, eje

hipotálamo-hipofisario y sus órganos diana, al páncreas endocrino y renal^{56. 57}. La respuesta endocrina tiene usualmente un patrón bifásico⁵⁸.

1. Fase ebb: Se produce en las primeras 24 – 48 horas tras la agresión. En esta se produce un marcado, aunque variable, incremento de la actividad simpaticoadrenal que está relacionada con las alteraciones sistémicas y con la circulación tisular. La actividad simpaticoadrenal se correlaciona con la activación del eje hipotálamo-hipofisio-adrenal y el sistema renina angiotensina aldosterona (RAA).
2. La segunda fase comienza cuando se ha conseguido restaurar la homeostasis circulatoria y metabólica, produciéndose un progresivo descenso en las respuestas adrenal y del eje hipotálamo-hipofisario, mientras que otras alteraciones endocrinas se desarrollan, implicando principalmente a las hormonas contrarreguladoras, tiroideas y gonadales.

Existen pocos estudios sobre la respuesta orgánica al trauma, siendo muy heterogéneos en su metodología.

Los estudios que evalúan la respuesta neuroendocrina a una agresión traumática los podemos dividir en dos grandes grupos: los experimentales y los realizados en humanos.

DeMaría et al⁵⁹ estudiaron la respuesta hormonal en perros sometidos a dos episodios de hemorragias, separadas la primera de la segunda por un intervalo de 5 horas. Objetivaron un aumento de los niveles de ACTH, epinefrina, cortisol, ADH, angiotensina II (AII), plasma renina activity (PRA), en el primer episodio hemorrágico. En el segundo se produjo un aumento en el ascenso de la ACTH, cortisol y ADH, sin producirse cambios en los niveles de AII y PRA.

Por su parte Amaral et al⁴⁹ realizaron un estudio experimental sobre ratas machos con el objetivo de evaluar las consecuencias endocrinas y metabólicas tras la inducción de una lesión traumática. Dividieron a la población estudio en dos grupos: uno en el que le inyectaron en la parte posterior del limbo una sustancia denominada *lambda-carrageenan*, y un segundo grupo sometido a desnutrición. Observaron que en el primer día se produjo, en ambos grupos, un descenso del hematocrito, un aumento del agua tisular y vasoconstricción periférica que origina un estado de hipovolemia. Además se producen, en el primer grupo, alteraciones en las concentraciones de insulina, glucagón, ACTH, cortisol, epinefrina y dopamina durante los cinco primeros días. Este estudio concluye afirmando que las alteraciones presentadas en las primeras 24 horas son debidas a la desnutrición, las alteraciones endocrinas y las alteraciones en los niveles de ácido láctico y ácido beta hidroxibutirato, que persisten mas de 15 días, sugieren que son mecanismos neuroendocrinos los responsables de estas alteraciones y que al menos en parte, son resultados de la respuesta inflamatoria.

Con respecto a los estudios en humanos Chiolero et al⁶¹ diseñaron un estudio prospectivo cuyo objetivo fue evaluar los cambios hormonales y metabólicos en pacientes con TCE y traumatismos severos no craneales. Incluyeron una población de 36 pacientes, a los cuales dividieron en 3 grupos: Grupo I; pacientes con TCEG (14), Grupo II; Politraumatismos con TCEG (12), Grupo III; Politraumatismos sin TCE (10). Determinaron, en los primeros 5 días tras el traumatismos, los niveles en plasma de cortisol, glucagón, insulina, glucosa y ácidos grasos libres (FFA), así como los niveles de nitrógeno y catecolaminas en orina. Encontraron unos niveles elevados en plasma de cortisol, glucagón e insulina y de adrenalina, norepinefrina y nitrógeno en orina en los tres grupos. La

conclusión del presente trabajo es que el TCE aislado parece inducir una respuesta de hipersecreción de las hormonas contrarreguladoras, compatibles con la acontecida en pacientes politraumatizado y que el politrauma no craneal no parece incrementar esta respuesta.

Además del estudio clínico-observacional de Chioleto et al⁶¹, diferentes revisiones se han centrado en la respuesta hormonal al trauma. Gauthier et al⁶² realizaron en 1990, una revisión sobre la respuesta hormonal acontecida en el trauma. Afirman que el trauma moderado o severo originan dos tipos de respuesta: una local, que implica cambios inflamatorios y en la función celular, y otra sistémica, coordinada y mediada por el sistema nervioso y endocrino. Las complicaciones precoces a nivel celular son debidas a un descenso en la oxigenación celular e incluyen alteraciones hidroelectrolíticas intra y extracelular y la producción o liberación de factores titulares locales, los cuales producen cambios en el flujo sanguíneo, incrementan la permeabilidad vascular y otras manifestaciones locales de la inflamación. Las vías nerviosas y hormonales activadas por el trauma ayudan a restaurar la volemia y mantener las funciones vitales a través de cambios adaptativos en los distintos órganos.

Por su parte Ronzoni et al⁶³ en 1992, revisaron la respuesta hormonal y metabólica al trauma y a la cirugía. Para ellos la rotura o destrucción muscular que ocurre tras una agresión significativa es el rasgo mas característico de la respuesta metabólica. La magnitud de la destrucción muscular es potencialmente proporcional a la extensión de la agresión. La pérdida de proteínas y la inmunosupresión que a menudo ocurre después de un trauma severo puede ser un importante factor de morbi-mortalidad en estos pacientes.

Paul et al⁶⁴ en 1992, publicaron también una revisión sobre la respuesta hormonal al trauma. Estos autores describen que

1. De una forma muy genérica, la hipófisis responde al trauma con dos patrones secretorios.
 - ◆ Aumento de la secreción de ACTH, cortisol, PRL y GH como respuesta inmediata
 - ◆ Manteniendo concentraciones normales o bajas de TSH, FSH, LH, con la respectiva disminución en la secreción de las hormonas de sus órganos dianas. Estas alteraciones son de aparición mas tardías- desde 1 hora a 4 días-, permanecen mas tiempo – incluso meses - y vuelven a sus concentraciones normales tras la recuperación del paciente.
2. Las alteraciones que sufre el eje hipotálamo-hipofisario, tras un trauma puede ser de dos tipos:
 - ◆ Funcionales. En estos casos las alteraciones en la función hipofisaria se producen por cambios intrínsecos en la regulación hormonal hipofisaria y/o por la medicación utilizada en el tratamiento del proceso agudo, como pueden ser los glucocorticoides, dopamina, analgésicos narcóticos, etc. Estas alteraciones son usualmente reversibles y originan un aumento o disminución temporal de los niveles hormonales.
 - ◆ Estructurales. Estos se dan mas frecuentemente en los TCE, en los que se producen alteraciones parenquimatosas y/o vasculares que originan varios grados de hipopituitarismo.

3. Los trastornos deficitarios que suelen aparecer son, generalmente, por disminución en la secreción, excepto las hormonas tiroideas que es por aumento de su metabolismo y de su aclaración.
4. La respuesta que ocurre tras la lesión es similar a la que ocurre en enfermedades graves no traumáticas. Por tanto los cambios no son específicos de la lesión traumática.
5. Las alteraciones que se producen en los niveles de cortisol y tiroxina pueden tener valor predictivo.

El estudio mas completo realizado para evaluar la RNE fue realizado en 1994 por Chiolero et al⁴⁷ que estudió la fisiopatología de la RNE en los traumatismos craneales y no craneales, valorando las alteraciones que originan sobre el eje hipotálamo-hipofisario.

5. RESPUESTA NEUROENDOCRINA AL TCE

En este apartado es importante conocer la fisiopatología de esta respuesta. Teniendo en cuenta las aferencias y eferencias de la RNE, ya estudiada en el punto anterior, cuando el cerebro se traumatiza, las secreciones de la hormonas de este eje, pueden estar afectadas por estímulos excitadores y/o inhibidores procedentes del hipotálamo, áreas corticales y/o subcorticales. Pueden presentar comunicaciones cortadas entre el hipotálamo y la hipófisis o con otras áreas, así como alteraciones estructurales del hipotálamo, hipófisis o tallo hipofisario^{65. 66}. Estas alteraciones pueden manifestarse clínicamente de tres formas⁵⁴:

1. Alteración en los niveles plasmáticos de las hormonas.

2. Cambios en la relación entre las hormonas de los tres niveles del eje.

3. Alteración en el ritmo circadiano.

La respuesta neuroendocrina al TCE es similar a la observada en las lesiones extracerebrales⁴⁷ y todo lo expuesto en el punto anterior es extensible al TCE, aunque se observan variaciones en la respuesta, generalmente relacionadas con:

1. La severidad de la lesión cerebral y con las lesiones asociadas
2. Las lesiones secundarias y terciarias del TCE.
3. Alteraciones hemodinámicas y/o respiratorias
4. Metodología de estudio; fundamentalmente relacionado con el tiempo en el que se inicia el estudio, la recogida de muestras sanguíneas y la metodología de determinación de los niveles hormonales.
5. El carácter pulsátil de las secreciones hormonales.
6. El efecto de las distintas drogas utilizadas en el tratamiento del TCE: corticoides, aminas vasopresoras, sedantes, etc.

6 . RESPUESTA DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISARIO AL TCE

Numerosos estudios de autopsias⁶⁷⁻⁷¹ han demostrado la alta incidencia de lesiones a nivel hipotálamo-hipofisario después de un TCE. Este puede afectar, estructuralmente, a uno o más de los componentes del eje. Sin embargo en bastante frecuente la afectación funcional de ellos, fundamentalmente debido a las dos principales lesiones secundarias del TCE, como son el shock y la hipoxia.

1. Lesión hipotalámica: Es menos frecuente su alteración estructural en comparación con la hipófisis. La zona mas vulnerable es la que corresponde al núcleo supraóptico (NSO), ya que forma un ángulo móvil con la lámina terminalis y movimientos bruscos cerebrales pueden romper o comprimir dichas zonas. La zona correspondiente al núcleo paraventricular (NPV), desde donde se libera la CRH, es menos frecuentemente y menos severamente afectadas, probablemente porque está mas profunda y mas protegida. También se pueden observar lesiones hemorrágicas mas frecuentemente localizadas a nivel subependimario, alrededor del tercer ventrículo, pudiendo afectar por contigüidad al NPV. Las consecuencias clínicas de una lesión aislada del hipotálamo sería:

- a. Niveles disociado de ACTH-cortisol, sin respuesta a los tests de estimulación hipotalámica, como la hipoglucemia inducida por la insulina y tests de motopirona limitado o fallido.
- b. Hipotiroidismo con respuesta conservada a la administración de TSH o TRH.
- c. Hipogonadismo con respuesta conservada a la administración de GnRH.
- d. Hiperprolactinemia
- e. SIADH
- f. Diabetes insípida temporal o permanente
- g. Alteración en el metabolismo de la glucosa
- h. Alteraciones de las demás funciones hipotalámicas no mediadas por la hipófisis, incluyendo un amplio número de funciones del Sistema Nervioso Autónomo (SNA), que están involucrados en el control

neurometabólico, regulación cardiovascular, pulmonar, renal y gastrointestinal. Estas funciones no hipofisarias pueden interactuar con el órgano diana del eje hipotálamo-hipofisaria a varios niveles⁶⁷.

2. Lesión adenohipofisaria: El infarto es la principal lesión, que puede ser debida a rotura o compresión del tallo hipofisario o como resultado del shock o hipoxia postraumática. Además la adenohipofisis es especialmente vulnerable al swelling. El aumento de volumen de la glándula, que se origina en el swelling, produce compresión de la arteria hipofisaria larga entre el tallo hipofisario y el borde libre del diafragma selar, originando infarto de la adenohipofisis^{68.71-73}. Una insuficiencia aislada de la adenohipofisis es rara, a pesar de que en un 22%-45% presentan una necrosis isquémica o infarto hemorrágico en la región hipotálamo-hipofisaria descritas en las autopsias^{68.71}. Esta divergencia puede explicarse por las siguientes razones:

- a. En condiciones de alteraciones funcionales, la adenohipofisis es menos probable su afectación que la neurohipofisis^{74.75}.
- b. Los pacientes con infarto extenso en la adenohipofisis pueden tener también lesiones cerebrales muy severas falleciendo sin tener evidencia clínica de la insuficiencia de la adenohipofisis.
- c. La glándula hipofisaria tiene una amplia capacidad de reserva. Los dos tercios de la adenohipofisis debe estar destruida antes de que se desarrolle signos clínicos. Además mas del 90% puede estar destruida antes de que se cese totalmente la secreción hipofisaria⁵⁰.

Las consecuencias clínicas de la afectación de ésta es una disminución en la secreción de las hormonas allí sintetizadas con disminución de sus

acciones periférica con nula respuesta a las hormonas liberadoras hipotalámicas y buena respuesta de sus productos finales cuando se administran estas hormonas deficitarias. Clínicamente se suelen diagnosticar de forma tardía.

3. Lesión neurohipófisarias: La etiología mas frecuente es la hemorragia aguda, que con frecuencia suelen ser lesiones petequiales que en ocasiones son lo suficientemente amplias para producir daños apreciables⁵⁴. La necrosis suele ser rara⁷⁶.

La disfunción de la hipófisis posterior es normalmente reconocida durante el periodo precoz postraumático ya sea como diabetes insípida o como descenso de la capacidad de excretar agua libre⁷⁷.

II HIPÓTESIS DE TRABAJO

Y

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

HIPOTESIS DE TRABAJO

El desarrollo de hipopituitarismo meses o años después de sufrir un TCE es una complicación bien conocida, aunque clásicamente se ha considerado como un hecho excepcional^{31, 78-89}. Por otra parte, aunque la diabetes insípida es una complicación médica bien conocida durante la fase aguda de un TCE, alteraciones de las hormonas de la hipófisis anterior también se ha comunicado con anterioridad⁹⁰⁻⁹⁴. Ha sido mas recientemente cuando se ha comenzado a valorar de forma mas rigurosa la función de la hipófisis anterior en el periodo inmediato tras sufrir un TCE^{86,95-98}. Estos últimos estudios han mostrado que los pacientes críticos con TCE presentan frecuentemente alteraciones hormonales hipofisaria durante la fase aguda. Sin embargo, en esta fase inicial, no está totalmente aclarado si estas alteraciones hormonales son específicas de la lesión traumática craneoencefálica o pueden encuadrarse dentro de los cambios fisiológicos inespecíficos registrados en la fase aguda de la enfermedad crítica, como puede ser la agresión traumática en general⁹⁹.

Sobre la base de esta controversia, se ha realizado el presente estudio que se presenta como Tesis Doctoral intentando dar respuesta a las siguientes cuestiones.

1. ¿Es la disfunción hipofisaria anterior propia del daño cerebral que se origina en el TCEG o forma parte de la respuesta sistémica al trauma?

Para ello se estudia una serie de pacientes con TCEG y otra de pacientes traumatizados sin lesión craneoencefálica.

2. ¿Cuál es la frecuencia de la disfunción hipofisaria en la fase aguda del TCEG?

El presente estudio sólo incluye pacientes con TCEG

3. ¿Existen factores de riesgos iniciales que se asocian al desarrollo de la disfunción hipofisaria?

III OBJETIVOS

OBJETIVOS

PRIMARIO

Analizar las características de la función hipofisaria en la fase inicial de pacientes críticos con TCEG.

SECUNDARIOS

1. Establecer si la función hipotálamo-hipofisaria en la fase aguda del TCEG es propia de la lesión cerebral postraumática, o bien forma parte de la respuesta sistémica al traumatismo.
2. Establecer la frecuencia inicial de hipopituitarismo tras el TCEG.

IV MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL Y MÉTODO

1.- Diseño:

Estudio observacional, prospectivo, realizado durante un periodo de 2 años y 9 meses (1 de Marzo 2003 – 31 de Diciembre del 2005), en el Hospital Universitario “Virgen del Rocío” de Sevilla. El Comité de Ética del hospital aprobó el estudio y se obtuvo consentimiento informado de los familiares de los pacientes.

2.- Muestra o sujetos estudio:

Se incluyeron 164 pacientes ingresados en la UCI de neurocríticos, de los cuales:

- a.- 136 presentaban un TCEG
- b.- 28 eran traumatizados graves sin TCE asociado

2.1. Criterios de inclusión aplicados a los TCEG

- 1) TCEG: Definido por un nivel de conciencia, medido mediante la GCS, entre 4 y 8 puntos, tras la reanimación adecuada inicial prehospitalaria y/o en el área de emergencias.
- 2) Edad: Pacientes entre 16 y 65 años de edad, ambos inclusive.
- 3) Estancia en UCI superior a 48 horas
- 4) Consentimiento informado: Firmado por los familiares de los pacientes.

2.2. Criterios de exclusión aplicados a los TCEG

- 1) GCS de 3 puntos, con presencia de midriasis bilateral arreactiva u otros signos clínicos y/o complementarios indicativos de muerte cerebral, tras la reanimación adecuada.

- 2) Edad inferior a 16 años y superior a 65 años.
- 3) No autorización mediante consentimiento informado por parte del representante legal del paciente.
- 4) Mujeres embarazadas.
- 5) Toma previa de corticoides

2.3. Criterios de inclusión aplicados a los traumatismos graves sin TCE asociados

- 1) Traumatismos graves: Definidos por un valor igual o mayor de 16 de la escala Injury Severity Score (ISS)¹⁰⁰
- 2) Edad comprendida entre 16 y 65 años, ambos inclusive.
- 3) Estancia en UCI mayor de 2 días
- 4) Consentimiento informado, firmado por los familiares de los pacientes.

3.- Manejo de los pacientes con TCEG

El manejo habitual de los pacientes con TCE se mantuvo sin cambios durante el periodo estudio. Todos los pacientes fueron intubados endotraquealmente en la escena del accidente o en el área de urgencias y fueron sometidos a ventilación mecánica. La sedación se realizó con midazolam. En nuestra UCI neurocrítica los pacientes con TCEG reciben monitorización de presión intracraneal y el manejo del paciente se basa en las recomendaciones de la Brain Trauma Foundation Guideline¹⁰¹, con objeto de mantener la PIC inferior a 20 mmHg y la PPC mayor o igual a 70 mmHg. La monitorización general siempre incluye monitorización de presión venosa central (PVC) y presión arterial (PA). El objetivo del manejo de fluidos y electrolitos es establecer y mantener una situación de normovolemia y una

concentración sérica de sodio de aproximadamente 145 mmol/L. Ningún paciente recibió corticoides o furosemida antes de la realización del estudio.

4 Variables clínicas:

En la fase inicial del manejo del paciente con TCEG se analizaron las variables que habitualmente se recogen en la base de datos de TCE:

4.1 Variables prehospitalarias: Actualmente, más del 80% de los pacientes con TCEG, reciben asistencia prehospitalaria. De la historia clínica del equipo de emergencias prehospitalaria se analizaron:

1. **Hipoxemia prehospitalaria:** Definida como saturación de oxígeno (SatO₂) capilar por pulsioximetría menor del 90% .
2. **Hipotensión prehospitalaria:** Tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg.

4.2 Variables hospitalarias:

4.2.1 Variables genéricas: Edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), mecanismo lesional, áreas corporales lesionadas, alteración pupilar (se recogió el tamaño pupilar, su simetría y la reacción pupilar a la luz), mortalidad. En las mujeres se recogió su historia menstrual. El manejo habitual del TCEG no incluye el uso de corticoides. No obstante, se recogió si los pacientes recibieron alguna dosis de corticoides por vía parenteral en la asistencia prehospitalaria.

4.2.2. Escalas de gravedad:

1 **Glasgow Coma Scale (GCS)**: Se recogió el valor de la GCS postresucitación, como indicador clínico de la gravedad del TCE.

2 **Injury Severity Score (ISS)**: Se recogió el ISS del paciente como escala de lesión anatómica indicativa de lesión traumática múltiple (politraumatismo).

3 **Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II)**: Se tomó el APACHE II en el 3^{er} día de evolución (día de extracción de sangre para el estudio hormonal).

4.2.3 Datos de neuromonitorización: Se registraron los valores de PIC y de PPC, durante las primeras 72 horas de ingreso. El protocolo de manejo de estos pacientes, incluye la monitorización de PIC y los valores de PPC que son recogidos horariamente en gráficas de constantes del paciente por el personal de enfermería, anotándose también los cambios ocasionales indicativos de eventos altamente críticos. Se tomó el valor máximo de PIC diario (PIC pico) y el valor mas repetido (PIC moda). Se consideró la presencia de HEC cuando el valor moda del registro diario de PIC fue superior a 20 mmHg. La hipoperfusión cerebral (PPC baja) se definió a la PPC moda diaria inferior a 70 mmHg.

4.2.4 Factores sistémicos favorecedores de lesión

cerebral secundaria, recogidos también durante las primeras 72 horas de ingreso en la UCI. Se registraron los siguientes factores :

1.- Hipoxia: Definida por una relación PaO₂/FiO₂ menor de 250.

2.- Hipotensión arterial: Definida como episodio de tensión arterial sistólica de 90 mmHg en algún momento, que no necesita reposición extra de volumen ni manejo de fármacos vasoactivos.

3.- Shock: Definido como presión arterial sistólica menor de 90 mmHg que requiere para su manejo la reposición extra de volumen (hemoderivados, coloides y/o cristaloides) o la instauración de fármacos vasoactivos.

4.- Hiperglucemias: Definida por niveles de glucemia superior a 180 mg/dl

5.- Anemia: Definida por concentración de hemoglobina (Hb) inferior a 10 g/dl.

6.- Hipertermia: Considerada cuando la temperatura central es superior a 38°C

5. Variables radiológicas según la TAC craneal.

En los pacientes con TCEG se definió el tipo de lesión craneal según la TCDB¹⁷.

6. Uso de fármacos vasoactivos.

Se registraron aquellos pacientes que necesitaron administración de dopamina y/o noradrenalina.

7. Evaluación hormonal.

La valoración hormonal se realizó siempre el día 3º tras la lesión traumática, por considerar ese momento el más estable del paciente dentro de la fase aguda de la enfermedad. Las muestras de sangre se obtuvieron por la mañana (08:00-10:00 horas) en todos los pacientes

Mediante técnicas comercialmente disponibles se incluyó las siguientes determinaciones basales: LH, FSH, ACTH, TSH, PRL, IGF-1, T₄ libre, estradiol –en mujeres-, testosterona total – en varones- y cortisol. También se determinaron los valores plasmáticos de transferrina, prealbúmina, albúmina y proteína ligada al retinol, para valorar el estado nutricional del paciente en el momento del estudio. No se practicaron tests dinámicos para valorar la función neuroendocrina.

Valores de referencias: Los valores de referencias tenidos en cuenta son los de referencias de nuestro laboratorio. En algunas determinaciones se

usaron valores de referencia recomendados por la Asociación Norteamericana de Endocrinología. Estos valores de referencia son:

1. **FSH:** Fue medido por técnica de fluoroinmunoanálisis (Autodelfia hFSH kit, Wallac, Inc, Turku, Finland), con una sensibilidad de 0.05 IU/L. Los coeficientes de variación inter e intraevaluación fue de 2.8% y 1.4% respectivamente (rango normal: hombres 1.5-21.5 IU/L; mujeres: fase folicular: 3.5-12.5 IU/L; fase luteinita: 1.7-7.7 IU/L; ciclo medio 4.7-21.5 IU/L; menopausia: 25.8-135 IU/L)
2. **LH:** Medida por técnica de fluoroinmunoanálisis (Autodelfia hLH kit, Wallac, Inc, Turku, Finland), con una sensibilidad de 0.05 IU/L. Los coeficientes de variación inter e intraevaluación fueron de 2.3% y 2.0%, respectivamente (rango normal: hombre 1.7-8.6 IU/L; mujeres: fase folicular: 2.4-12.6 IU/L; fase luteinita: 1.0-11.4 IU/L; ciclo medio: 14-95.6 IU/L; menopausia: 7.7-58.5 IU/L).
3. **Prolactina:** Fue medido por técnica de fluoroinmunoanálisis (Autodelfia prolactina kit, Wallac, Inc, Turku, Finland), con una sensibilidad de 0.05 mcgU/L. Los coeficientes de variación inter e intraevaluación fue de 3.5% y 2.6% respectivamente (rango normal: hombres 127-637 mcgU/L; mujeres: 98-456 mcgU/L)
4. **Testosterona:** Medido por método de radioinmunoanálisis (RIA). (Testosterona RIACT kit, BIOCOCODE, Liege, Belgium), con una sensibilidad de 0.1 pg/ml. Los coeficiente de variación inter e

intraevaluación fueron 5.3% y 3.8% respectivamente (rango normal en hombres: 9.9-27.8 nmol/L).

5. 17 β estradiol: Fue medido por técnica de fluoroinmunoanálisis (Autodelfia estradiol kit, Wallac, Inc, Turku, Finland), con una sensibilidad de 0.05 pmol/L. Los coeficientes de variación inter e intraevaluación fue de 3.1% y 2.6% respectivamente (rango normal en mujeres: fase folicular: 46-607 pmol/L; fase luteínica: 161-774 pmol/L; ciclo medio 315-1828 pmol/L; menopausia: <201 pmol/L).

6. Cortisol: Fue medido por técnica de fluoroinmunoanálisis (Autodelfia cortisol kit, Wallac, Inc, Turku, Finland), con una sensibilidad de 15 nmol/L. Los coeficientes de variación inter e intraevaluación fue de 3.0% y 1.9% respectivamente (rango normal por la mañana: 171-536nmol/L).

7. T₄ libre: Los niveles fueron medidos por RIA (RIA-gnost TSH kit, CIS bio, Gif-sur-Yvette Cedex, France), con una sensibilidad de 0.006 pmol/L. El coeficiente de variación inter e intraevaluación fueron de 5.3% y 3.8% respectivamente (rango normal 9.0-28.4 pmol/L).

8. TSH: Los niveles fueron medidos por RIA (RIA-gnost TSH kit, CIS bio, Gif-sur-Yvette Cedex, France), con una sensibilidad de 0.03 mcU/L. El coeficiente de variación inter e intraevaluación fueron de 5.9% y 3.4% respectivamente (rango normal 0.17-5.5 mcU/L).

9. IGF-1: Sus niveles fueron medidos por medio de un kit comercial inmunoradiométrico (IRMA) tras la extracción. (rango normales: edad < 30 años, rango 230-390 mcg/ml; edad 30-39 años, rango 175-310 mcg/ml, edad 40-49 años, rango 125-310 mcg/ml; edad 50-59 años, rango 70-265 mcg/ml, edad 60-69 años, rango 95-270 mcg/ml).

10. ACTH: Los niveles fueron medidos mediante IRMA (Scantibodies ACTH kit, Scantibodies Laboratory, Santee, CA, USA), con una sensibilidad de 1.0 pg/ml. El coeficiente de variación inter e intraevaluación fueron 6.6% y 2.9% respectivamente (rango normal 10-90 pg/ml).

11. Los valores de **transferrina** (rango normal 200-360 mg/dl), **albúmina** (rango normal 3500-5200 mg/dl), **prealbumina** (rango normal 20-40 mg/dl) y **proteína ligada a retinol** (rango normal 3-6 mg/dl) se determinaron mediante nefelometría (Beckman Instruments Co., Fullerton, CA).

8. Definiciones de las disfunciones neuroendocrinas

Los criterios considerados como sugestivos de disfunción hipofisaria fueron:

Eje gonadotrófico. En hombres, disfunción del eje gonadotrófico se consideró cuando se registraron valores de testosterona menores del rango de normalidad, en presencia de valores normales o bajos de gonadotropinas. En las mujeres se consideró cuando se registró un valor de 17-βestradiol plasmático bajo según el momento del ciclo menstrual, en las mujeres

premenopáusicas y de < 201 pmol/L en las postmenopáusicas, en presencia de valores normales o bajos de gonadotropinas.

Eje tiroideo. Disfunción del eje tiroideo se consideró cuando se registró un valor T4 libre ≤ 0.7 pmol/L en presencia de valores normales o bajos de TSH.

Eje corticotropo. Disfunción del eje corticotropo se consideró cuando se registró un valor de cortisol basal menor de 171 nmol/L asociado a niveles normales o bajos de ACTH.

Eje somatotropo. Se valoró la función del eje somatotropo determinando los valores basales de IGF-1. Un valor de IGF-1 menor del rango de normalidad correspondiente según la edad del paciente, se consideró sospechoso de posible disfunción del eje somatotropo.

Diabetes insípida. La presencia de diabetes insípida dentro de primeras 72 horas tras el TCE fue considerada cuando se registró un valor de sodio plasmático mayor de 150 mmol/L, en presencia de una poliuria mayor de 3 L/24 horas y una densidad urinaria menor de 1005.

9. Análisis de datos:

La incidencia de hipopituitarismo fue valorada en cada fase del estudio, considerándose la presencia del mismo cuando se constató el déficit de al menos uno de los ejes hipofisarios estudiados.

Las variables continuas se presentan con su valor mediana y sus correspondientes riesgos y se analizaron mediante el test de rango de Wilcoxon. Las comparaciones entre grupos se realizaron con el test de la U de Mann-Whitney. El test de la Chi cuadrado se empleó para contrastar las variables

categóricas. Los resultados se consideraron significativos cuando alcanzaron un valor de $p \leq 0.05$.

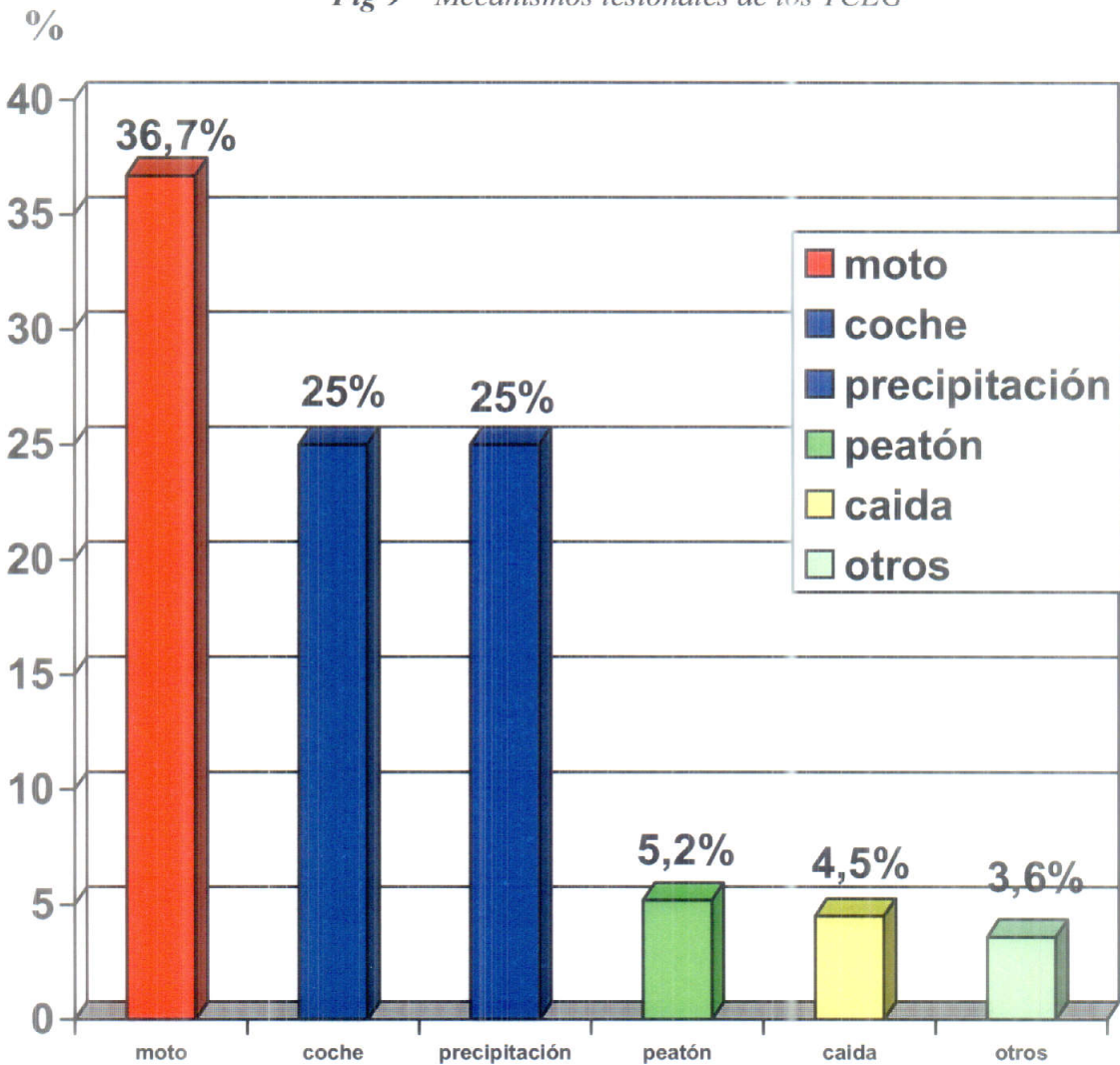
Todos los análisis se realizaron usando el paquete estadístico informático SPSS 12.0 para Windows^R.

V RESULTADOS

1.-PACIENTES

En el presente estudio se incluyeron 164 pacientes, de los cuales 136 fueron TCEG y 28 traumatizados graves sin lesión cerebral. En cuanto a los mecanismos lesionales los accidentes de circulación (n=84, 61.7%), sobre todo los de motocicletas (n=50, 36.7%) y la precipitación de altura (n=34, 25%) fueron los mas frecuentes en los pacientes con TCEG. A mucha distancia le siguen los atropello a peatón (5.2%), caídas (4.5%) y otras causas muy diversas (3.6%). (Fig 9)

Fig 9 Mecanismos lesionales de los TCEG



Las características globales de estos pacientes y de los pacientes sin TCE quedan recogidas en la tabla 4

En cuanto a las características generales podemos observar que existen diferencias en relación al:

1. Género, predominando el sexo masculino en el grupo de TCE [(123 varones (90.4%) frente a 13 mujeres (67.9%).]
2. APACHE II, presentando significativamente mayor nivel de gravedad fisiológica el grupo de TCE; 13 (7-29) frente 9.5 (5-24) en el grupo control.
3. ISS, constatándose mayor gravedad de las lesiones anatómicas en los pacientes con TCEG; ISS : 29 (16-59) vs ISS: 25 (16-50).

Lógicamente en el grupo de los traumatizados graves sin lesión craneal solo se registraron lesiones extracraneales.

El uso de noradrenalina en los TCEG es frecuente para mejorar la PPC. Sin embargo, la dopamina, que es la amina que mas puede influir en la secreción neuroendocrina, sobre todo en la PRL no difiere en ambos grupos de pacientes. No se observa diferencias significativas en el número de muertes en ambos grupos (21 -15.4%- TCE vs 5 -17.9%- Trauma no TCE)

La distribución del tipo de lesión cerebral en los pacientes con TCE, según los hallazgos tomográficos, fue la siguiente: Lesión difusa tipo II, 45 pacientes (33%), lesión difusa tipo III, 31 pacientes (22.8%), lesión difusa tipo IV, 3 pacientes (2.2%), lesión masa evacuada quirúrgicamente, 47 pacientes (34.6%) y lesión masa no evacuada quirúrgicamente, 10 paciente (7.4%). (Fig 10)

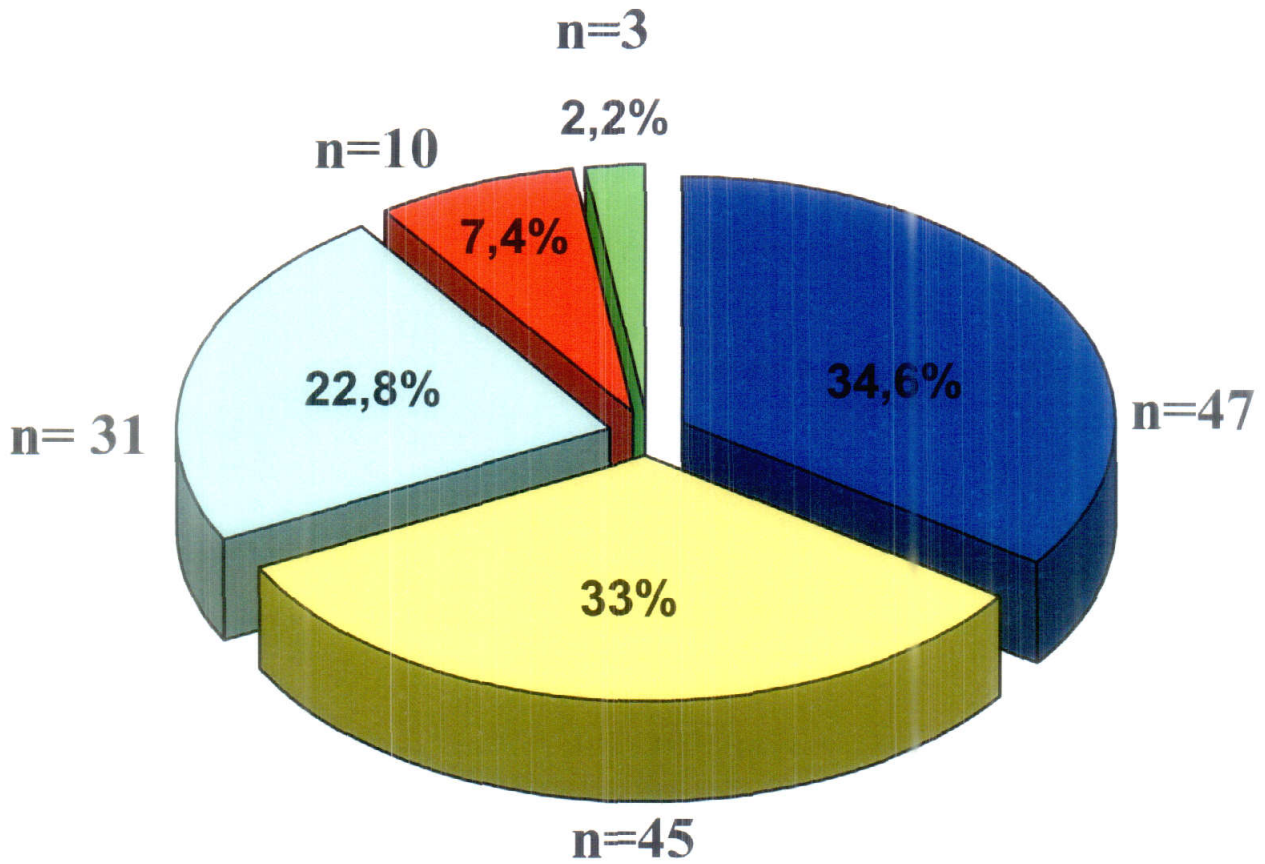
Tabla 4: Características generales de severidad de pacientes con TCEG y traumatizados sin TCE

	TCEG (n=136)	No TCE (n=28)	Valor p
Edad^a (años)	28 (16 - 65)	32.5 (20-65)	0.109
Género (♂)	123 (90.4%)	19 (67.9%)	0.001
IMC^a	24.69 (18.3-37.6)	25.39 (21.5-33.9)	0.193
GCS^a	7 (3 - 8)	15 (15-15)	nd
APACHE II^a	13 (7 - 29)	9.5 (5-24)	<0.0001
ISS^a	29 (16 - 59)	25 (16-50)	0.010
Alteraciones pupilares	29 (21.3%)	0	nd
Diabetes insípida	37 (27.2%)	1 (3.6%)	0.007
Trauma facial	47 (34.6%)	7 (25%)	0.327
Trauma torácico	26 (19.1%)	22 (78.5%)	<0.0001
Trauma abdominal	15 (11%)	15 (53.5%)	<0.0001
Trauma de extremidades	42 (30.9%)	16 (57.1%)	0.008
Trauma vertebral	14 (10.3%)	7 (25%)	0.034
Trauma pélvico	8 (5.9%)	4 (14.3%)	0.120
Uso dopamina	14 (10.3%)	5 (17.8%)	0.255
Uso noradrenalina	77 (56.6%)	34 (25%)	0.002
Muertes	21 (15.4%)	5 (17.9%)	0.750

^a Las variables continuas fueron expresadas como mediana.

IMC: Índice masa corporal. **GCS:** Glasgow coma scale. **APACHE II:** acute physiology and chronic health evaluation II. **ISS:** injury severity score. **Nd:** no realizado.

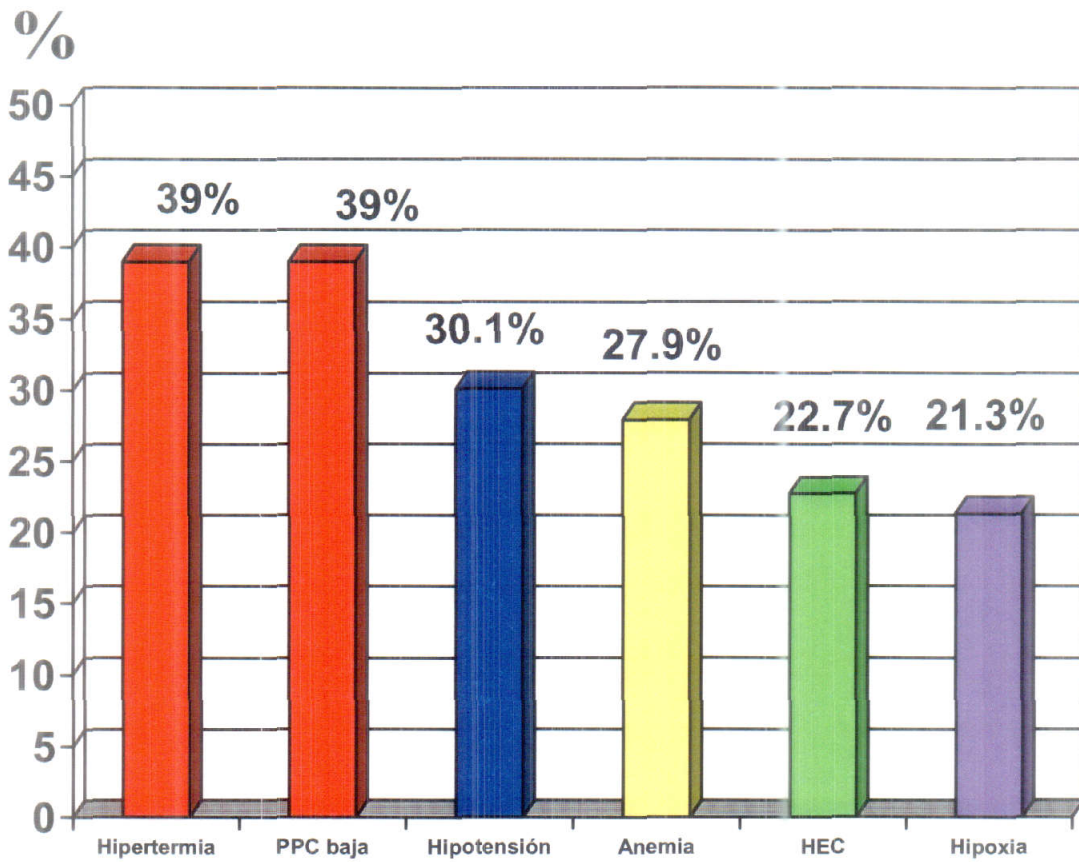
Fig 10 Tipo de lesión cerebral según la TCDB en los pacientes con TCEG.



Como vemos en la figura 11 los factores que pueden influir en el desarrollo de lesión cerebral secundaria en el grupo de pacientes con TCEG fueron la hipertermia (39%) y la PPC baja (39%) como los mas frecuentes, seguidos de la hipotensión arterial (30.1%), la anemia (27.9%), HEC (22.7%) y la hipoxia (21.3%).

Fig 11

Factores favorecedores de lesión cerebral secundaria en pacientes criticos con TCEG.



2.-EVALUACION HORMONAL

En cuanto a las hormonas hipotálamo-hipofisarias en el grupo de pacientes con TCEG, el déficit hormonal más frecuentemente hallado es el de LH, que aparece en un 68.9%, seguida por orden de frecuencia, el déficit de FSH (61.5%), PRL (38.5%), TSH (25%) y de ACTH (11.88%). Hay dos hormonas cuyos patrones pueden aparecer elevados, como son la ACTH y PRL, las cuales están elevadas en un 12.5% y 38.5% respectivamente. Para estas dos hormonas los porcentajes de pacientes que presentan patrones elevados y descendidos son similares; 12.5% vs 11.8% para la ACTH y 38.5% vs 34.1% para la PRL. En el grupo control las dos hormonas, que aparecen descendidas con más frecuencia coinciden con el grupo estudio; LH (70.4%) y FSH (55.6%). La tercera hormona en frecuencia es la ACTH, apareciendo en un 21.4% de pacientes, seguidas de los déficit de TSH (17.9%) y PRL (11.5%). A diferencia con el grupo de TCEG no hubo ningún paciente con elevación de la ACTH. La PRL apareció elevada en un 53.8% de los controles.

Cuando estudiamos las hormonas periféricas observamos que en el grupo de pacientes con TCEG, tanto en hombres como en mujeres, las que descienden más frecuentemente son los esteroides sexuales; testosterona en un 91.7% de varones y el estradiol en un 66.7% de mujeres. Les siguen en frecuencia los déficit de IGF-1 (66.1%), cuando el punto de corte se toma en concentraciones < 200 mcg/ml, T4 (44.1%). El déficit de T4 ocuparía el segundo lugar en frecuencia si el nivel de corte para la IGF-1 fuera < 90 mcg/ml, siendo ésta la tercera en frecuencia, apareciendo en un 19.1%. En menos porcentaje se encuentra el déficit de cortisol, que se presenta en un 7.5% de los pacientes. De éstas solamente el cortisol aparece elevado, que lo hace en un 35.1% de los pacientes. En el grupo

de politraumatizados sin lesión cerebral, el patrón hormonal fue muy similar al grupo con TCEG. En varones el déficit de testosterona fue lo mas frecuente, apareciendo en un 88.9%, seguidos del déficit de IGF-1 (87%) , cuando el punto de corte es inferior a 200 mcg/dl. En la mujer cuando el punto de corte de la IGF-1 es inferior a 200 mcg/dl, el déficit que aparece con mas frecuencia es la de IGF-1 (87%), seguida del déficit de estrógenos (66.7%). El déficit de T4 apareció en un 28.6% de los pacientes controles. En este grupo no hubo pacientes con déficit de cortisol, siendo el porcentaje de los que presentaron elevación de cortisol de un 38.5%.

Los niveles de hormonas hipofisarias y periféricas en el 3^{er} día tras la lesión traumática, en ambos grupos, quedan recogidas en las tablas 5 y 6 respectivamente.

Cuando se comparan las concentraciones de hormonas hipofisarias se observa que no existen diferencias significativas en la mayoría de las hormonas estudiadas entre los dos grupos objeto de nuestro estudio. Solo se han encontrado diferencias significativas en las concentraciones bajas de PRL y elevadas de ACTH.

Respecto a los niveles de PRL es mas frecuente encontrar hipoprolactinemia en los TCEG que en los politraumas sin TCE (38.5% vs 11.5%, $p=0.008$) predominando la hiperprolactinemia en los pacientes sin TCE (53.8% vs 34.1%, $p=0.056$).

También existen diferencias en los niveles plasmáticos de ACTH, en relación con la hiperproducción de la misma, ocurriendo en el 12.5% de los pacientes con TCEG y no existiendo ningún caso en los politraumas sin TCE ($p=0.048$).

Tabla 5

Niveles de hormonas hipotálamo-hipofisarias al tercer día en paciente col TCEG y politraumatizados sin TCE.

	TCEG (n=136)	No TCE (n=28)	RR	95% IC	Valor p
Baja LH	68.9%	70.4%			0.879
Baja FSH	61.5%	55.6%	----	----	0.565
Baja prolactina	38.5%	11.5%	3.98	1.25-12.6	0.008
Baja TSH	25%	17.9%			0.420
Baja ACTH	11.8%	21.4%			0.172
Alta prolactina	34.1%	53.8%	----	----	0.056
Alta ACTH	12.5%	0%	----	----	0.048

RR: Riego relativo

IC: Indice de confianza

Tabla 6

Niveles de hormonas periféricas en pacientes críticos al 3º día tras el TCE grave y el politrauma sin TCE

	TCEG (n=136)	No TCEG (n=28)	RR	95% IC	Valor p
Baja testosterona^a	91.7%	88.9%	----	----	0.688
Bajo estrógeno^b	66.7%	66.7%	----	----	1
Baja T4	44.1%	28.6%	----	----	0.128
Bajo cortisol	7.5%	0%	----	----	0.150
Alto cortisol	35.1%	38.5%	----	----	0.741
Baja IGF-I (<200)	66.1%	85.7%	1.17	1.02-1.33	0.047
Baja IGF-I (<90)	19.1%	39.3%	2.74	1.14-6.54	0.020

a: solo en hombres

b: solo en mujeres

RR: Riesgo relativo

IC: Índice de confianza

En relación a los niveles de hormonas periféricas encontramos que el déficit de IGF-1 es importante en ambos grupos, siendo mas frecuente en los pacientes sin TCE (87% vs 66.1%, $p=0.047$). Estos resultados se obtienen si se considera el rango inferior de la normalidad en 200 mcg/ml, tal como se contempla en el laboratorio de nuestro hospital. Si se reduce este rango a 90 mcg/ml, las diferencias entre ambos grupos se hacen mas evidentes y con mayor significación estadística (TCE: 19.1% vs no TCE: 39.3%, $p=0.020$). En la determinación del resto de hormonas periféricas (testosterona baja, estrógenos bajos, T4 bajo, cortisol bajo, cortisol alto) no hay diferencias con significación estadística en el grupo de TCEG y el de los politraumas sin TCE.

El estado nutricional, evaluado determinando las concentraciones plasmáticas de transferrina, prealbúmina, albúmina y proteína ligada al retinol, de los grupos estudiados quedan recogido en la tabla 8, y en la que se observa que ambos grupos sufren una hipoproteinemia en la fase aguda de la enfermedad, sin diferencias significativas (tabla 7).

Tabla 7

Valoración nutricional en pacientes con TCEG y politraumatizados sin TCE.

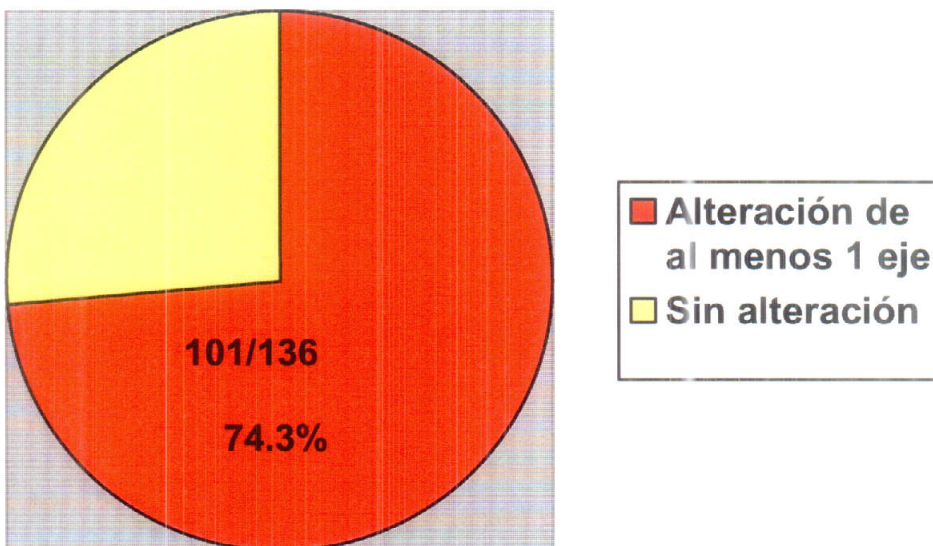
	TCEG (n=136)	NO TCE (n=28)	Valor p
Baja albúmina	97.8%	100%	0.443
Baja transferrina	96.7%	100%	0.348
Baja prealbúmina	95.6%	100%	0.274
Baja proteína ligada al retinol	91.1%	96.3%	0.375

3.-VALORACION DE LA FUNCION HPOFISARIA

En el estudio de disfunción neuroendocrina encontramos que en el grupo con TCEG los que presentaron al menos un eje disfuncionante fueron 101 de 136 (74.3%). Los que tuvieron afectación de un solo eje fueron 79/136 (58.08%), dos ejes 22/136 (16.2%), no existiendo ninguno que presentaran tres o más de tres ejes afectados. Cuando estudiamos los ejes disfuncionantes en el grupo de politraumatizados sin lesión cerebral objetivamos que los pacientes que tiene al menos un eje afectado fueron 22/28 (78.6%), teniendo afectado uno solo 16/28 (57.1%), dos ejes 6/28 (21.4%) y al igual que en el grupo de TCEG no existió ningún paciente que presentara tres o mas ejes afectados. (Fig 12A y 12B).

Fig 12A Número de pacientes con al menos un eje disfuncionante

a.- Grupo con TCEG



b: Grupo Control

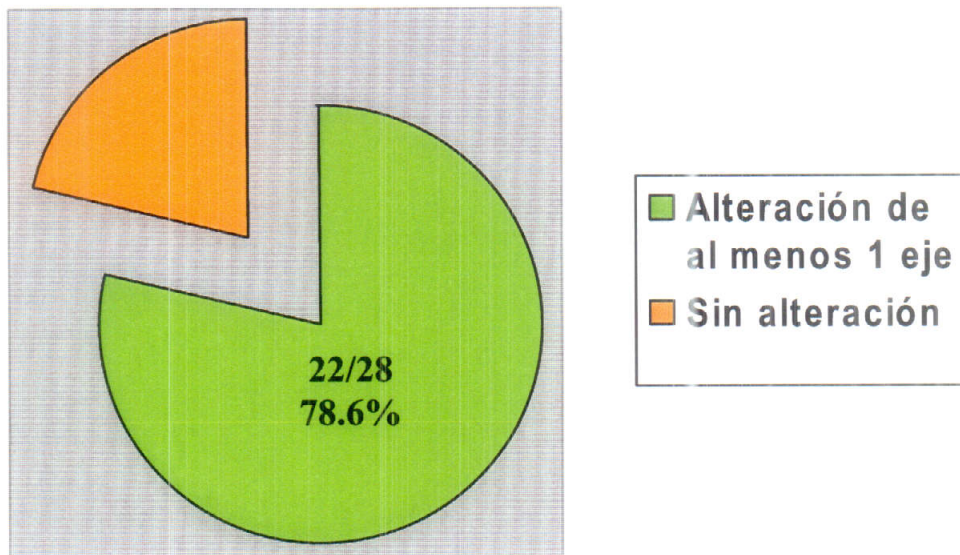
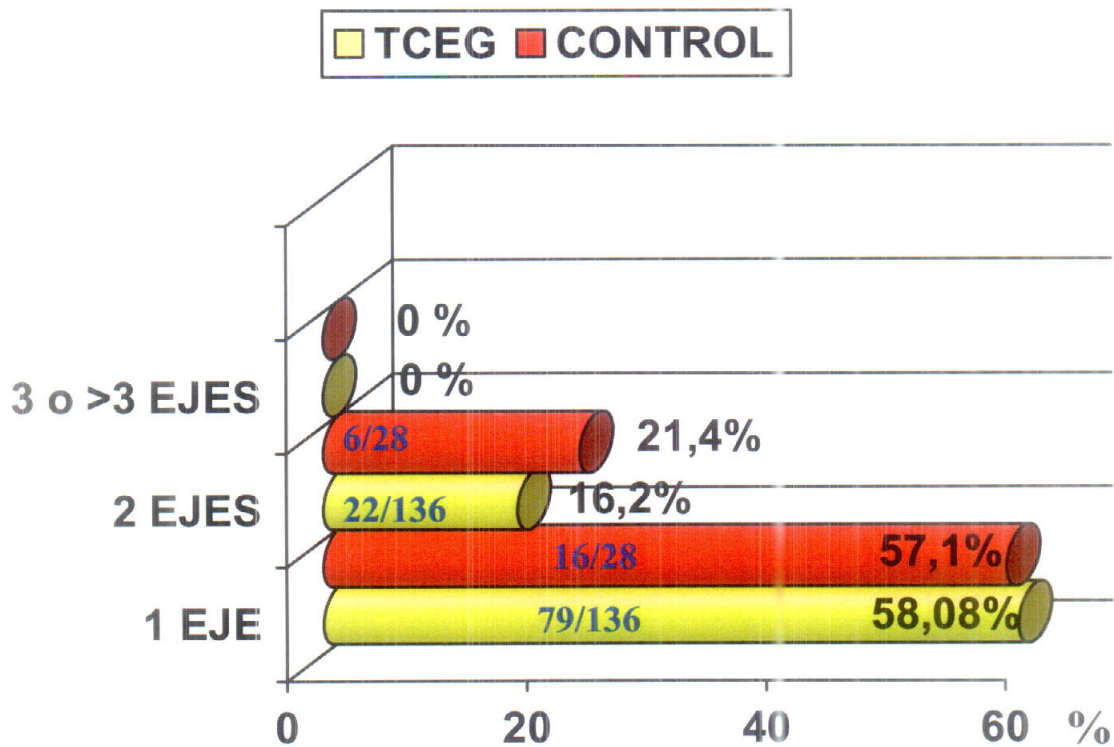


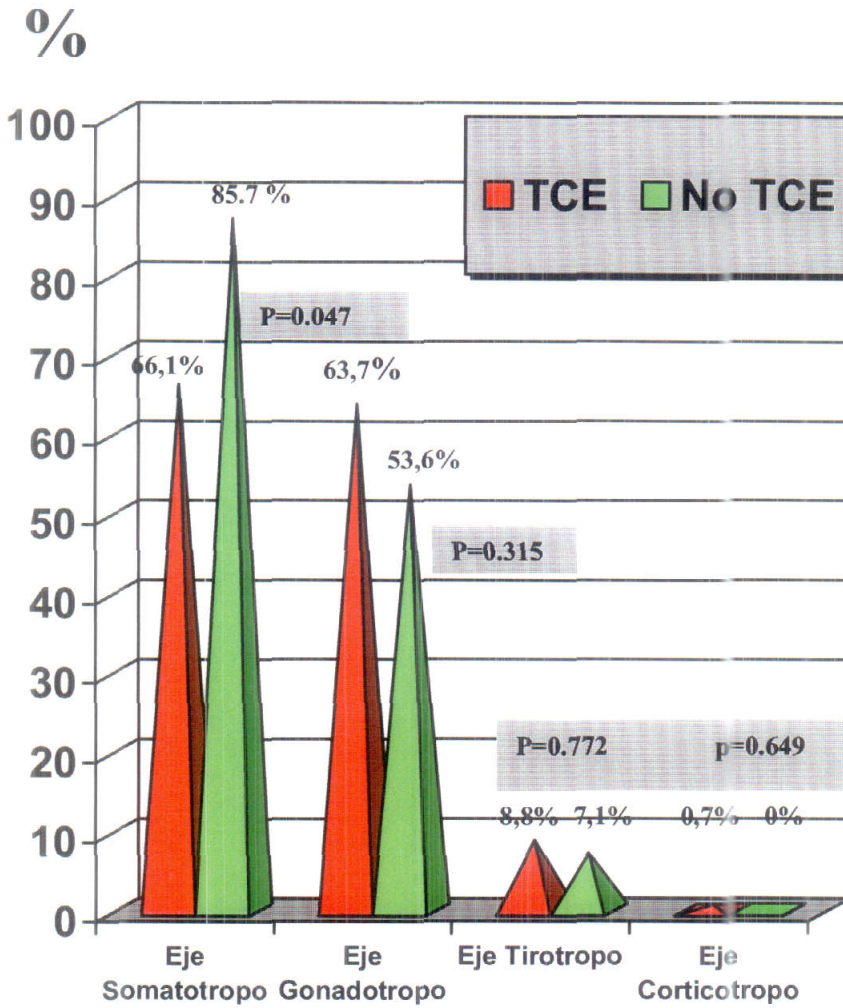
Fig 12B: Porcentajes de pacientes en ambos grupos con afectación de uno, dos y tres o más ejes.



Desglosado por ejes, encontramos que en el grupo de TCEG presentaron alteración del eje gonadotropo 87 (63.7%), tirotripo 12 pacientes (8.8%) y del eje del corticotropo 1 paciente (0.7%). Valores de IGF-1 por debajo del rango de normalidad para la edad del paciente se registraron en 90 casos (66.7%), pero solo 26 casos (19.1%) presentaron valores plasmáticos de IGF-1 por debajo de 90 ng/ml, como dato de elevada sospecha del déficit de GH. En el grupo control encontramos que 24 pacientes (85.7%) presentaron valores de IGF-1 inferiores a los del rango de normalidad para la edad de los mismos, estando 11 (39.3%) en niveles inferiores a 90 ng/dl, como valor de elevada sospecha de déficit de GH. El eje gonadotropo se encontró alterado en 15 pacientes (53.6%), el tirotripo en 2 pacientes (7.1%) y no se encontró ningún paciente con alteración del eje corticotropo (Fig 13). En el análisis de los datos aportados no encontramos diferencias significativas en los ejes tirotripo, gonadotropo ni corticotropo. Sin embargo en el eje somatotropo basado en los valores plasmáticos de IGF-1, existen diferencias entre ambos grupos de pacientes (Tabla 6).

Fig 13

Disfunción neuroendocrina al 3^{er} día en pacientes con TCEG y politraumatizados graves sin TCE

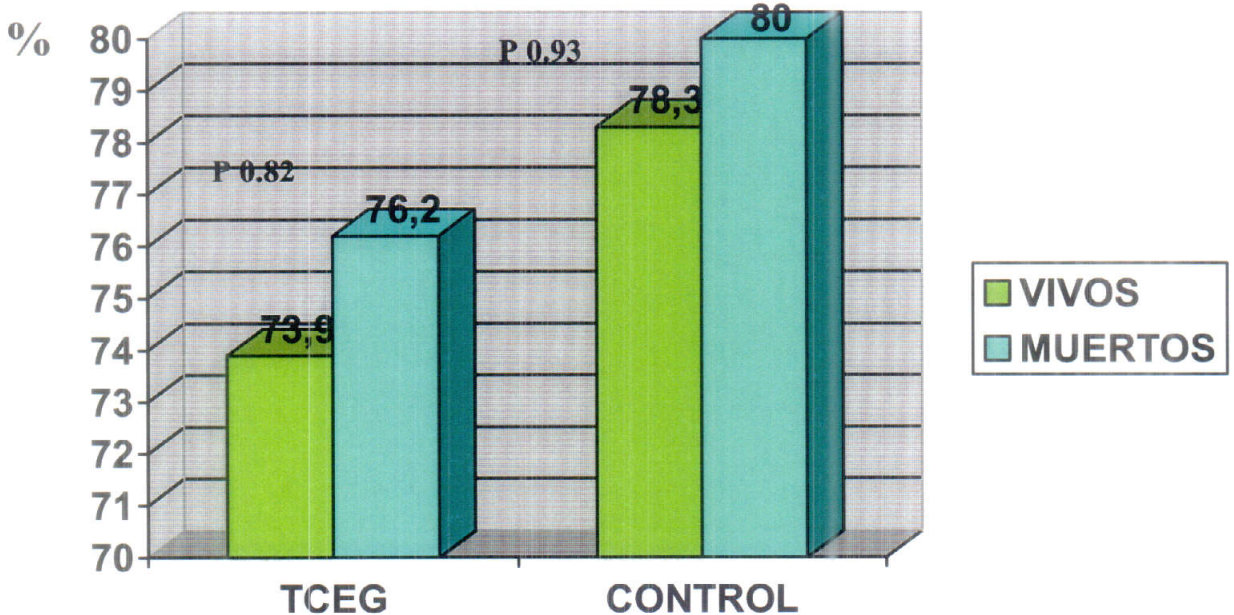


Cuando comparamos en ambos grupos la diferencia en porcentajes de disfunción hormonal entre vivos y muertos encontramos:

A: Grupo estudio: 85 pacientes de los 115 (73.9%) que sobrevivieron presentaron alteración al menos en un eje. Del grupo que fallecieron, 21 paciente, 16 presentaron alteración en al menos un eje (76.2%), $p=0.82$.

B: Controles: En este grupo 18 pacientes de los 23 que sobrevivieron tuvieron alteración neuroendocrina (78.3%) y 4 de los 5 fallecidos (80%), $p=0.93$ (Fig 14)

Fig 14: Porcentajes de pacientes vivos y muertos que presentaron alteración de al menos un eje



VI DISCUSION

Nuestros resultados muestran que, durante la fase inicial tras sufrir un TCEG, hasta casi tres cuartas partes de los pacientes podrían presentar disfunción neuroendocrina, con al menos un eje hipofisario afectado.

En función de lo publicado en la literatura sobre la valoración del eje hipotálamo hipofisario, el presente estudio presenta cuatro características diferenciadoras e importantes:

- a. Ser el trabajo que aglutina el mayor número de pacientes; 164
- b. Englobar solamente a pacientes con TCEG
- c. Introducir a un grupo de pacientes como controles politraumatizados sin lesión encefálica, con estado de gravedad similar al grupo estudio, siendo el primer trabajo con este tipo de pacientes controles, ya que los existentes con controles eran con pacientes sanos.
- d. Realizar todas la mediciones el mismo día postraumatismo y en la misma franja horaria.

Hasta hace relativamente poco tiempo, la comunidad médica consideraba que el hipopituitarismo que sigue a un TCE era raro¹⁰². El primer caso de hipopituitarismo traumático fue descrito en 1914 por Cyran¹⁰³. Escamilla y Lisser¹⁰⁴, en 1944, publicaron un estudio de revisión de la literatura evaluando el hipopituitarismo patológico. Sólo 4 de 595 casos (0.7%) tuvieron al TCE como causa de hipopituitarismo. Posteriormente otros estudios realizados por Altman y Pruzanski¹⁰⁵ y Edwards y Clark⁸¹ aumentó levemente la incidencia de este proceso. Sin embargo la consciencia del significado clínico de estas alteraciones endocrinas que aparecen tras el TCE, no aumentaría hasta el año 2000 con la aparición del trabajo de Kelly et al⁸³ que objetivaron

que el 36% de la población estudiada – 22 pacientes con TCE- presentaban alteraciones en la función endocrina cuando se les realizaban test de provocación y un 22% tuvieron alteraciones en dos de los componentes del eje hipotámico-hipofisario. Otros trabajos que apoyan la mayor incidencia de la afectación del eje hipotálamo-hipofisario son los de Benvenga et al⁸² en el año 2000, que revisa la literatura, encontrando 314 paciente de 367 con alteraciones endocrinas tras un TCE, y el de Lieberman et al⁸⁴, que realizaron una evaluación endocrina de 70 pacientes con TCE y encontraron alteraciones endocrinas en porcentaje mayor que los hallados por otros autores¹⁰². No obstante, estos trabajos analizan principalmente a pacientes que han sufrido un TCE semanas o meses antes del estudio retrospectivo. En el año 2004 y con el objetivo de abordar el conocimiento sobre este tema hasta dicha fecha, se reunieron un grupo de expertos (Hypopituitarism Study Group) con la intención de mejorar el conocimiento de los distintos especialistas y de los gestores sobre las alteraciones endocrinas que siguen a un TCE moderado-grave y cuya prevalencia es mayor de lo que previamente se pensaba. El resultado de esta reunión quedó plasmada en un “decálogo” de quince puntos publicado por Casanueva et al¹⁰⁶ y que recomendaba entre esos puntos la necesidad de estudios prospectivos de pacientes con TCE durante la fase aguda y los primeros 12 meses tras el traumatismo.

Por tanto las alteraciones endocrinas tras el TCE es un trastorno que:

1. Han sido observadas desde hace tiempo
2. Han sido infravaloradas, pasadas por alto o atribuidas a otras causas⁸⁴ por los distintos médicos que han manejado a estos

pacientes, siendo mas frecuente de lo que previamente se pensaba^{32,106,107}.

3. Normalmente son diagnosticadas tardíamente tras semanas, meses e incluso años después del TCE^{32,82}, a pesar de que algunos pacientes tengan signos y síntomas de diabetes insípida³².
4. Aunque algunas hormonas hipotálamo-hipofisarias puedan estar afectadas, la determinación de forma rutinaria de los nivel hormonales de este eje no se suele realizar³².
5. La fisiopatología básica del hipopituitarismo tras un TCE no está bien definida y la correlación clínico patológica es desconocida¹⁰⁶.
6. Dichas alteraciones originan repercusiones tanto a nivel orgánico como neuropsicológico y social, afectando a la calidad de vida de estos pacientes^{82-84,107}.
7. No están bien definidas, ni cuáles son las alteraciones que sobre los distintos componente del eje hipotálamo-hipofisario origina el TCE, ni si éstas son una consecuencia de la respuesta general al TCE o es específica de ellos, ni tampoco si es una respuesta o alteración diferente a la que se origina tras un politraumatismo sin TCE.
8. No se conocen los factores de riesgos asociados ni la relación con la gravedad del proceso. Por lo que es preciso definir qué pacientes deben ser estudiados.

Los trabajos que han evaluado de forma prioritaria la disfunción neuroendocrina, hormonal y de los distintos componentes del eje hipotálamo-hipofisario, se han realizado principalmente en los últimos 18 años, desde 1990, aunque hay otros trabajos que estudiaron estas alteraciones en otros procesos o las alteraciones de distintos componentes aislados del eje hipotálamo hipofisario

La revisión de la literatura nos muestra una gran heterogeneidad en cuanto a los resultados, debido a la distinta población estudiada, tipos de TCE en cuanto a la severidad del mismo, manejo clínico de los pacientes, tiempo transcurrido desde el TCE y la recogida de muestra para la determinación hormonal, tests aplicados a la evaluación endocrina, así como las definiciones de normalidad o patología de los distintos ejes endocrinos. El principal problema estriba, por tanto, en la metodología utilizada a la hora de estudiar este problema. Así mismo observamos los escasos trabajos existentes en la fase aguda, es decir en los primeros días tras el traumatismo. Los distintos estudios realizados sobre los pacientes con TCE, indican que estos pacientes suponen un grupo de riesgos para desarrollar hipopituitarismo, observándose aproximadamente en un 40% de ellos, y se presentan como una deficiencia aislada en muchos de ellos y más raramente como un fallo completo.¹². Las alteraciones más usualmente observadas es la deficiencia de gonadotropinas y somatotropinas, seguidas por el déficit de hormonas corticotropas y tirotropas. Otras alteraciones observadas son las hiperprolactinemias y la diabetes insípida, que suelen estar presente en la fase aguda y son, normalmente, transitorias y más raramente permanentes.

Bondanelli et al¹² hicieron una revisión de los principales trabajos que estudian el eje hipotálamo hipofisario en pacientes con TCE^{42,78,83,104,119}. Agruparon a 344 pacientes con TCE leves, moderados y graves cuyo tiempo transcurrido desde el

TCE a la determinación hormonal oscilan entre un mes y 23 años. En ningún caso se estudió el eje hipotálamo hipofisario durante el primer mes postraumatismo. Estos trabajos presentan una gran heterogeneidad en cuanto a la metodología de estudio. Bondanelli et al estudiaron¹⁰⁵ 146 pacientes con hipopituitarismo, de los que 109 (74.7%) presentaron una deficiencia aislada y 32 (21.9%) tuvieron un déficit múltiple, existiendo un déficit completo de la función hipofisaria anterior, en 5 pacientes (3.4%). Los déficits de la adenohipófisis se dieron con más frecuencias que los déficits de la hipófisis posterior. Por orden de frecuencia las hormonas deficitarias fueron: GH (44 / 30.1%), LH/FSH (42 / 28.8%), ACTH y TSH (27 / 18.5% , en ambos casos). La diabetes insípida permanente solamente apareció en el trabajo de Aimaretti et al¹¹⁹ con 4 pacientes (11.4%). Los ejes mas afectados fueron el gonadotropo y somatotropo, apareciendo la hiperprolactinemia en un 12 %. Estos déficit suelen ser transitorios y raramente permanentes.

La valoración de la función del eje hipotálamo-hipofisario entre 1 semana y tres meses desde la lesión cerebral traumática está realizada por tres estudios^{95,96,109}. Agha et al⁹⁶ estudiaron la función hipofisaria en 50 pacientes con TCE moderado y grave y 31 voluntarios sanos, tomados como controles. Las alteraciones mas frecuentemente observadas fueron el déficit en el eje somatotropo y gonadotropo, no existiendo diferencias con los controles, y la hiperprolactinemia. Dimopoulou et al⁹⁵ analizaron a 34 pacientes con TCE divididos en dos grupos: 25 con TCEG y 9 con TCE moderado. En 18 pacientes (53%) tuvieron alterado un solo eje y 6 (17.6%) presentaron afectación de 2 ejes, no encontrando ninguno con tres o mas ejes afectados. Los ejes mas frecuentemente afectados fueron el gonadotropo y corticotropo, afectados en un 24%. La alteración del eje tirotrópico se afectó en un 15% y el somatotropo se afectó en un 9% de los pacientes estudiados. Por último

Urban et al¹¹¹, examinaron a pacientes con TCEG y moderado y a pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA). Constataron que el hipopituitarismo aconteció en un 40% de los pacientes, siendo los ejes somatotropo y corticotropo los más afectados.

En el transcurso de la primera semana tras la lesión cerebral traumática no hay ningún estudio que valore la funcionalidad del eje hipotálamo-hipofisario tras una lesión cerebral traumática. Los dos únicos estudios que existen en este periodo son los de Chiolero et al⁶¹ y Cernak⁹⁰. Chiolero et al⁶¹, no estudiaron como tal la función hipotalámica-hipofisaria, sino que estudiaron el cortisol, glucagón, glucosa, ácidos grasos libre, el nitrógeno y catecolaminas urinarias al quinto día tras el TCE. Este estudio prospectivo lo realizaron en 36 pacientes repartido en tres grupos: 14 con TCEG, 12 con TCEG más politraumatizados y 10 con politraumatismos sin lesión cerebral. Este estudio concluye que en los pacientes con TCE se produce un aumento de las hormonas contrarreguladoras y un aumento del estado catabólico que no difiere con lo observado en los pacientes politraumatizados sin TCE. Cernak⁹⁰ realizó un estudio prospectivo sobre 31 pacientes con TCE cerrado leve (8), TCE abierto graves (10) y TCE por blast injury (13). Estudió en la primera semana los ejes gonadotropo, tirotrópico y corticotropo. Observando una afectación de los tres, estando el grado de deficiencia en relación directa con la gravedad de la lesión cerebral.

La importancia de nuestro trabajo estriba en ser el mayor estudio prospectivo realizado que trata de forma sistemática la incidencia de las alteraciones del eje hipotálamo hipofisario y las características clínicas asociadas durante los primeros días tras el TCEG.

Este trabajo prospectivo, que como ya hemos comentado anteriormente, es el de mayor volumen de pacientes; con 164, de los que 136 se engloban en el grupo de TCEG y 28 en los que presentan politraumatismos sin lesión cerebral, los cuales fueron considerados como controles. Etiológicamente las causas más frecuentes de los traumatismos fueron los accidentes de circulación, siendo los ocurridos con motocicletas los más habituales, seguidos de las precipitaciones. Predominan en varones y en personas jóvenes. En el grupo con TCEG tras la realización de estudio por escáner, las lesiones más frecuentemente encontradas son las lesiones masas evacuadas seguidas por las lesiones difusa tipo II y tipo III, según la clasificación de la TCDB. Los traumatismos torácicos, abdominales, de extremidades y vertebrales son los más frecuentemente encontrados en el grupo control. Analizamos también los factores que pueden influir en el desarrollo de lesión cerebral secundaria, encontrando que los más relacionados fueron la hipertermia y la baja PPC, en el mismo porcentaje, seguidos de la hipotensión arterial, la anemia, la HEC y la hipoxia respectivamente. El estudio hormonal se realizó al tercer día tras el traumatismo, determinando los niveles hormonales en sangre periférica y la funcionalidad de los cuatro ejes hipotálamo-hipofisario-órgano diana – ejes somatotropo, gonadotropo, corticotropo y tirotrópico.-

Comparando ambos grupos no hubo diferencias en cuanto al manejo de soporte vital ni de cuidados críticos. No existieron diferencias en cuanto a la utilización de fármacos que pudieran interferir en la determinación hormonal, principalmente en la utilización de dopamina que pudiera alterar la determinación de PRL. Encontramos diferencias significativas a favor del grupo con TCEG en cuanto al sexo varón, mayor APACHE II, mayor ISS y mayor porcentaje de diabetes insípida. Los traumatismos torácicos, abdominales, vertebrales y de extremidades

están más relacionados con el grupo control. No se encontró diferencias significativas en relación con la edad, IMC, traumas faciales y pélvico, traumas asociados, ni en muertes. Encontramos que en un 74.3% (101) de los pacientes con TCEG y un 78.6% (22) de los controles presentaron algún grado de hipopituitarismo. En relación con los niveles hormonales, las hormonas hipofisarias que aparecen descendidas con mas frecuencia en ambos grupos son la LH/FSH. La PRL y la ACTH pueden aparecer elevadas en un porcentaje de pacientes con TCEG, mientras que en el grupo control solamente la PRL aparece elevada, no apareciendo ningún paciente con elevación de la ACTH. Cuando analizamos las hormonas periféricas en ambos grupos las que aparecen descendidas en más pacientes son la testosterona y estradiol. En cuanto a la IGF-1 en función del valor del punto de corte es la tercera o cuarta hormona que mas frecuentemente aparece descendida. Niveles elevados de cortisol aparecen en ambos grupos, mientras que el déficit de cortisol solamente lo observamos en los pacientes politraumatizados sin TCEG. En este grupo la distribución hormonal es similar al grupo con lesión cerebral traumática.

Cuando comparamos estadísticamente ambos grupos, no existió diferencias con significado estadístico en la mayoría de las hormonas estudiadas, salvo en la determinación de PRL y ACTH. La hipoprolactinemia es mas frecuente, con "p" significativa, en los pacientes con TCEG que en el grupo control. No obstante la hiperprolactinemia la encontramos más frecuentemente en este último grupo sin que se alcance significación estadística. Unos niveles aumentado de ACTH, por hiperproducción se da solamente en el grupo con lesión cerebral. En ambos grupos están disminuidos los niveles plasmáticos de IGF-1, siendo mayor en el grupo control, con peso estadístico. Este peso estadístico aumenta si el nivel de

corte baja de 200 mcg/ml (valor de referencia en nuestro hospital) a 90 mcg/ml. El estudio de los cuatros ejes nos muestra un comportamiento similar en los dos grupos, aunque en el grupo con lesión cerebral es algo mayor su afectación sin que existan diferencias con significado estadístico. El eje mas frecuentemente afectado es el somatotropo, basado en los valores plasmáticos de IGF-1, y en segundo lugar el gonadotropo. Los ejes tirotrapos y corticotropos se afectan en una pequeña proporción. El estado nutricional también se afectan en ambos grupos sin que existan diferencias.

Desde el punto de vista metodológico es importante determinar cuándo realizar la toma de muestra sanguínea. Como ya se ha reseñado en otros apartados del presente trabajo, la gran variabilidad en los resultados de los distintos estudios que han investigado este problema, radica, en la metodología de estudio. Un aspecto importante de la misma es el momento en el que se realiza la toma de muestra para la determinación hormonal. En nuestro estudio se realizó al tercer día del traumatismo por considerar ese momento el más idóneo tras el periodo inicial de reanimación y estabilización. El manejo extrahospitalario de los pacientes en ambos grupos se ajustaron a las guías de soporte vital avanzado en el paciente traumatizado. En ambos grupos estaban intubados a la hora de la toma de muestra y en el caso del grupo de los TCEG se actuó según las recomendaciones de la Brain Trauma Foundation Guideline. Con esto se intenta evitar elementos diferenciadores que puedan influir en la funcionalidad hormonal y por tanto en su determinación.

Por tanto en nuestro estudio evidenciamos que:

1. Los déficit de hormonas hipofisarias mas frecuentemente encontradas coinciden en los dos grupos estudiados y son las gonadotropinas (LH/FSH),

En el grupo con TCEG aparecen un porcentaje de pacientes con elevación de la ACTH y PRL, mientras que en el grupo con politraumatismos sin lesión cerebral solamente observamos elevación de la PRL.

2. Los déficit de hormonas periféricas del eje hipotálamo-hipofisario mas frecuentes son los esteroides sexuales en ambos grupos.
3. No hay diferencias, con significación estadística, en las determinaciones plasmáticas de las hormonas medidas, salvo en tres, que son.
 - a. PRL. En el 72,6% de los TCEG y en el 65,3% del grupo control están alterado sus niveles. Están disminuidos en el 38,5% del grupo estudio y en el 11,5% de los traumatismos sin lesión cerebral (p 0,008), mientras que aparece elevada en el 53,8% del grupo control y en el 34,1% de los TCEG (p 0,056). En el grupo estudio son prácticamente iguales el porcentaje de pacientes que presentan hipo e hiperprolactinemia. Sin embargo en el grupo control es mayor el porcentaje con hiperprolactinemias. Podemos concluir que el patrón que predomina en el grupo control es la hiperprolactinemia, mientras que en el grupo con TCEG no hay un patrón diferenciador, aunque el déficit de PRL es ligeramente más frecuente.
 - b. ACTH: Existen alteraciones en los niveles de ACTH plasmáticas en el 24,3% de los pacientes con TCEG y en el 21,4% de los pacientes con traumatismos sin lesión cerebral. En el grupo control solamente se ha detectado déficit de ACTH y ningún caso de elevación de la misma. Por lo que la diferencia mas importante estriba en el patrón que cursa con elevación de la ACTH, 12,5% TCEG vs 0% grupo control (p 0,008).

- c. IGF-1: En ambos grupos predomina un patrón de descenso de esta hormona, que es mas acusado en el grupo control (66,1% vs 87% p 0,047 cuando el punto de corte es < 200 mcg/ml y 19,1% vs 39,3% p 0,020 cuando el punto de corte es < 90 mcg/ml).
4. El número de pacientes que presentaron afectación de al menos un eje fue alto en ambos grupos: 101/136 (74.3%) en el TCEG y de 22/28 (78.6%) en el grupo control. Lo más frecuente es la afectación de uno o dos ejes en cada paciente no encontrando ningún paciente en sendos grupos estudiados que presentaran 3 o más ejes afectados.
 5. Tampoco encontramos diferencias significativas cuando valoramos la afectación de los ejes en pacientes vivos y los que fallecieron en los grupos estudiados. En los pacientes con TCEG encontramos que 85 de los 115 pacientes que sobrevivieron (73.9%) presentaron alteración de al menos un eje. En los fallecidos, 21 paciente, 16 presentaron disfunción (76.2%), p0.82. En el grupo control 18 pacientes de los 23 que sobrevivieron (78.3%) y 4 de los 5 (80%), que fallecieron tuvieron afectado al menos un eje (p 0.93). Ello indica que no se mueren más los que presentan afectación de los ejes endocrinos hipotálamos hipofisarios.
 6. La tendencia de modificación de los cuatro ejes es similar en ambos grupos. El eje mas afectado es el somatotropo, objetivándose que es mayor la afectación en el grupo control. El 2º eje mas afectado es el gonadotropo con una mayor afectación en los pacientes con TCEG. El eje tirotrupo y corticotropo se afecta en una pequeña proporción y en ninguno de los cuatro ejes existió diferencias significativas estadísticamente en ambos grupos.

Cuando comparamos nuestros resultados con los existentes en la literatura, observamos que nuestro trabajo es el único existente que valora de una forma exhaustiva el eje hipotálamo-hipofisario en la primera semana tras el traumatismo. Además valoramos un grupo de pacientes homogéneos (TCEG) y comparamos los resultados con un grupo de pacientes traumatizados sin lesión cerebral, aunque con índice de gravedad similar. Por tanto y debido a estas diferencias metodológicas, nuestros resultados no pueden ser comparados estrictamente con los existentes en la literatura. Solamente el trabajo de Cernak et al⁹⁰ puede aproximarse al nuestro y en el que sin estudiar a fondo el eje hipotálamo-hipofisario observó una afectación frecuente de dicho eje en los pacientes con TCE y los ejes mas afectados por orden de frecuencia fueron, al igual que en nuestro estudio, el gonadotropo, tirotropo y corticotropo. Bondanelli et al¹² realizaron una revisión de los principales trabajos que estudian el eje hipotálamo-hipofisario a partir del primer mes del TCE, valorando a 344 pacientes con distintos grado de severidad de TCE. Aunque no es comparable con el presente trabajo, por las diferencias metodológicas, encontramos elementos coincidentes: ser un hallazgo frecuente en los TCE, la afectación de uno o dos ejes predominando la afectación de un solo eje neuroendocrino. También es coincidente el tipo de eje que con mas frecuencia se afecta, el somatotropo, a pesar de valorarse este eje por determinaciones diferentes a la nuestra (valoración de la concentración de GH), y en segundo lugar en frecuencia lo ocupa la afectación de eje gonadotropo. A diferencia de nuestro trabajo la afectación del eje posterior es menos habitual, la hormona hipofisaria que aparece mas veces deficitaria es la GH, mientras que en nuestro estudio fueron la FSH/LH y la frecuencia de hiperprolactinemia es menor de lo que nosotros hemos constatado.

En general, aunque hay diferencias, nuestros resultados son similares a los que acontecen a partir del primer mes.

Otro aspecto importante y novedoso de nuestro estudio, es comparar los resultados con un grupo de pacientes, no sanos, como ya se realizó en el trabajo de Agha et al⁹⁰, sino traumatizados sin lesión encefálicas con índices de gravedad similares. En ellos no encontramos diferencias significativas en cuanto a la afectación cualitativa ni cuantitativa de los ejes, salvo que la afectación del eje somatotropo es mayor en los pacientes sin lesión cerebral. En cuanto a las hormonas periféricas solamente encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación a tres hormonas: PRL, ACTH e IGF-1. Respecto a la PRL en el grupo con TCEG predomina el déficit, mientras que en el grupo control la hiperprolactinemia. La ACTH la encontramos elevada solamente en el grupo con TCEG. El déficit de IGF-1 es mas acusado en pacientes sin lesión encefálica. También encontramos diferencias, aunque sin peso estadístico, en relación a los niveles de cortisol, no existiendo déficit de cortisol en los pacientes con politraumatismos sin lesión encefálica.

Las hipótesis fisiopatológicas que pueden explicar dichas diferencias son:

1. La PRL es una hormona sintetizada, principalmente, en las células lactotropas de la adenohipófisis y que alguno autores¹¹¹⁻¹¹³ afirman que no se secreta solamente en la adenohipófisis sino también en otras partes del cerebro no identificada y cuyos mecanismos de regulación no son conocidos. Anatómicamente la zona hipofisaria donde se generan tiene una peculiaridad importante y es que es una zona con una precaria vascularización. Aunque su principal función está relacionada con la producción de leche tras el parto, se le ha relacionado con funciones

inmunomoduladoras¹¹⁴ y con el proceso de osificación en fracturas traumáticas⁴⁵. Su regulación se realiza principalmente a nivel hipofisario y los principales estímulos activadores son: los estrógenos, estrés, hipoglucemias inducidas por la insulina y la TRH. Esta última aunque es un potente estimulante de las células lactotróficas y por tanto de la liberación de PRL, no es el regulador fisiológico. La PRL es la única hormona hipofisaria cuyo influjo hipotalámico es inhibitorio y lo realiza a través de la dopamina. Esta llega a través de los vasos porta a las células lactotropa inhibiendo su síntesis y la secreción. Por tanto todos aquellos factores que modifiquen la concentración de dopamina pueden modificar la concentración de PRL. Si tenemos en cuenta que los principales mecanismos por los que pueden disminuir la concentración plasmática de PRL son: isquémico, traumático, inmunitario y por aumento del estímulo dopaminérgico, podemos explicar la disminución de los niveles de PRL en el TCEG mediante los siguientes mecanismos fisiopatológicos:

- a. Destrucción traumática de la hipófisis. Este mecanismo es poco probable ya que en los estudios tomográficos realizados a nuestros pacientes, en los que predominaban las lesiones tipo masa evacuada y las lesiones difusas tipo II y III, no se vieron lesiones a nivel hipofisarias.
- b. Isquemia absoluta o relativa de la adenohipófisis. Recordemos que la vascularización de la zona hipofisaria donde se encuentran las células lactotróficas, principales células productoras de PRL está pobremente vascularizada y que varios factores favorecedores de lesiones secundarias a nivel cerebral pueden favorecer la isquemia

absoluta o relativa de la adenohipófisis, originando una disminución en la síntesis y secreción de PRL. Entre estos factores encontramos: hipertermia, PPC baja, hipotensión, HEC e hipoxia. En nuestro estudio estos factores se encontraron en importantes porcentajes, siendo la hipertermia y la PPC baja las más frecuentemente encontradas. Además la coexistencia de dos o más de ellos aumentaría dicha probabilidad.

- c. Cuando se produce un estrés traumático que origina una lesión tisular se produce una doble respuesta. Por un lado se pone en marcha un estímulo nociceptivo que a través del sistema nervioso llega al tálamo, paraneocórtex y por último al hipotálamo, estimulando a las hormonas hipotalámicas y entre ellas a la dopamina que disminuiría la secreción de PRL. Por otro lado se inicia, igualmente un estímulo humoral-inmunológico mediado por interleukinas y el factor de necrosis tumoral (TNF) que a nivel hipotalámico estimularía la secreción de hormonas⁴⁷. Dicho estrés puede originar también estímulo en la síntesis y secreción de PRL no hipofisaria. En el TCEG puede afectarse la producción no hipofisaria de PRL por lesión cerebral difusa o focal, predominando el mecanismo que origina la disminución de PRL. En los traumatismos sin lesión cerebral puede predominar el estímulo no hipofisario que origina el aumento de PRL.
- d. Farmacológicamente no se explicaría ya que no hay diferencia en la utilización de dopamina exógena en ambos grupos.

2. Los mecanismos exactos por los que no encontramos pacientes con cortisol bajo ni pacientes con ACTH alta presentando niveles de cortisol alto, en el grupo control, no son bien conocidos. Las hipótesis fisiopatológicas más probables son las siguientes.

- a. En relación al hecho de no encontrar pacientes con ACTH elevada, a pesar de presentar niveles elevados de cortisol, la explicación fisiopatológica la debemos buscar en la respuesta neuroendocrina al trauma, expuesta por Chiolero et al⁴⁷ y recogida en la introducción de esta tesis. Cuando se origina un daño tisular se produce una doble respuesta; una inducida por estímulos nociceptivos y mediadores de la inflamación y que ejercen su acción a través del SNC, favoreciendo la síntesis y liberación de CRH y ACTH que a nivel de las glándulas suprarrenales aumentaría la síntesis y liberación de cortisol. Por otra parte y mediado por estímulos que actuarían a nivel de los quimiorreceptores (hipercapnia, acidosis) y barorreceptores (volumen y presión sanguínea) que a su vez estimularían receptores medulares y que ejercerían su acción final a través de nervios eferentes y estimulación adrenal, la cual aumentaría los niveles de cortisol y catecolaminas. El cortisol elevado ejerce una acción inhibitoria sobre la ACTH, disminuyendo su síntesis y liberación y además a la CRH le corresponde establecer el nivel de equilibrio (*set point*) de su funcionamiento, por lo que en presencia de altas concentraciones de cortisol y en ausencia de lesión encefálica, este mecanismo de regulación se realizaría normalmente impidiendo el aumento de la síntesis y

liberación de la ACTH. En función a este mecanismo encontramos niveles elevados de cortisol, cuya síntesis y liberación tendría un doble origen y por el mecanismo de regulación ejercida sobre un cerebro sin lesión, la ACTH estaría baja o normal y no elevada.

- b. La presencia de cortisol baja en el grupo con TCEG y no presentarse en los pacientes sin lesión encefálica, estaría en relación con los trastornos encefálicos primarios y secundarios que aparecen en los TCEG. Estos originarían disminución en la síntesis y liberación de ACTH y por tanto de los niveles de cortisol. Sin embargo en los controles la ausencia de lesión encefálica origina que los niveles de cortisol no solo provenga de la estimulación adrenal procedente de los estímulos medulares iniciados tras la lesión tisular sino también por el estímulo de la ACTH hipofisaria.
3. Encontrar concentraciones de IGF-1 menores en los pacientes con TCEG puede estar en relación con la principal limitación de este trabajo, que radica en la no medición de la GH. Sabemos que en el TCE hasta un 50% de los pacientes con déficit de GH pueden tener niveles normales de IGF-1 por mecanismos no conocidos^{5,7}. Tampoco sabemos si en los pacientes con TCEG los niveles de GH son mayores que en los politraumatizados que justificaría una menor estimulación hepática en la producción de IGF-1. Puede ocurrir que en el grupo de traumatizado sin lesión encefálica existan otros mecanismos por los disminuya la secreción de IGF-1.

Una clara debilidad del presente estudio ha sido la valoración de la función somatotropa, que se realizó únicamente mediante la determinación plasmática

de IGF-1. La valoración de la función somatotropa ha sido un aspecto controvertido, siendo clásicamente el test de tolerancia a la insulina la prueba de referencia mas aceptada¹¹⁵, aunque la presencia de complicaciones de esta prueba, tipo crisis convulsivas, ha hecho que mas recientemente se hayan aplicado pruebas dinámicas con el factor de liberación de la hormona del crecimiento^{87,116}. Sin embargo, la realización de este tipo de pruebas en la fase inicial de un TCEG puede ser complicada, por lo que la determinación de IGF-1 podría tener un valor indicativo de aquellos pacientes con posible déficit de GH, principalmente si el valor de IGF-1 es inferior a 90 ng/ml¹¹⁷. No obstante, la determinación de IGF-1 también plantea problemas como indicador de la secreción o de la acción de la hormona del crecimiento en la fase aguda de la enfermedad, ya que Agha et al¹¹⁸ no han registrado diferencias significativas en los niveles plasmáticos de IGF-1 entre pacientes deficientes o no de GH en la fase aguda del TCE. Por tanto a la luz de los resultados obtenidos en nuestro estudio solamente podemos afirmar que en la fase aguda de un TCEG existe un riesgo muy elevado de afectación del eje somatotropo y que a estos pacientes se les deberán estudiar dicho eje con test mas sensibles y específicos en fases mas tardías.

A pesar de estas incertidumbres sobre el significado y el manejo de la disfunción hipofisaria en la fase aguda del TCEG, nuestros resultados apoyan la necesidad de evaluar la función hipofisaria de estos pacientes como primer paso en el seguimiento endocrinológico a largo plazo, ya que estas alteraciones pueden persistir a lo largo del tiempo y constituirse como un factor de limitación en la calidad de vida de los supervivientes.

VII CONCLUSIONES

Las principales conclusiones a las que llegamos en el presente trabajo son:

1. En cuanto a la incidencia del presente proceso objetivamos que la presencia de disfunción del eje hipotálamo hipofisario en el grupo de TCEG es alta. 101 paciente de 136 (74.3%) presentaron al menos un eje disfuncionante. No encontramos diferencias significativas cuando lo comparamos con el grupo control. De éstos, 22 de 28 pacientes (78.6%) presentaron al menos alteración en un eje. En ninguno de los dos grupos se evidenciaron afectación de tres o más ejes, siendo la afectación de uno y dos ejes las alteraciones observadas. El eje mas frecuentemente afectado en ambos grupos es el gonadotropo. La deficiencia en la determinación de IGF-1 es el trastorno hormonal mas frecuente en ambos grupos.
2. En ambos grupos encontramos que las alteraciones neuroendocrinas y la afectación cualitativa y cuantitativa de los ejes hipotálamo hipofisario son similares. Esto orienta a que las alteraciones en los ejes en ambos grupos forman parte de la respuesta sistémica inicial al trauma.
3. Cuando comparamos la gravedad de ambos grupos estudiados, a través de las escalas de gravedad, APACHE II e ISS, observamos que el grupo con TCEG tiene mas gravedad no significativa estadísticamente que el grupo politraumatizado sin lesión encefálica.
4. No existe diferencias en cuanto a la afectación de los ejes entre los supervivientes y los fallecidos en ambos grupos. El presentar afectación de algunos de los ejes no aumenta, con significación estadística, la incidencia de muerte.

5. Lo objetivado en el presente estudio se presta como base para recomendar el establecer dentro del manejo general de los pacientes con TCEG la evaluación del eje hipotálamo hipofisario tanto en la fase aguda como a largo plazo, ya que estas alteraciones en un grupo de pacientes puede persistir a lo largo del tiempo y constituirse como un factor de limitación en su calidad de vida. Los mecanismos o circunstancias que lleva a que algunos pacientes persistan las alteraciones en el eje hipotálamo hipofisario no la sabemos actualmente, por lo que es necesario nuevos estudios tanto en fase precoz como a medio y largo plazo para aclarar dichas circunstancias.

VIII RESUMEN

Introducción

El traumatismo craneoencefálico conlleva una elevada tasa de mortalidad, morbilidad física y psicosocial. La morbilidad no está solamente relacionada con las lesiones encefálicas originadas por el traumatismo, sino que intervienen complicaciones acontecidas durante la evolución del proceso. Entre estas complicaciones, existen alteraciones neuroendocrinas con afectación del eje hipotálamo-hipofisario, que pueden originar o influir en la aparición de secuelas neurosicológicas que dificultan, entre los supervivientes de un traumatismo craneoencefálico grave, un adecuado rendimiento profesional y/o social.

Este estudio observacional, prospectivo, caso-control, analiza la existencia o no de disfunción hipofisaria anterior y si ésta es propia del daño cerebral que se origina en un TCEG o forma parte de la respuesta sistémica al trauma, en un colectivo de 136 pacientes con TCEG y 28 con traumatismo grave sin lesión encefálica.

Objetivos

Analizar las características de la función hipofisaria en la fase aguda de pacientes con TCEG y establecer la frecuencia inicial de disfunción hipofisaria y si ésta son propias de la lesión cerebral postraumática o bien forma parte de la respuesta sistémica al trauma.

Material y método

Estudio observacional, prospectivo, caso-control, realizado durante un periodo de 2 años y 9 meses (1 marzo del 2003 – 31 Diciembre del 2005), en una Unidad de Cuidados Intensivos neuroquirúrgico del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. Se incluyeron 164 pacientes, de los cuales 136 presentaban TCEG y 28 eran traumatizados graves sin lesión encefálica. Los pacientes presentaban edades comprendidas entre 16 y 65 años, ambas inclusive, con estancia superior a 48 horas y firmado el consentimiento informado por los familiares o representantes legales del paciente. Quedaron excluidos las embarazadas y los que tomaban corticoides, previamente al proceso. El soporte vital, en ambos grupos, se realizó siguiendo las recomendaciones del momento y el manejo de los pacientes con TCEG se ajustó a las recomendaciones de la Brain Trauma Foundation Guideline vigente en intervalo temporal del estudio. La valoración hormonal se realizó al tercer día tras el traumatismo y en la misma franja horaria: de 8 a 10 de la mañana. Los valores de referencias fueron los existente en nuestro laboratorio y en algunos se utilizaron los recomendados por la Asociación Norteamericana de Endocrinología. Los criterios usados sugestivos de disfunción hipofisaria fueron los aceptados, en ese momento por la literatura científica. La existencia de hipopituitarismo se consideró cuando se constató el déficit de al menos uno de los ejes hipofisarios estudiados.

Resultados

Se observó que tras un TCEG, 101 paciente (74.3%), y 22 (78.6%) pacientes con traumatismo y sin lesión encefálica, presentaron al menos un eje disfuncionante. En ambos grupos lo habitual fue la afectación de uno o dos

ejes, no apareciendo ningún paciente con afectación de tres o más ejes afectados. La frecuencia de afectación de los ejes en ambos grupos fue similar, siendo el eje mas habitualmente afectado el somatotropo. Este eje está mas afectado en el grupo sin traumatismo craneal, presentando esta diferencia significación estadística. De entre los fallecidos, es mayor el porcentaje que presentaban afectación hipofisaria, pero sin llegar a tener significado estadístico.

Conclusiones

La aparición de alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisaria en pacientes con TCEG es alta, no presentando diferencia estadísticamente significativa cuando los comparamos con pacientes traumatizados sin lesión encefálica. Esto orienta a que las lesiones en el eje hipotálamo-hipofisario, en ambos grupos, forma parte de la respuesta sistémica al trauma.

IX ABREVIATURAS

- **ACA:** Arteria cerebral anterior
- **ACP:** Arteria cerebral posterior
- **ACTH:** Hormona corticotropa o adrenocorticotropa
- **ADH:** Hormona antidiurética
- **Ang:** Angiotensina
- **APACHE II:** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
- **ATP:** Adenosín trifosfato
- **BHE:** Barrera hematoencefálica
- **CRH:** Corticotropin releasing hormone
- **FFA:** Ácidos grasos libres
- **FiO₂:** Fracción inspiratoria de oxígeno
- **FSH:** Hormona folículoestimulante
- **GCS:** Glasgow Coma Scale
- **GH:** Hormona del crecimiento
- **GHRH:** Growth releasing hormone
- **GHRH:** Growth hormone releasing inhibiting hormone (somatostatina)
- **Gn-RH:** Gonadotrophin releasing hormone
- **Hb:** Hemoglobina
- **HEC:** Hipertensión endocraneal
- **HSA:** Hemorragia subaracnoidea
- **IGF-BP:** Proteína transportadora de IGF
- **IGF-1:** Factor de crecimiento similar a la insulina
- **IL-6:** Interleukina-6
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **ISS:** Injury Severity Score

- **LAD:** Lesión axonal difusa
- **LCR:** Líquido cefalorraquídeo
- **LH:** Hormona luteinizante o luteoestimulante
- **LHRH:** Gonadotrophin releasing hormona
- **LOE:** Lesión ocupante de espacio
- **MSH:** Hormona melanoestimulante
- **NAV:** Neumonía asociada a ventilación mecánica
- **NPV:** Núcleo paraventricular
- **NSO:** Núcleo supraóptico
- **PA:** Presión arterial
- **PaO₂:** Presión arterial de oxígeno
- **PIC:** Presión intracraneal
- **PPC:** Presión de perfusión cerebral
- **PRA:** Plasma renin activity
- **PRL:** Prolactina
- **PtiO₂:** Presión tisular de oxígeno
- **PVC:** Presión venosa central
- **RAA:** Sistema renina angiotensina aldosterona
- **RIA:** Radioinmunoanálisis
- **RNE:** Respuesta neuroendocrina
- **SaO₂:** Saturación arterial de oxígeno
- **SDMO:** Síndrome de disfunción multiorgánico
- **SIADH:** Síndrome Inadecuado de ADH
- **SjO₂:** Saturación de oxígeno en el bulbo de la yugular
- **SNA:** Sistema nervioso autónomo

- **SNC:** Sistema nervioso central
- **SRIF:** Somatostatina
- **SRIS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- **SS:** Somatostatina
- **TAC:** Tomografía axial computerizada
- **TAM:** Tensión arterial media
- **TCDB:** Trauma Coma Data Bank
- **TCE:** Traumatismo craneoencefálico
- **TCEG:** Traumatismo craneoencefálico grave
- **TNF:** Factor de necrosis tumoral
- **TRH:** Thyrotrophin releasing hormone
- **TSH:** Hormona tiroestimulante o tirotrópica
- **T₄L:** Hormona T₄ libre
- **UCI:** Unidad de cuidados intensivos

X . BIBLIOGRAFIA

1. Marshall LF, Gautille T, Klauber MR, et al. The outcome of severe closed head injury. *J Neurosurg* 1991; 75 (Supl): 28-36.
2. Baker CC, Oppenheimer L, Stephens B, et al. Epidemiology of trauma deaths. *Am J Surg* 1980; 140:144-50.
3. Maas A, Dearden M, Servadei F, et al. Current recommendations for neurotrauma. *Curr Opin Crit Care* 2000;6:281-92.
4. Muñoz Sánchez MA, Murillo Cabezas F. Accidentes de tráfico: Análisis comparativo de datos hospitalarios vs. datos policiales. *Med Intensiva* 1993;17(Supl):103.
5. Turet L, Hausherr E, Thicoipe M, et al. The epidemiology of head trauma in Aquitania (France), 1986: a community- based study of hospital admissions and death. *Inter J Epidemiol* 1990;19:133-40.
6. Prada C, Prada R, Del Río MC, et al. Accidentes de tráfico en la población española. *Med Clin (Barc)* 1995;105:601-4.
7. Murillo F, Gilli M, Muñoz MA. Epidemiología del traumatismo craneoencefálico. En: Net A, Marruecos L. *Traumatismo craneoencefálico grave*. Springer-Verlag Ibérica. Barcelona 1996:1-9.
8. Carreras E, Goyanes C, Elizari MJ. Traumatismos graves por accidente de tráfico en la edad pediátrica. Causas y lesiones más frecuentes. *Emergencias* 2002;14:17-20.
9. J.M. Muñoz-Céspedes, N. Paúl-Lapedriza, C. Pelegrín-Valero, J. Tirapu-Ustarroz. Factores de pronóstico en los traumatismos craneoencefálicos. *Rev Neurol* 2001;32(4):351-64.

10. Junqué C. Secuelas neuropsicológicas de los traumatismos craneoencefálicos. *Rev Neurol*. 1999;28(4):423-29.
11. Levin H, Grafman J, Eisenberg H, eds. Neurobehavioral recovery from head injury. New York: Oxford University Press; 1987.
12. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC, De Marinis L, Uberti EC. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2005 May;152:679-91.
13. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impairment consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-4.
14. Marruecos L, Pérez M, Betbesé AJ, et al. Traumatismo craneoencefálico en el adulto : aspectos clínicos y radiológicos. *Med Clin (Barc)* 1996;107:405-9.
15. Levin HS, Saydkari C, Eisenberg HM, et al. Vegetative state after closed-head injury. A traumatic Coma Data Bank report. *Arch Neurol* 1991; 48:580-85.
16. Marshall LF, Bowers S, Klauber MR, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg* 1991; 75:14-20.
17. Talamonti G, Fontana RA, Bizzozero L, et al. Head-injured patients who talk and deteriorate (letter). *J Neurosurg*. 1992;77:161-2.
18. Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA. Head injury in man and experimental animals. *Acta Neurochir (Vien);Suppl.* 32,1983:15-30.
19. Graham DI, Adams JH, Gennarelli TA. Pathology of brain damage in head injury, in Cooper, P.R. (ed): *Head Injury*. Baltimore, Williams and Wilkins;1993:91-113.
20. Graham DI. Neuropathology of head injury, in Narayan RJ, Wilberger JE, Povlishock JT. (eds): *Neurotrauma*. New York, McGraw-Hill;1996:43-59.

21. Pitts LH, Mcintosh TK: Dynamic changes after brain trauma, in Braakman, R. (ed): Handbook of Clinical Neurology. Volume 13 (57): Head Injury. Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V. 1990:65-100.
22. Murillo F, Muñoz MA. Traumatismo craneoencefálico, en Salobrefia (ed): Principio de Urgencias, Emergencias y Cuidados críticos; 1999:1299-1306.
23. Gionis D, Ilias I, Moustaki M, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and interleukin-6 activity in children with head trauma and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 2003;16,49-54.
24. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. Stroke 1981;12:723-25.
25. Murillo F, Muñoz MA, Domínguez JM, et al. Hipertensión intracraneal postraumática. Med Intensiva 1989;13:467-73.
26. Lubillo C, Sánchez J, Arroyo. Monitorización de la presión tisular de oxígeno cerebral. Utilidad clínica, en Masson salvat (ed): Avances y tecnología en medicina intensiva; 2003:119-32.
27. Albanese J, Martin C. Emergency drug therapy of closed head injury. CNS Drugs. 1995;3:337-50S.
28. Chesnut RM. Medical management of severe head injury: present and future. New Horizons. 1995;3:581-93.
29. Gower DJ, Stuart Lee K, McWhorter JM. Role of subtemporal decompression in severe closed head injury. Neurosurgery. 1988; 23:417-22.
30. Maurizio A, Miglietta. DO, Laura J, et al. Decompressive laparotomy: A novel approach in the management of severe intracranial hipertensión. J Trauma. 2003;55:551-5.

31. Piek J, Chesnut RM, Marshall LF, et al. Extracranial complications of severe head injury. *J Neurosurg* 1992;77:901-7.
32. Brent E. Masel. Rehabilitation and hypopituitarism after traumatic brain injury. *Growth Hormone & IGF Research* 14 (2004) S108-S113.
33. Kalisky Z, Morrison DP, Meyers CA et al. A medical problems encountered during rehabilitation of patients with head injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1985,66, 25-29.
34. Ibañez J, Marsé P, Abadal JM. El fracaso multiorgánico precoz en el paciente politraumatizado. *Med Intensiva* 1989;13:485-8.
35. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, et al. Postinjury multiple organ failure: abdominal phenomenon. *J Trauma* 1996;40:510-12.
36. Sánchez Olmedo JI, Flores Cordero JM, Rincón Ferrari MD, Pérez Alé M. et al, Brain death after severe traumatic brain injury : The role of systemic secondary brain insults. *Transplantation proceeding* 2005;37;1990-95.
37. Pilitsis JG, Rengachary SS. Complications of head injury. *Neurol Res* 2001;23:227-36.
38. Sarrafzadeh AS, Peltonen EE, Kaisers U, et al. Secondary insults in severe head injury. Do multiply injured patient do worse? *Crit Care Med* 2001;29:1116-23.
39. Murray GD, Teasdale GM, Braakman R, et al. The European Brain Injury Consortium Survey of Head Injuries. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:223-36.
40. Sánchez JI, Gallego SL, Flores JM, et al. Complicaciones extracraneales en el traumatismo craneoencefálico grave. *Med Intensiva* 2003; 26: 162.
41. Paul D, Woolf MD. Hormonal response to trauma. *Crit Care Med* 1992;20(2):216-26.

42. Liebermam SA, Oberoi AL, Gilkison CR, et al. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun;86 (6):2752-6.
43. Oliver C, Mical RS, Porter JC. Hypothalamic-pituitary vasculature: evidence for retrograde blood flow in the pituitary stalk. *Endocrinology* 1997;101: 598-604.
44. Casanueva Freijó F, Lucas Morante T, Vicens-Calvet E. Enfermedades del hipotálamo y la adenohipófisis, en Harcourt (ed):Tratado de Medicina Interna. Farreras Rozman; 2000: 2282-314.
45. Wildburger R, Zarkovic N, Tonkovic G, et al. Post-traumatic hormonal disturbances: Prolactin as a link between head injury and enhanced osteogenesis. *J Endocrinol Invest:* 1998 Feb;21(2):78-86.
46. Darlington DN, Kaship K, Keil LC, Dallman MF. Vascular responsiveness in adrenalectomized rats with corticosterone replacement. *Am J Physiol* 1989;256:1274-81.
47. Chiolerio R, Berger M. Endocrine response to brain injury. *New Horiz.* 1994 Nov;2(4):432-42.
48. Selye H. The general adaptation syndrome and the disease of adaptation. *J. Clin Endocrinol Metab* 1946; 6:117-230.
49. Lilly M, Gann D. The hypothalamic-pituitary-adrenal-immune axis. A critical assessment. *Arch Surg* 1992;127:1463-74.
50. Yuan XQ, Wade CE. Neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury. *Front Neuroendocrinol* 1991;12(3):209-30.
51. Fischer L, Brown M. Central regulation of stress responses: Regulation of the autonomic nervous system and visceral function by corticotrophin releasing factor-41. *Baillières Clin Endocrinol Metab* 1991;5:35-50.

52. Gilbey M, Spyer K: Essential organization of the sympathetic nervous system. *Baillières Clin Endocrinol Metab* 1993;7:259-78.
53. Goldstein D. Stress-induced activation of the sympathetic nervous system. *Baillières Clin Endocrinol Metab* 1987;1:253-78.
54. Ganong W. Neuroendocrinology. In: *Basic and Clinical Endocrinology*. Greenspan FS(Ed). Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991, pp 66-78.
55. Sladek J. Sladek C: Morphology of the endocrine brain, hypothalamus, and neurohypophysis. Overview of the hypothalamus. In: *Principles y Practice of Endocrinology and Metabolism*. Becker KL (Ed). Philadelphia, JB Lippincott, 1990, pp 92-98.
56. Barton R. The neuroendocrinology of physical injury. *Baillières Clin Endocrinol Metab* 1987;1:355-74.
57. Gaillard R, Al-Damluji S. Stress and the pituitary-adrenal axis. *Baillières Clin Endocrinol Metab* 1987;1:319-54.
58. Cuthbertson D. Post shock metabolic response. *Lancet* 1942; 433-37
59. DeMaria EJ, Lilly MP, Gann DS. Potentiated hormonal response in a model of traumatic injury. *J Surg Res* 1987 Jul;43(1):45-51.
60. Amaral JF, Shearer JD, Mastrofrancesco B et al. The temporal characteristics of the metabolic and endocrine response to injury. *J Trauma* 1998 Sep;28(9):1335-52.
61. Chiolerio R, Schutz Y, Lemarchand T, et al. Hormonal and metabolic changes following severe head injury or noncranial injury. *J Parenter Enteral Nutr* 1989 Jan-Feb;13(1):5-12.
62. Gauthier DK, LeMone P. Trauma: the acute response. *AAOHN J* 1990 Oct;38(10):475-82.

63. Ronzoni G, Carli F. Hormonal and metabolic response to trauma: physiopathology and therapeutic management. *Minerva Anesthesiol* 1992 Jun;58(6):323-46.
64. Paul D, Woolf MD. Hormonal responses to trauma. *Crit Care Med* 1992 Feb;20(2):216-23.
65. Darlington DN, Shinsako J, Dallman MF. Paraventricular lesions: hormonal and cardiovascular responses to hemorrhage. *Brain Res* 1988;439:289-301.
66. King LR, McLaurin RL, Lewis HP et al. Plasma cortisol levels after head injury. *Ann Surg* 1972;172:975-85.
67. Ceballos R. Pituitary changes in head trauma. *Science* 1966;3:185-98
68. Crompton Mr. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain* 1971;94:165-72.
69. Daniel PM, Prichard MML, Treip CS. Traumatic infarction of the anterior lobe of the pituitary gland. *Lancet* 1959;2:927-30.
70. Daniel PM, Treip CS. Acute massive traumatic infarction of the anterior lobe. In: Gadner-Hill H, ed. *Modern trends in endocrinology, 2nd series*. New York: Hoeber, 1961:55-68.
71. Kornblum RN, Fisher RS. Pituitary lesions in craniocerebral injuries. *Arch Pathol* 1969;88:242-8.
72. Daniel PM, Prichard MML. Observations on the vascular anatomy of the pituitary gland and its importance in pituitary function. *Am Heart J* 1966;72:147-52.
73. Klinbeil GEG, Cline P. Anterior hypopituitarism: a consequence of head injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66:44-6.

74. Jambart S, Turpin G, Luc de Gennes JL. Panhypopituitarism secondary to head trauma: evidence for hypothalamic origin of deficit. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980;93:264-70.
75. Treip CS. Hypothalamic and pituitary injury. *J Clin Pathol* 1970;23(suppl 4):178-86.
76. Bevilacqua G, Fornaciari G. Clinico-pathological correlations in a case of post traumatic panhypopituitarism. *Acta Neuropathol (Berl)* 1975;31:171-7.
77. Fox JL, Falik JL, Shalhoub RJ. Neurosurgical hyponatremia: the role of inappropriate antidiuresis. *J Neurosurg* 1971;34:506-14.
78. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2004 Jun;21(6):685-96.
79. Raham DI. Neuropathology of Head Injury, in Narayan RJ, Wilberger JE, Povlishock JT. (eds): *Neurotrauma*. New York, McGraw-Hill; 1996: 43-59.
80. Ceballos R. Pituitary changes in head trauma (analysis of 102 consecutive cases of head injury). *Alabama J Med Sci* 1966; 3: 185-98.
81. Edwards OM, Clack JDA. Post-traumatic hypopituitarism. Six cases and revision of the literature. *Medicine* 1986;65:281-90.
82. Benvenga S, Campenní A, Ruggeri RM, et al. Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Apr;85(4):1353-61.
83. Kelly DF, Gaw Gonzalo IT, Cohan P, et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurismal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 2000;93:743-52.

84. Lieberman SA, Oberoi AL, Glikison CR, et al . Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2752-56.
85. Agha A, Thornton E, O'Kelly P, et al. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Dec;89(12):5987-92.
86. Agha A, Phillips J, O'Kelly P, et al. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: Implications for assessment and treatment. *Am J Med* 2005 Dec;118(12):1416.
87. Leal-Cerro A, Flores Cordero JM, Rincon M, et al. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62: 525-32.
88. Schneider HJ, Schneider M, Saller B, et al. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol* 2006;154:259-65.
89. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6085-92.
90. Cemak I, Savic VJ, Lazarov A, et al. Neuroendocrine response following graded traumatic brain injury in male adults. *Brain Inj* 1999;13:1005-15.
91. Clark JD, Raggatt PR, Edwards OM, Hypotalamic hypogonadism following major head injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 29: 153-65.
92. Chiolerio R, Lemarchand T, Schutz T, et al. Plasma pituitary hormone levels in severe trauma with or without head injury. *J Trauma* 1998; 28:1368-74.

93. Hackl JM, Gottardis M, Wieser C, et al. Endocrine abnormalities in severe traumatic brain injury. A cue to prognosis in severe craniocerebral trauma?. Intensive Care Med 1991;17:25-9.
94. De Marinis L, Mancini A, Valle D, et al. Hypothalamic derangement in traumatized patients: growth hormone (GH) and prolactin response to thyrotrophin-releasing hormone and GH-releasing hormone. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 50:741-47.
95. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Theodorakopoulou M, et al. Endocrine abnormalities in critical care patients with moderate-to-severe head trauma: incidence, pattern and predisposing factors. Intensive Care Med 2004 Jun;30(6);1051-57.
96. Agha A, Rogers B, Mylotte D, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury: Clin Endocrinol (Oxf) 2004 May; 60(5):584-91.
97. Tariverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, et al. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 month study. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2105-11.
98. Cohan P, Wang C, McArthur DL, et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: A prospective study. Crit Care Med 2005; 33:2358-66.
99. van der Berghe G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. Eur J Endocrinol 2000;143:1-13.
100. Association for the Advancement of Automobile Medicine. The Abbreviated Injury Scale: 1990 Revisión. De Plaines, IL. Association for the Advancement of Automobile Medicine; 1991.
101. Brain Trauma Foundation. Critical pathway for the treatment of established intracranial hypertension. J Neurotrauma 1996;13:719-20

- 102.** Elovic EP. Anterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. Part I. J Head Trauma 2003;18(6):541-43.
- 103.** Cyran E. Hypophysenschading durch schadelbasifaktur. Dtsch. Med. Wochenschr. 44 (1918) 1261.
- 104.** Escamilla RF, Lissner H. Simmonds disease. J Clin Endocrinol 1942 ;2:65-96.
- 105.** Altman R, Pruzanski W. Post-traumatic hypopituitarism. Ann Intern Med 1961 55:149-54.
- 106.** Casanueva FF, Ghigo E, Popovic V, and the Athens TBI and Hypopituitarism Study Group. Hypopituitarism following traumatic brain injury (TBI) : A guideline decalogue. J Endocrinol Invest 2004; 27:793-95.
- 107.** Springer J, Chollet A. A traumatic car crash. Lancet 2001;357:1848.
- 108.** Agha A. Rogers B. Sherlock M, et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. J Clin Endocrinol Metab 2004 Oct; 89(10):4929-36.
- 109.** Samadani U, Reyes-Moreno I, Buchfelder M. Endocrine dysfunction following traumatic brain injury: mechanisms, pathophysiology and clinical correlations. Acta Neurochir Suppl 2005;93:121-5.
- 110.** Urban RJ. Hypopituitarism after acute brain injury. Growth Horm IGF Res 2006 Jul;16 Suppl A:S25-9.
- 111.** Wilson DM, Emanuele NV, Jutgens J.K, et al. Prolactin message in brain and pituitary of adult male rats is identical: PCR cloning and sequencing of hypothalamic prolactin cDNA from intact and hypophysectomised adult male rats. Endocrinology 1992;131: 2488

112. Emanuele NV, Jurgens JK, Halloran MM et al. The rat prolactin gene is expressed in brain tissue: detection of normal and alternatively spliced prolactin messenger RNA. *Mol Endocrinol* 1992;6:35,
113. Di Carlo R, Muccioli G, Papotti M, et al. Characterization of prolactin receptor in human brain and choroid plexos. *Brain Res* 1992;570:341.
114. Principios de Medicina Interna. Harrison 14ª edición, Vol II 2243-46.
115. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
116. Cordido F, Alvarez-Castro P, Isidro ML, et al. Comparison between insulin tolerance test, growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), GHRH plus acipimos and GHRH plus GH-releasing peptide-6 for the diagnosis of adult GH deficiency in normal subjects, obese and pituitary patients. *Eur J Endocrinol* 2003;149:117-22.
117. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM et al. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;Feb 87(2):773-8.
118. Agha A, Rogers B, Mylotte D, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004 May; 60(5):584-91.
119. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Sep; 61(3):320-6.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el tribunal en el día de la fecha, integrado por los abajo firmantes, para evaluar la tesis doctoral de D. *Miguel Ángel* titulada *D. g. p. en Neurociencias en la fase aguda del traumatismo craneoencefalico grave* acordó otorgarle la calificación de *Sustentado con Lode*

Sevilla, a 16 de Diciembre de 2008

Vocal,
Miguel Ángel

Presidente,
[Signature]

Vocal,
[Signature]

Secretario,
[Signature]

Vocal,
[Signature]

Doctorando,
[Signature]