

HIPOPITUITARISMO TRAS TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO EN EL ADULTO: Guía clínica del área de neuroendocrinología de la SEEN

Eva Fernández Rodríguez¹, Rocío Villar Taibo², Ignacio Bernabeu^{2*}

¹ Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense.

² Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña.

*Autor de correspondencia

Autor de correspondencia: Ignacio Bernabeu; Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela; Rúa da Choupana s/n 15706, Santiago de Compostela; Telf: 981955611; e-mail: ignacio.bernabeu.moron@sergas.es

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses con respecto al contenido de este artículo.

Palabras clave: Traumatismo craneoencefálico, TCE, hipopituitarismo, déficit de GH, déficit de ADH. Traumatic brain injury, TBI, hypopituitarism, GH deficiency, ADH deficiency.

Abreviaturas:

ACTH: hormona corticotropa
ADH: hormona antidiurética o vasopresina
ApoE: apolipoproteína E
BDNF: factor neurotrópico derivado del cerebro
CRH: hormona liberadora de corticotropina
DMO: densidad mineral ósea
FSH/LH: hormonas folículo estimulante y luteinizante,
GCS: *Glasgow Comma Scale*
GH: hormona de crecimiento
GHRH: hormona liberadora de GH
GHRP-6: hexapéptido liberador de hormona del crecimiento
IGF-1: factor de crecimiento similar a insulina tipo 1
IL-1: interleukina 1
IL-1 β : interleukina 1 β
IL-6: interleukina 6
IMC: índice de masa corporal
TCE: traumatismo craneoencefálico
TNF- α : factor de necrosis tumoral α
TSH: tirotropina
T4: tiroxina

Resumen

El traumatismo craneoencefálico (TCE) se asocia con disfunción hormonal hipofisaria con una incidencia variable, dependiendo del momento y de los métodos utilizados para evaluar la función hipofisaria y de factores relacionados con el traumatismo, como su gravedad, su localización anatómica y los fármacos utilizados la fase aguda tras el mismo. La hipófisis puede dañarse de forma directa por el impacto o de forma secundaria a factores como la isquemia, la inflamación, la excitotoxicidad o alteraciones inmunológicas que frecuentemente acompañan al traumatismo. En fases agudas el déficit más relevante es el de ACTH, ya que no detectarlo y tratarlo puede comprometer la vida del paciente. Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo tras TCE son las típicas de los ejes hormonales deficitarios, aunque la combinación hipopituitarismo-traumatismo se ha asociado con un mayor deterioro a nivel cognitivo, peor perfil metabólico y mayor afectación de la calidad de vida. Uno de los retos clínicos es determinar qué pacientes se benefician de una evaluación hormonal sistemática tras sufrir un traumatismo, y por tanto de sustitución hormonal y cuál es el momento apropiado para hacerlo así como los métodos diagnósticos más adecuados para hacerlo.

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) is associated with pituitary hormone dysfunction with a variable incidence, depending on the time and methods used to assess pituitary function and factors related to the trauma, such as its severity, its anatomical location and the drugs used in the acute phase after the trauma. The pituitary gland can be damaged directly by the impact or secondary to factors such as ischemia, inflammation, excitotoxicity or immunological alterations that frequently accompany trauma. In acute phases ACTH deficiency is the most relevant, since failure to detect and treat it can compromise the patient's life. Clinical manifestations of hypopituitarism after TBI are typical of each hormone deficient axes, although the combination hypopituitarism-trauma has been associated with greater cognitive deterioration, worse metabolic profile and greater impairment of quality of life. One of the clinical challenges is to determine which patients benefit from a systematic hormonal evaluation after suffering a trauma, and therefore from hormone replacement, and what is the appropriate time to do so, as well as the most suitable diagnostic methods to do it.

Introducción

El traumatismo craneoencefálico (TCE) constituye un problema de salud pública debido a su alta incidencia y a las secuelas que conlleva. Se ha estimado que 69 millones de personas sufrirán un TCE cada año (1), siendo mayor la incidencia en los países industrializados, en los que se ha descrito una incidencia entre 200 y 235 casos por 100.000 habitantes/año (2,3).

El TCE constituye la principal causa de muerte en jóvenes, y en aquellos casos no fatales se asocia con consecuencias clínicas importantes incluyendo secuelas cognitivas, conductuales y sociales a medio y largo plazo (3,4). Además, debido a las alteraciones estructurales y funcionales que ocurren a nivel cerebral tras un TCE pueden desarrollarse disfunciones neuroendocrinas, que añaden a su vez una importante morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes.

Epidemiología del hipopituitarismo tras TCE

La primera descripción de un caso de hipopituitarismo asociado a un TCE fue publicada en 1918 (5). Desde entonces, numerosos trabajos han evidenciado que los traumatismos craneales se asocian con grados variables de disfunción hormonal hipofisaria. En una serie de pacientes adultos con hipopituitarismo publicado por nuestro grupo, el TCE representó la causa del déficit hormonal en el 1,4% de los casos (6). Sin embargo, su impacto en la actualidad como causa de hipopituitarismo es esperable que sea mayor, debido al mayor reconocimiento de las causas traumáticas como causa de disfunción hormonal en los últimos años, lo que ha conllevado una mayor investigación del mismo.

La prevalencia de hipopituitarismo tras un TCE no es del todo bien conocida. Los estudios en este sentido han obtenido resultados muy variables (7-14), probablemente por su heterogeneidad en cuanto a la gravedad del traumatismo, metodología diagnóstica y el momento de la evaluación de la función hormonal (15,16). En un metaanálisis publicado en el año 2007, la prevalencia global de hipopituitarismo tras un TCE fue del 27,5% (17), y varió según la gravedad del TCE, evaluada

según la escala GCS (*Glasgow Comma Scale*) (18). En los casos graves ($GCS \leq 8$) la prevalencia fue del 35,3%, en los moderados ($GCS 9-12$) del 10,9% y en los casos leves ($GCS \geq 13$) fue del 16,8%. Cabe destacar que la mayoría de los casos leves incluidos en estos estudios precisaron hospitalización y/o intervención neuroquirúrgica. La mayoría de los trabajos han encontrado una prevalencia mayor de hipopituitarismo en casos moderados y graves (7,8,14,19) aunque otros no han encontrado relación entre la gravedad del TCE y la prevalencia de disfunción hormonal (9,12,13).

El tiempo transcurrido tras el TCE también condiciona la prevalencia de hipopituitarismo, ya que muchos de los déficits detectados en fase aguda se resuelven con el tiempo (17). En otra revisión sistemática, que incluyó más de 5.000 pacientes, un tercio de los pacientes desarrolló algún grado de disfunción hormonal tras un TCE (20) y el tiempo transcurrido desde el TCE a la evaluación de la disfunción influyó en los resultados. En la fase aguda (menos de 3 meses desde el TCE) la prevalencia de hipopituitarismo fue del 45%, disminuyendo al 36% si la evaluación se realiza más tardíamente (entre los 3 y 12 meses desde el traumatismo) y al 32% si se realiza a partir del año (20). Una revisión posterior de 29 estudios, con más de 2.700 casos mostró una prevalencia de hipopituitarismo un año después del TCE del 31,8%, siendo mayor en los TCE moderados y graves (21). En estudios prospectivos, con una evaluación sistemática, se han descrito prevalencias mayores, de hasta el 50,9% un año después del TCE (14,22).

En relación con la prevalencia de déficits hormonales, la mayoría de las veces se detectan déficits aislados de un único eje hormonal (21). El déficit de GH, frecuentemente aislado, es el más prevalente (17), detectándose como media en el 22% de los casos (21). En fase aguda de un TCE existen cambios hormonales fisiológicos que pueden simular un déficit de GH, de gonadotrofinas o un hipotiroidismo central, y que no son más que la respuesta fisiológica a una situación de estrés por enfermedad crítica (23). Se han descrito niveles circulantes de GH elevados, normales o disminuidos asociados a niveles de IGF-I disminuidos en la mayoría de los pacientes (24,25). Del

mismo modo, se han descrito cambios hormonales compatibles con un hipotiroidismo central y con hipogonadismo hipogonadotrofo en el 6,2% y 10,2% de los casos, respectivamente (21). Con frecuencia se diagnostican en etapas tempranas tras el TCE, especialmente en casos graves y se resuelven en la mayoría de los casos en evaluaciones más tardías (26). Sin embargo, también se ha descrito el desarrollo de nuevos déficits hormonales años después del TCE, siendo el déficit de GH también el más prevalente en las evaluaciones más tardías, presente en el 28% de los pacientes a los 5 años del traumatismo (27).

El déficit del ACTH es el más relevante en la fase aguda de un TCE ya que puede comprometer la vida del paciente de no ser tratado adecuadamente. La prevalencia media del hipoadrenalismo postraumático es del 10% (21), aunque en los estudios publicados varía ampliamente desde el 2 al 78%. Estudios prospectivos que evaluaron el déficit de ACTH demostraron que la prevalencia en fase aguda varía del 10 al 41% con test basales y del 11% tras test de estimulación con ACTH. Los diferentes puntos de corte empleados, los tests utilizados para el diagnóstico, el tiempo transcurrido desde el TCE hasta la evaluación y la gravedad del traumatismo son factores que modifican esta prevalencia. Múltiples estudios han demostrado la asociación entre aumento de morbilidad y mortalidad y el hipoadrenalismo postraumático agudo (26,28). En la fase aguda de un TCE, existen cambios adaptativos al estrés que incluyen un aumento en el cortisol sérico, con pérdida del ritmo circadiano y ausencia de supresión de cortisol tras 1mg nocturno de dexametasona. Sin embargo, algunos pacientes en fase aguda presentan una reducción en la secreción de cortisol, sobre todo en aquellos con TCE moderado y grave, que conlleva un aumento de la morbi-mortalidad (27). A largo plazo, la mayoría de los pacientes consiguen una recuperación de la función adrenal, aunque una pequeña proporción también puede desarrollar déficits tardíos (27).

En el caso del hipopituitarismo posterior, el déficit de ADH es frecuente en fase aguda (12), pero prácticamente siempre transitorio y la aparición de nuevos casos a largo plazo es anecdótica. El desarrollo de déficit de ADH conlleva un pronóstico desfavorable (28).

Fisiopatología del hipopituitarismo tras TCE

Se han descrito diversos mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo de hipopituitarismo tras un TCE (29). Su aparición vendrá condicionada por diversos factores relacionados con el propio traumatismo como:

- La **localización de la lesión** (cápsula hipofisaria, lóbulo anterior o posterior de la hipófisis, tallo hipofisario, sistema vascular, etc.).
- La **gravedad del traumatismo** (según la puntuación en la GCS, leve: 13-15 puntos, moderado: 9-12 puntos o grave ≤ 8 puntos) (18).
- El **daño cerebral secundario** que puede ocurrir tras el daño inicial, asociado a mecanismos de hipotensión, hipoxia, edema cerebral o hemorragia y principalmente las alteraciones inflamatorias e inmunes (neuroinflamación persistente o autoinmunidad), que pueden contribuir a perpetuar la disfunción hipofisaria.
- El **estrés de la enfermedad crítica y efecto de las medicaciones** utilizadas para el tratamiento de los pacientes con TCE en fase aguda (30). Un estudio encontró que casi el 50% de los pacientes tenían insuficiencia adrenal secundaria tras un TCE moderado-severo y lo relacionó con el uso muy frecuente de determinados fármacos en las unidades de críticos que pueden alterar el eje adrenal (opioides, fenobarbital, heparina en altas dosis, etomidato) (31). En estos casos puede ser importante monitorizar los niveles de cortisol para prevenir el desarrollo de una crisis adrenal.

- **Otros factores** asociados a un mayor riesgo de hipopituitarismo son la edad avanzada, fracturas de la base del cráneo, el daño axonal difuso o lesión visible en pruebas de imagen y la estancia prologada en UCI (22).

En la literatura científica se clasifica habitualmente la fisiopatología del daño tras TCE en dos categorías distintas: daño primario y daño secundario (32).

El ***daño primario*** se refiere al daño producido en el momento del TCE por efecto directo de las fuerzas externas transferidas al contenido intracraneal, en este caso al hipotálamo o la hipófisis, o por compresión por las estructuras que los rodean. A nivel patológico el daño primario puede inducir la aparición de daño axonal difuso, hemorragia o contusión cerebral y hemorragias o hematomas extra-axiales (epidurales, subdurales, intraventriculares o subaracnoideos). Dentro de las lesiones más susceptibles de inducir daño hipofisario y afectar a su función estarían las fracturas de la base craneal con afectación de la silla turca o las hemorragias hipofisarias.

El ***daño secundario*** tras la lesión primaria se relaciona con una serie de mecanismos claves en la fisiopatología del daño tras TCE que incluyen la isquemia, la excitotoxicidad y la inflamación (Figura 1).

1- Isquemia: puede aparecer en contexto de vasoespasmo, daño vascular o por oclusión microvascular, y se relaciona con la aparición de hipoxia, edema, hipotensión o anemia. El riesgo de isquemia es mayor en la hipófisis anterior, cuyo aporte sanguíneo depende de vasos hipofisarios más largos, mientras que el tallo y la hipófisis posterior se nutren de pequeños capilares portales, menos susceptibles de sufrir daño. Esto explica que la disfunción hipofisaria anterior sea más frecuente que la posterior tras un TCE. El tipo de disfunción hormonal hipofisaria encontrada también puede explicarse en parte por el mecanismo lesional. Así, se postula que los déficits de GH y gonadotropinas son más frecuentes cuando hay daño isquémico, porque estas células se encuentran en los laterales de la hipófisis, zona que está nutrida por vasos hipofisarios mayores y más susceptibles de daño por traumatismo. Por el contrario, los

déficits de TSH o ACTH serían menos frecuentes porque las células tirotropas y corticotropas se encuentran en la parte central de la hipófisis, vascularizadas por pequeños vasos menos expuestos.

- 2- Excitotoxicidad: está causada por una elevación anormal de neurotransmisores excitadores, fundamentalmente glutamato, que se liberan de forma incontrolada tras un TCE. En altas concentraciones estos neurotransmisores actúan como excitotoxinas sobre los canales iónicos, alterando la permeabilidad celular y produciendo un flujo anormal no regulado de electrolitos entre los espacios intra y extracelulares (33).
- 3- Inflamación: tras un TCE se produce una reacción inflamatoria general que puede también afectar a la hipófisis. Tras la inflamación aguda, se puede cronificar el proceso y las secuelas a largo plazo de la neuroinflamación dependerán de la gravedad de la lesión y de la capacidad cerebral para conseguir restablecer la homeostasis. Así, los TCE leves pueden producir una alteración transitoria de la barrera hematoencefálica y por tanto un flujo de moléculas y células inflamatorias a través de esa barrera dañada de manera temporal, hasta su recuperación. Sin embargo, los traumatismos graves o repetidos pueden causar una alteración más crónica a este nivel iniciando un proceso inflamatorio que puede durar meses o incluso años. Esta condición de inflamación crónica se ha relacionado con la aceleración del proceso de envejecimiento cerebral (*inflammaging*), que puede empeorar el funcionamiento neuronal y disminuir los procesos de neurogénesis, a través de la reducción de factores neurotróficos IGF-1 o BDNF (34). Este proceso podría explicar los hallazgos de algunos estudios que relacionan los TCE con un aumento en la probabilidad de desarrollar a largo plazo disfunción cognitiva, alteraciones de conducta o enfermedades neurodegenerativas (35,36).

La inflamación tras un TCE provoca una activación inmunológica y una liberación aumentada de citoquinas proinflamatorias, como la IL-1 o el TNF- α , responsables del daño inflamatorio. En estudios animales se ha encontrado un aumento significativo en la expresión de

IL-1 β y proteína ácida fibrilar glial en la corteza cerebral, el hipotálamo y la hipófisis anterior tras el traumatismo. Todos estos cambios podrían ser responsables de la activación y persistencia de la inflamación que puede llevar a la aparición de daño neuronal difuso e hipopituitarismo (37). Algunas evidencias sugieren también que el inflamasoma, un complejo multiproteico ligado con la inmunidad innata, responsable de la activación de caspasas proinflamatorias, puede actuar como un potencial biomarcador del daño por TCE y podría predecir en parte las consecuencias relacionadas con la neuroinflamación (34).

Otro de los mecanismos que tienen que ver con el sistema inmune y la inflamación tras un TCE es el de la autoinmunidad. En investigaciones recientes se ha encontrado una interacción entre autoinmunidad e hipopituitarismo tras TCE y algunos estudios sugieren que la disfunción hipofisaria es mayor en aquellos pacientes que desarrollan anticuerpos antihipofisarios o antihipotalámicos. Estos anticuerpos pueden aparecer cuando se produce disrupción de la barrera hematoencefálica, permitiendo la salida de proteínas cerebrales a la circulación y generando una respuesta inmune. Se han detectado tras TCE de diferente gravedad, incluso en pacientes con trauma leve crónico (boxeadores), y pueden persistir hasta 5 años tras el diagnóstico. Los títulos altos de anticuerpos se han relacionado con un mayor desarrollo de deficiencias hipofisarias y una menor recuperación de la función hipofisaria a largo plazo. En pacientes con anticuerpos antihipotalámicos positivos se encontró una alta prevalencia de déficit de GH y ACTH, sin casos de déficit de ADH. Esto podría sugerir que estos anticuerpos se dirigen principalmente hacia las células productoras de GHRH y CRH, en lugar de las células secretoras de vasopresina. Por tanto, se ha hipotetizado que la presencia de estos autoanticuerpos se puede considerar marcador y factor de riesgo de deterioro hipofisario, especialmente a elevados títulos. Sin embargo, la mayor parte de la evidencia a este respecto procede de los estudios de un mismo grupo investigador, con muestras relativamente pequeñas, en estudios en su mayoría no prospectivos y sin valoración precoz de la función hipofisaria tras el trauma para tener como referencia de base (27,38). Por tanto,

esta hipótesis etiopatogénica precisa todavía de más evidencia experimental como para incorporar de rutina la determinación de dichos anticuerpos.

La predisposición genética también se ha postulado como uno de los mecanismos subyacentes para disfunción hipofisaria tras TCE. La Apolipoproteína E es clave para reducir la neuroinflamación y para la reparación de membranas celulares. Así, esta proteína aumenta en el sistema nervioso central tras un trauma, posiblemente para reducir la liberación de especies reactivas de oxígeno y de citoquinas inflamatorias (como $\text{TNF}\alpha$; IL1 o IL6). Algunos trabajos relacionan la presencia de determinados polimorfismos de ApoE con el pronóstico tras un TCE. La ApoE3 es la isoforma con propiedades antiinflamatorias más marcadas, logrando reducción de los niveles de citoquinas proinflamatorias tanto en la circulación sistémica como en el sistema nervioso central. Esto justificaría que el polimorfismo ApoE3 presente mejores resultados en cuanto al daño hipofisario tras TCE, mientras que otros, como el polimorfismo ApoE4, se hayan asociado a un peor pronóstico (39,40).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones del hipopituitarismo tras TCE incluyen un amplio espectro clínico, que puede oscilar entre síntomas leves e inespecíficos, que incluso se solapan con los propios del daño traumático (astenia, anorexia o cefalea), hasta cuadros graves que pueden poner en riesgo la vida del paciente y precisan tratamiento inmediato, como la crisis suprarrenal aguda o alteraciones hidroelectrolíticas graves (41).

Factores como el número de deficiencias hormonales, la gravedad de estos déficits o el tiempo que se tarda en hacer el diagnóstico y comenzar su tratamiento serán claves para determinar la expresión clínica del hipopituitarismo en estos pacientes.

Los pacientes con hipopituitarismo tras TCE típicamente presentarán la sintomatología clásica del tipo de déficit hormonal que padezcan, al igual que en el hipopituitarismo por otras

causas. Sin embargo, existen diversas evidencias en la literatura que apoyan que este tipo de hipopituitarismo en particular puede asociar con mayor frecuencia alteraciones cognitivas, metabólicas y de calidad de vida (42).

- **Clínica clásica de los déficits hormonales hipofisarios:**

En la fase aguda, que comprende las 2 primeras semanas tras el TCE, hay que prestar atención desde el punto de vista clínico a dos situaciones por su riesgo vital y necesidad de tratamiento inmediato: la crisis adrenal aguda (hiponatremia, hipoglucemia, hipotensión, fatiga, confusión, requerimiento de altas dosis de vasopresores y aumento del riesgo de mortalidad) y las alteraciones de la natrema (déficit de ADH e hiponatremia) (28).

Los déficits de GH y gonadotropinas, aunque son los más frecuentes, no son clínicamente muy relevantes (17,43). El hipotiroidismo central puede aparecer y contribuir a la clínica de astenia, letargia y confusión, pero es difícil de discriminar su efecto en esta fase temprana. La hiperprolactinemia por compresión del tallo o por estrés puede causar alteraciones en el ciclo menstrual y clínica de disfunción sexual junto con el hipogonadismo (32).

Tras la fase aguda la clínica del paciente puede experimentar cambios. Por una parte, pueden recuperarse algunas deficiencias transitorias (por ejemplo, la recuperación del hipocortisolismo ocurre en el 50% y la del déficit de ADH en el 90%), no obstante, el paciente puede presentar nueva sintomatología asociada a la aparición de nuevos déficits, siendo los más frecuentes en fase crónica el de GH y gonadotropinas (32,44).

- **Alteraciones neurocognitivas:**

Las alteraciones neurocognitivas son una secuela frecuente después de un TCE y pueden afectar tanto a la atención, la memoria, la velocidad de procesamiento de la información, las funciones ejecutivas como a funciones aún más robustas, como el lenguaje y las habilidades de construcción (45). Estos déficits pueden suponer una dificultad importante para lograr la reinserción de los pacientes en la vida laboral y social.

Hay diferentes factores causales implicados en la aparición de las alteraciones cognitivas tras TCE, incluyendo el hipopituitarismo, el daño inducido por el traumatismo en sí o el síndrome por estrés postraumático. Aunque existe una superposición entre estos cuadros clínicos, es importante hacer una correcta valoración y diagnóstico diferencial, puesto que cuando los síntomas cognitivos se relacionan con el hipopituitarismo pueden mejorar con el reemplazo hormonal. Cada uno de los déficits hormonales hipofisarios pueden contribuir a la aparición de clínica neurocognitiva. No obstante, parece que el de GH es el que cognitivamente puede tener más repercusión. El déficit de GH se ha relacionado en algunos trabajos con afectación del crecimiento dendrítico, somático y neuronal, así como con alteraciones en la regulación del metabolismo de la glucosa cerebral en áreas corticales relacionadas con la memoria, las funciones ejecutivas e intelectuales (46). De este modo, diversos trabajos (11,47,48), aunque no todos (49) evidencian peores resultados en la función cognitiva en presencia de un déficit de GH.

El hipotiroidismo se asocia con retraso en el procesamiento de la información o alteraciones en la memoria a corto plazo (50,51). El hipogonadismo en varones se ha asociado con el riesgo de desarrollo de Alzheimer y el tratamiento con testosterona en estos casos mejora la memoria (52,53). En mujeres con hipogonadismo los estudios sobre reemplazo con estrógenos y función cognitiva parecen arrojar resultados más conflictivos (54). El hipocortisolismo puede conllevar alteraciones en el ánimo, disminución de memoria o incluso psicosis franca (55).

- **Alteraciones metabólicas:**

La afectación hipotálamo- hipofisaria tras TCE se relaciona con la aparición en estos pacientes de un perfil metabólico desfavorable, que condiciona un aumento en su morbimortalidad. Entre los cambios metabólicos más descritos se incluyen: alteraciones glucémicas, resistencia insulínica, dislipemia (aumento del colesterol total, del colesterol LDL o de los triglicéridos), aumento del peso e índice de masa corporal (IMC), cambios en la composición corporal con distribución abdominal de la grasa y disminución de la DMO (23,56).

Los factores que favorecen estos cambios metabólicos tras un TCE son diversos: la afectación de los centros hipotalámicos del apetito, saciedad o de la homeostasis energética, cambios en el ritmo circadiano, la inactividad o la menor capacidad de realizar actividad aeróbica en relación con secuelas del TCE, la necesidad de fármacos que interfieren en el peso y en el metabolismo para tratar complicaciones post-TCE (corticoides, antidepresivos, antiepilépticos, etc.) y por supuesto también el hipopituitarismo (42,57). Así, el hipotiroidismo reduce el gasto metabólico basal, el hipogonadismo se relaciona con pérdida de masa ósea y muscular, y el déficit de GH, que tiene un papel principal en las alteraciones metabólicas, se asocia a afectación del metabolismo glucémico y lipídico, aumenta el IMC y la cintura y disminuye la DMO (32,42). En conjunto, estas alteraciones clínicas metabólicas pueden empeorar o retrasar la capacidad de rehabilitación del paciente tras el TCE.

- **Alteraciones en la calidad de vida (QoL):**

Otro aspecto importante en el espectro clínico del hipopituitarismo tras TCE es la alteración en la calidad de vida, que se ha descrito relacionada fundamentalmente con el déficit de GH. Los pacientes que desarrollan déficit de GH tras el traumatismo presentan niveles más altos de depresión y peores puntuaciones en los test en cuanto a la percepción de su salud física, fatiga y niveles de energía, bienestar emocional, dolor y salud general (58). Es esperable que estas alteraciones puedan repercutir negativamente en su capacidad de recuperación tras el traumatismo.

Diagnóstico

A nivel práctico, uno de los factores más relevantes es determinar qué pacientes de los que sufren un TCE se benefician de ser evaluados, el momento más apropiado para hacerlo y los métodos diagnósticos más adecuados.

¿A qué pacientes evaluar?

Debido a la alta cantidad de pacientes que sufren algún episodio de TCE, no sería factible a nivel práctico evaluar a todos los pacientes. En el caso de TCE leves, según la GCS, la evaluación

no se considera coste-efectiva en la mayoría de los casos (59). En un estudio que evaluó la función hipofisaria en pacientes que precisaron asistencia médica en un servicio de urgencias, sin necesidad de ingreso o intervención posterior encontró que la prevalencia de hipopituitarismo fue menor del 1% (60). Sin embargo, otros estudios encontraron prevalencias similares entre los pacientes con TCE leve y moderado según la GCS, debido a que los pacientes clasificados como leves en estos estudios presentaban otros factores de riesgo (17). Por tanto, en los casos de TCE leve “complicado”: aquellos casos que precisen ingreso hospitalario mayor de 24h, intervención neuroquirúrgica o monitorización en unidad de críticos, que presenten alteraciones anatómicas en pruebas de imagen o aquellos que desarrollen síntomas compatibles con hipopituitarismo agudo, como desequilibrio hidroelectrolítico o insuficiencia suprarrenal aguda, se recomienda la evaluación diagnóstica (32,59,60). Los casos leves, dados de alta desde el servicio de urgencias si no han presentado pérdida de conciencia o presentan un episodio de amnesia postraumática inferior a 30 minutos no precisan evaluación hormonal (61).

Los casos graves, a menudo cursan con numerosas secuelas que condicionan la vida del paciente. Los pacientes con expectativa de vida muy reducida o muy mala calidad de vida, no se benefician de tratamiento substitutivo y por tanto el cribado tampoco está recomendado. En el resto de los casos, de gravedad moderada, el cribado se recomienda en todos los pacientes (Figura 2) (9).

¿Cuándo realizar la evaluación?

Los estudios publicados hasta la fecha han incluido evaluaciones desde las primeras horas tras el TCE hasta 23 años después y sólo unos pocos han incluido estudios con un diseño y metodología estructurada para la evaluación diagnóstica (62).

El detectar disfunciones hormonales en fases tempranas tras el TCE no se asoció con la persistencia de dichas deficiencias a largo plazo (62). Por tanto, en fase aguda, definida como los 14 días posteriores a un TCE, el único eje hormonal a evaluar sistemáticamente es el corticotropo,

debido al impacto que produce en el pronóstico del paciente de no ser detectado y tratado adecuadamente (28). Se recomienda realizar una evaluación de los niveles de cortisol entre el día 1 y 4 tras el TCE de forma sistemática y repetirlo entre los días 5-10 si existe sospecha clínica de hipoadrenalismo (hipotensión, hiponatremia, hipoglucemia o necesidad de mayor dosis de vasopresores) (61). En casos seleccionados, que cursen con hipernatremia y/o poliuria debe descartarse una diabetes insípida. El resto de los ejes no se recomienda evaluarlos en fase aguda, debido a que no existe ninguna evidencia que apoye el tratamiento de estos ejes hormonales en fases tempranas tras un TCE (63). Pasada la fase aguda, a los 3-6 meses del traumatismo, deben evaluarse los ejes tirotropo y gonadotropo y nuevamente el eje corticotropo. El déficit de GH, debido a la alta recuperación de deficiencias, no se recomienda evaluarlo hasta pasado un año desde el traumatismo, momento en que se recomienda realizar una evaluación hormonal completa (17,63) (Tabla 2). Algunos casos seleccionados, aquellos con múltiples déficits hormonales, con clínica compatible con afectación del eje somatotropo o con concentraciones de IGF-I ≤ 2 DE para edad y sexo (64), podrían beneficiarse de una evaluación temprana (a los 3-6 meses) de la reserva de GH.

¿Cuál es el método más apropiado para el diagnóstico?

Los métodos diagnósticos del hipopituitarismo en contexto de TCE no son diferentes a los habituales para otras causas de hipopituitarismo, si bien la selección de los tests a realizar o su interpretación puede variar.

El diagnóstico de insuficiencia adrenal, en fase aguda tras un TCE, se realiza mediante una determinación basal de cortisol a primera hora de la mañana. En general un valor de cortisol superior a 15 $\mu\text{gr/dL}$ excluye un déficit de ACTH, un valor menor de 3 $\mu\text{gr/dL}$ lo confirma y valores intermedios requieren de un test de estímulo para confirmación. Sin embargo, en la fase aguda tras un TCE estos puntos de corte no son aplicables, ya que se produce una elevación fisiológica de los niveles de cortisol. Ello ha llevado a proponer un punto de corte mayor, 11 $\mu\text{gr/dL}$ (300nmol/L),

por debajo del cual se establecería el diagnóstico de insuficiencia adrenal y requeriría tratamiento sustitutivo en los pacientes (28,61,65). Realizar test de estímulo en este contexto precoz no es clínicamente adecuado en la mayoría de los casos. La hipoglucemia insulínica es inadecuada por razones de seguridad y el test de estimulación con ACTH no discriminarían los casos agudos en los que aún no diese tiempo a desarrollar insuficiencia (32,64). En fases tardías, es preferible el test de estímulo con ACTH con dosis bajas, de 1-2 μ gr para evitar estímulos suprafisiológicos que enmascaren los resultados (66). Los nuevos inmunoensayos, con método competitivo, han demostrado una mayor sensibilidad y especificidad en la detección de insuficiencia adrenal con puntos de corte para cortisol más bajos. Valores de cortisol tras estímulo superiores a 18 μ gr/dL (500nmol/L) según los inmunoensayos habituales o a 13,4 μ gr/dL (374nmol/L) según los nuevos inmunoensayos, excluyen el déficit (67).

En el caso del hipotiroidismo, la evaluación incluye determinaciones basales de T4 libre y TSH. Un estudio realizó el test de estimulación con TRH en los casos sospechosos de hipotiroidismo central con las determinaciones hormonales basales normales, aunque no demostró mayor precisión diagnóstica (8).

Para el diagnóstico del hipogonadismo las determinaciones basales de gonadotropinas con esteroides sexuales y la historia menstrual en mujeres premenopáusicas son suficientes para establecer el diagnóstico.

En relación con el diagnóstico del déficit de GH, a realizar al menos 1 año tras el TCE, los niveles de IGF-I suelen ser un marcador muy fiable de qué casos presentan un déficit de GH. Al igual que en otros casos de hipopituitarismo, en presencia de un déficit hormonal hipofisario múltiple una IGF-I disminuida será suficiente para establecer el diagnóstico (32). Sin embargo, en déficits aislados o casos sospechosos con IGF-I normal se requiere de un test de confirmación para establecer el diagnóstico, como la hipoglucemia insulínica, el test de glucagón o el estímulo combinado con GHRH y arginina u otro secretagogo de GH. En casos de déficit aislado, es

necesario confirmar el resultado mediante un segundo test diagnóstico (68). La hipoglucemia insulínica, está considerada el estándar oro en la evaluación del déficit de GH confirmando el diagnóstico si el pico de GH en el adulto es inferior a 5 µgr/L (grave si es menor de 3 µgr/L). Sin embargo, en contexto de TCE su utilidad es menor. Su realización está contraindicada en ciertas situaciones clínicas como aquellas con riesgo de convulsión, frecuente en fases posteriores a un TCE (69). Además, los estudios que utilizaron el test de hipoglucemia insulínica en TCE detectaron una prevalencia menor de hipopituitarismo, por lo que su sensibilidad en estos casos podría ser menor (70,71). De forma alternativa, la determinación de GH tras estímulo con macimorelina (GHRVVELIN®) o con GHRH + GHRP-6 ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de déficit GH al no estar influida su precisión por factores que modifican la secreción de GH, como la obesidad, el sexo o la edad (72,73). En el caso de que existan otros déficits hormonales, estos deben estar correctamente sustituidos al evaluar la reserva de GH.

La diabetes insípida o déficit de ADH debe sospecharse en presencia de poliuria (diuresis superior a 40 ml/kg de peso/d). En estos casos debe realizarse una determinación de osmolalidad urinaria y plasmática simultánea (55): la presencia de osmolalidad plasmática elevada y de un ratio osmolalidad urinaria / plasmática < 2 apoya el diagnóstico de déficit de ADH. La determinación de coceptina basal y estimulada puede ser útil en el diagnóstico una vez superada de la fase aguda del TCE.

En relación con el seguimiento de estos pacientes, varios trabajos que evaluaron la función hipofisaria más allá de un año tras el TCE han detectado una reducción en la frecuencia de hipopituitarismo a los 3 (62) y 5 años del traumatismo (27), especialmente en los casos leves. Sin embargo, en los TCE graves, la probabilidad de persistencia del déficit es mayor. Por ello, en ausencia de estudios prospectivos, longitudinales y a más largo plazo, se recomienda realizar un control clínico y bioquímico anual al menos durante 5 años en todos los casos leves de TCE, para detectar posibles recuperaciones de los déficits hormonales detectados así como aparición de

nuevas deficiencias. En los casos moderados y graves, debido a la escasa probabilidad de recuperación de déficits hormonales, debe realizarse control del tratamiento sustitutivo. Si a los 12 meses, no hay déficits hormonales, no es necesario control posterior, salvo sospecha clínica (tabla 2).

Tratamiento

El tratamiento del hipopituitarismo secundario al TCE consiste en la sustitución de los ejes hormonales deficitarios y las bases para el tratamiento son las mismas que para otras causas de disfunción hormonal hipofisaria (41). Para iniciar la terapia de sustitución debe tenerse en cuenta la posibilidad de recuperación de ejes hormonales por lo que debemos diferenciar el tratamiento en fase aguda y en fase crónica tras el TCE (42). En la fase aguda debe realizarse sustitución del eje adrenal lo antes posible tras la confirmación del déficit (28,31), mientras que no existe evidencia suficiente para recomendar la sustitución del eje tiroideo, somatotropo y gonadotropo, a menudo transitorios (17,30,63). En cuanto a la terapia de sustitución más apropiada en fase aguda se recomienda hidrocortisona vía oral 30mg/día en los pacientes estables, e hidrocortisona intravenosa, 50-150mg cada 8 horas o infusión intravenosa continua a 15mg/hora en los pacientes críticos e inestables. La dosis se ajustará según respuesta clínica y se mantendrá a dosis de estrés mientras el paciente esté inestable y precise tratamiento vasopresor (74,75). Posteriormente, se recomienda continuar con corticoides a dosis fisiológicas (15-20 mg/d) hasta que se pueda realizar la reevaluación del eje (64). El tratamiento de rutina con corticoesteroides en pacientes críticos tras un TCE no está indicado, al no haber demostrado beneficios (76).

Respecto al déficit de GH, estudios experimentales han demostrado que la GH juega un papel crucial en los mecanismos de proliferación celular y reparación neuronal, al modular la plasticidad neuronal, la formación de mielina y regular el tono vascular (77). Sin embargo, no existen estudios clínicos que evalúen los efectos del tratamiento sustitutivo con GH en fase aguda

del TCE en pacientes deficitarios. En otros contextos los resultados se han mostrado contradictorios y el tratamiento con GH no se recomienda en fase aguda del TCE ni durante los primeros 12 meses tras el mismo (64). En cuanto al déficit de TSH y FSH/LH tampoco existe evidencia para recomendar el tratamiento en fases agudas tras el TCE (61). El tratamiento con hormona tiroidea en pacientes críticos por patologías distintas al TCE no ha demostrado mejoría (78).

Por el contrario, en fase crónica y con déficits hormonales establecidos el tratamiento es el recomendado para las deficiencias hormonales hipofisarias de cualquier otra etiología.

En cuanto al déficit de GH, el tratamiento sustitutivo ha demostrado mejorar la función cognitiva, incluyendo memoria, velocidad de procesamiento de la información, vocabulario, función ejecutiva o aprendizaje verbal (79-81) y se plantea como un tratamiento fundamental asociado a los tratamientos de rehabilitación al haber demostrado aumentar la fuerza muscular, la capacidad aeróbica y mejorar la composición corporal tras un año de tratamiento. Sin embargo, aunque es probable el efecto del déficit de GH y su tratamiento en la composición corporal al igual que ocurre en otras causas de hipopituitarismo, no existen estudios específicos que evalúen los beneficios del tratamiento en la masa muscular, masa grasa y la DMO en pacientes con déficit de GH tras TCE.

Respecto a la mejoría en la calidad de vida, las puntuaciones y resultados son inferiores en los casos de TCE respecto a otras causas a pesar de tener déficits bioquímicos aparentemente más leves (58,82). Sin embargo, los beneficios que se consiguen con el tratamiento son mayores respecto a los conseguidos en otras causas y persisten a largo plazo (82)

En el caso del resto de los ejes, no existen estudios publicados que evalúen los efectos a largo plazo del tratamiento de la disfunción hipofisaria (gonadal, tiroidea y corticotropa) en pacientes tras TCE, aunque de ser detectadas deficiencias el tratamiento debe instaurarse según las indicaciones generales para el hipopituitarismo (41,55).

Conclusiones

El TCE constituye un problema de salud pública debido a su elevada frecuencia y la alta morbilidad y discapacidad que conlleva. El hipopituitarismo secundario es frecuente y conlleva un aumento en la morbilidad, así como una limitación en la capacidad funcional y recuperación tras el mismo. Más allá del daño directo por el TCE, se han identificado complejos mecanismos de excitotoxicidad, isquemia, inflamación o alteraciones inmunológicas que explicarían la aparición del hipopituitarismo. Su diagnóstico exige establecer criterios homogéneos en el cribado, como los pacientes candidatos a evaluar, el momento para hacerlo y los métodos diagnósticos. En fase aguda, el detectar y tratar el déficit de ACTH es vital, mientras que el resto de los ejes no se benefician de intervenciones tempranas debido a su alta posibilidad de recuperación. En fases crónicas, el hipopituitarismo, además de cursar con las manifestaciones clásicas puede estar implicado en la aparición de secuelas neurocognitivas, así como contribuir al empeoramiento en la calidad de vida que sufren estos pacientes. El tratamiento de los déficits hormonales en estos casos ha demostrado mejorar la calidad de vida, de las alteraciones metabólicas y de la composición corporal. Sin embargo, son necesarios estudios a largo plazo que determinen el beneficio real de tratar de forma crónica a este subgrupo de pacientes.

Bibliografía:

1. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung YC, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2018 Apr 1;1–18.
2. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006 Mar;148(3):255–68; discussion 268.
3. Maas AIR, Menon DK, Manley GT, Abrams M, Åkerlund C, Andelic N, et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. noviembre de 2022;21(11):1004-60.
4. Salazar AM, Warden DL, Schwab K, Spector J, Braverman S, Walter J, et al. Cognitive rehabilitation for traumatic brain injury: A randomized trial. Defense and Veterans Head Injury Program (DVHIP) Study Group. *JAMA*. 2000 Jun 21;283(23):3075–81.
5. Simmonds M. Ueber Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang. *Dtsch Med Wochenschr*. 1918;(40):322–3.
6. Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, Martinez-Silva IM, Cadarso-Suarez C, Casanueva FF, et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Feb;78(2):278–84.
7. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg*. 2000 Nov;93(5):743–52.
8. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jun;86(6):2752–6.

9. Agha A, Rogers B, Sherlock M, O’Kelly P, Tormey W, Phillips J, et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Oct;89(10):4929–36.
10. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2004 Jun;21(6):685–96.
11. Popovic V, Pekic S, Pavlovic D, Maric N, Jasovic-Gasic M, Djurovic B, et al. Hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury (TBI) and its possible relation with cognitive disabilities and mental distress. *J Endocrinol Invest.* 2004 Dec;27(11):1048–54.
12. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavò S, Scaroni C, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6085–92.
13. Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, Murillo F, Pujol M, Garcia-Pesquera F, et al. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 May;62(5):525–32.
14. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2105–11.
15. Benvenga S. The history of pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *Pituitary.* 2019 Jun;22(3):229–35.
16. Klose M, Feldt-Rasmussen U. Chronic endocrine consequences of traumatic brain injury - what is the evidence? *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Jan;14(1):57–62.

17. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA*. 2007 Sep 26;298(12):1429–38.
18. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet Lond Engl*. 1974 Jul 13;2(7872):81–4.
19. Schneider HJ, Schneider M, Kreitschmann-Andermahr I, Tuschy U, Wallaschofski H, Fleck S, et al. Structured assessment of hypopituitarism after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 1242 patients: the German interdisciplinary database. *J Neurotrauma*. 2011 Sep;28(9):1693–8.
20. Lauzier F, Turgeon AF, Boutin A, Shemilt M, Côté I, Lachance O, et al. Clinical outcomes, predictors, and prevalence of anterior pituitary disorders following traumatic brain injury: a systematic review. *Crit Care Med*. 2014 Mar;42(3):712–21.
21. Emelifeonwu JA, Flower H, Loan JJ, McGivern K, Andrews PJD. Prevalence of Anterior Pituitary Dysfunction Twelve Months or More following Traumatic Brain Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma*. 2020 Jan 15;37(2):217–26.
22. Schneider M, Schneider HJ, Yassouridis A, Saller B, von Rosen F, Stalla GK. Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Feb;68(2):206–12.
23. Klose M, Juul A, Struck J, Morgenthaler NG, Kosteljanetz M, Feldt-Rasmussen U. Acute and long-term pituitary insufficiency in traumatic brain injury: a prospective single-centre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Oct;67(4):598–606.
24. Jeevanandam M, Holaday NJ, Petersen SR. Plasma levels of insulin-like growth factor binding protein-3 in acute trauma patients. *Metabolism*. 1995 Sep;44(9):1205–8.

25. Wagner J, Dusick JR, McArthur DL, Cohan P, Wang C, Swerdloff R, et al. Acute gonadotroph and somatotroph hormonal suppression after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2010 Jun;27(6):1007–19.
26. Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Tormey W, Phillips J, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 May;60(5):584–91.
27. Tanriverdi F, De Bellis A, Ulutabanca H, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, et al. A five year prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: is hypopituitarism long-term after head trauma associated with autoimmunity? *J Neurotrauma*. 2013 Aug 15;30(16):1426–33.
28. Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, O’Sullivan EP, O’Brien MMC, Sherlock M, et al. Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3229–37.
29. Karamouzis I, Pagano L, Prodham F, Mele C, Zavattaro M, Busti A, et al. Clinical and diagnostic approach to patients with hypopituitarism due to traumatic brain injury (TBI), subarachnoid hemorrhage (SAH), and ischemic stroke (IS). *Endocrine*. 2016 Jun;52(3):441–50.
30. Javed Z, Qamar U, Sathyapalan T. Pituitary and/or hypothalamic dysfunction following moderate to severe traumatic brain injury: Current perspectives. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(6):753.
31. Cohan P, Wang C, McArthur DL, Cook SW, Dusick JR, Armin B, et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10):2358–66.
32. Gasco V, Cambria V, Bioletto F, Ghigo E, Grottoli S. Traumatic Brain Injury as Frequent Cause of Hypopituitarism and Growth Hormone Deficiency: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Front Endocrinol*. 2021 Mar 15;12:634415.

33. Bullock R, Zauner A, Woodward JJ, Myseros J, Choi SC, Ward JD, et al. Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury. *J Neurosurg*. 1998 Oct;89(4):507–18.
34. Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Traumatic brain injury and amyloid- β pathology: a link to Alzheimer's disease? *Nat Rev Neurosci*. 2010 May;11(5):361–70.
35. Guaraldi F, Grottoli S, Arvat E, Ghigo E. Hypothalamic-Pituitary Autoimmunity and Traumatic Brain Injury. *J Clin Med*. 2015 May 19;4(5):1025–35.
36. Smith DH, Johnson VE, Stewart W. Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: substrates of dementia? *Nat Rev Neurol*. 2013 Apr;9(4):211–21.
37. Mele C, Pingue V, Caputo M, Zavattaro M, Pagano L, Prodam F, et al. Neuroinflammation and Hypothalamo-Pituitary Dysfunction: Focus of Traumatic Brain Injury. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 7;22(5):2686.
38. Tanriverdi F, De Bellis A, Battaglia M, Bellastella G, Bizzarro A, Sinisi AA, et al. Investigation of antihypothalamus and antipituitary antibodies in amateur boxers: is chronic repetitive head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *Eur J Endocrinol*. 2010 May;162(5):861–7.
39. Diaz-Arrastia R, Gong Y, Fair S, Scott KD, Garcia MC, Carlile MC, et al. Increased risk of late posttraumatic seizures associated with inheritance of APOE epsilon4 allele. *Arch Neurol*. 2003 Jun;60(6):818–22.
40. Tanriverdi F, Taheri S, Ulutabanca H, Caglayan AO, Ozkul Y, Dundar M, et al. Apolipoprotein E3/E3 genotype decreases the risk of pituitary dysfunction after traumatic brain injury due to various causes: preliminary data. *J Neurotrauma*. 2008 Sep;25(9):1071–7.
41. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet Lond Engl*. 2007 Apr 28;369(9571):1461–70.

42. Caputo M, Mele C, Prodam F, Marzullo P, Aimaretti G. Clinical picture and the treatment of TBI-induced hypopituitarism. *Pituitary*. 2019 Jun;22(3):261–9.
43. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavò S, Gasperi M, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Sep;61(3):320–6.
44. Agha A, Phillips J, O’Kelly P, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: implications for assessment and treatment. *Am J Med*. 2005 Dec;118(12):1416.
45. Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary Dysfunction After Traumatic Brain Injury: A Clinical and Pathophysiological Approach. *Endocr Rev*. 2015 Jun 1;36(3):305–42.
46. Park KD, Lim OK, Yoo CJ, Kim YW, Lee S, Park Y, et al. Voxel-based statistical analysis of brain metabolism in patients with growth hormone deficiency after traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2016;30(4):407–13.
47. Cheng CM, Mervis RF, Niu SL, Salem N, Witters LA, Tseng V, et al. Insulin-like growth factor 1 is essential for normal dendritic growth. *J Neurosci Res*. 2003 Jul 1;73(1):1–9.
48. León-Carrión J, Leal-Cerro A, Cabezas FM, Atutxa AM, Gomez SG, Cordero JMF, et al. Cognitive deterioration due to GH deficiency in patients with traumatic brain injury: a preliminary report. *Brain Inj*. 2007 Jul;21(8):871–5.
49. Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Zivkovic V, Djurovic B, Jovanovic V, et al. Chronic cognitive sequelae after traumatic brain injury are not related to growth hormone deficiency in adults. *Eur J Neurol*. 2010 May;17(5):696–702.
50. Denicoff KD, Joffe RT, Lakshmanan MC, Robbins J, Rubinow DR. Neuropsychiatric manifestations of altered thyroid state. *Am J Psychiatry*. 1990 Jan;147(1):94–9.

51. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JGP, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005 Dec;153(6):747–53.
52. Cherrier MM, Craft S, Matsumoto AH. Cognitive changes associated with supplementation of testosterone or dihydrotestosterone in mildly hypogonadal men: a preliminary report. *J Androl*. 2003;24(4):568–76.
53. Jellinger KA, Paulus W, Wrocklage C, Litvan I. Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer disease. Comparison of two retrospective autopsy cohorts with evaluation of ApoE genotype. *BMC Neurol*. 2001 Dec 18;1:3.
54. Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update*. 2007;13(2):175–87.
55. Gray S, Bilski T, Dieudonne B, Saeed S. Hypopituitarism After Traumatic Brain Injury. *Cureus [Internet]*. 2019 Mar 1 [cited 2022 Aug 1]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/16566-hypopituitarism-after-traumatic-brain-injury>
56. Prodam F, Gasco V, Caputo M, Zavattaro M, Pagano L, Marzullo P, et al. Metabolic alterations in patients who develop traumatic brain injury (TBI)-induced hypopituitarism. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc*. 2013 Aug;23(4):109–13.
57. Mossberg KA, Masel BE, Gilkison CR, Urban RJ. Aerobic capacity and growth hormone deficiency after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2581–7.
58. Kelly DF, McArthur DL, Levin H, Swimmer S, Dusick JR, Cohan P, et al. Neurobehavioral and quality of life changes associated with growth hormone insufficiency after complicated mild, moderate, or severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2006 Jun;23(6):928–42.
59. Kgosidialwa O, Agha A. Hypopituitarism post traumatic brain injury (TBI): review. *Ir J Med Sci*. 2019 Nov;188(4):1201–6.

60. van der Eerden AW, Twickler MTB, Sweep FCGJ, Beems T, Hendricks HT, Hermus ARMM, et al. Should anterior pituitary function be tested during follow-up of all patients presenting at the emergency department because of traumatic brain injury? *Eur J Endocrinol*. 2010 Jan;162(1):19–28.
61. Tanriverdi F, Kelestimur F. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury: clinical perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1835–43.
62. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Apr;68(4):573–9.
63. Glynn N, Agha A. Which patient requires neuroendocrine assessment following traumatic brain injury, when and how? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jan;78(1):17–20.
64. Quinn M, Agha A. Post-Traumatic Hypopituitarism-Who Should Be Screened, When, and How? *Front Endocrinol*. 2018;9:8.
65. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003 Feb 20;348(8):727–34.
66. Thaler LM, Blevins LS. The low dose (1-microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Aug;83(8):2726–9.
67. Raverot V, Richet C, Morel Y, Raverot G, Borson-Chazot F. Establishment of revised diagnostic cut-offs for adrenal laboratory investigation using the new Roche Diagnostics Elecsys® Cortisol II assay. *Ann Endocrinol (Paris)*. octubre de 2016;77(5):620-2.
68. Leal-Cerro A, Rincón MD, Domingo MP. Disfunción neuroendocrina y agresión cerebral. Reunión de consenso. *Endocrinol Nutr*. 2009 Jul;56(6):293–302.
69. Sarlos S, Inder WJ. Selective use of the insulin tolerance test to diagnose hypopituitarism. *Intern Med J*. 2013 Jan;43(1):89–93.

70. Herrmann BL, Rehder J, Kahlke S, Wiedemayer H, Doerfler A, Ischebeck W, et al. Hypopituitarism following severe traumatic brain injury. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 2006 Jun;114(6):316–21.
71. Klose M, Stochholm K, Janukonyté J, Lehman Christensen L, Frystyk J, Andersen M, et al. Prevalence of posttraumatic growth hormone deficiency is highly dependent on the diagnostic set-up: results from The Danish National Study on Posttraumatic Hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):101–10.
72. Popovic V, Leal A, Micic D, Koppeschaar HP, Torres E, Paramo C, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet Lond Engl.* 2000 Sep 30;356(9236):1137–42.
73. Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, Popovic V, Luger A, Strasburger CJ, et al. Sensitivity and specificity of the macimorelin test for diagnosis of AGHD. *Endocr Connect.* enero de 2021;10(1):76-83.
74. Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critical illness. *J Intensive Care Med.* 2007;22(6):348–62.
75. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):3888–921.
76. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2004 Oct 9;364(9442):1321–8.
77. Aberg ND, Brywe KG, Isgaard J. Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain. *ScientificWorldJournal.* 2006 Jan 18;6:53–80.

78. Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Hormonal and metabolic strategies to attenuate catabolism in critically ill patients. *Curr Opin Pharmacol*. 2004 Dec;4(6):621–8.
79. High WM, Briones-Galang M, Clark JA, Gilkison C, Mossberg KA, Zgaljardic DJ, et al. Effect of growth hormone replacement therapy on cognition after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2010 Sep;27(9):1565–75.
80. Moreau OK, Cortet-Rudelli C, Yollin E, Merlen E, Daveluy W, Rousseaux M. Growth hormone replacement therapy in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013 Jun 1;30(11):998–1006.
81. Reimunde P, Quintana A, Castañón B, Casteleiro N, Vilarnovo Z, Otero A, et al. Effects of growth hormone (GH) replacement and cognitive rehabilitation in patients with cognitive disorders after traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2011;25(1):65–73.
82. Gardner CJ, Mattsson AF, Daousi C, Korbonits M, Koltowska-Haggstrom M, Cuthbertson DJ. GH deficiency after traumatic brain injury: improvement in quality of life with GH therapy: analysis of the KIMS database. *Eur J Endocrinol*. 2015 Apr;172(4):371.

Tabla 1. Clínica del hipopituitarismo tras TCE

SÍNTOMAS CLÁSICOS DE CADA DÉFICIT HORMONAL	-ACTH: astenia, anorexia, hipotensión, hipoglucemia, anemia, hiponatremia. Crisis adrenal. -TSH: astenia, estreñimiento, aumento de peso, piel seca, caída de cabello. -FSH/LH: disminución de la libido, cambios en el peso, osteoporosis, feminización y disminución del vello (varones), oligomenorrea (mujeres). -GH: fatiga, pérdida de fuerza y masa muscular, redistribución central de la grasa, osteoporosis, disminución de la calidad de vida, deterioro en la memoria. -ADH: diabetes insípida.
ALTERACIONES NEUROCOGNITIVAS	-Alteraciones en la memoria, la atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento o incluso del lenguaje.
ALTERACIONES METABÓLICAS	-Aumento de peso e IMC, distribución abdominal de la grasa, reducción de la densidad ósea, alteraciones glucémicas y del perfil lipídico.
EMPEORAMIENTO EN CALIDAD DE VIDA	-Peor puntuación en test de calidad de vida, mayor alteración en los dominios de salud física, energía, fatiga, bienestar emocional o dolor, así como salud general.

Tabla 2. ¿Cuándo realizar la evaluación de un hipopituitarismo tras TCE?

	ACTH	TSH	FSH/LH	GH	ADH
Fase aguda (días 1-14)	Si (día 1-4, repetir en día 5-10 si sospecha clínica) Hormonas basales	No recomendado			Si, si sospecha clínica. Iones y Osmolaridades
Fase intermedia (3-6 meses)	Si Basales / test de estímulo	Si Hormonas basales		No Salvo déficit múltiple + sospecha clínica / IGF-I $\leq$ 2DE)	Si, si sospecha clínica
Fase crónica (12 meses)	Si Hormonas basales / test de estímulo	Si Hormonas basales		Si Hormonas basales / test estímulo	Si Clínica + iones + osmolaridades
Evaluación de aparición de nuevos déficits (>1 año)	Casos leves: anualmente durante 5 años Casos moderados y graves: no necesario seguimiento				

Figura 1. Fisiopatología del daño hipofisario tras un TCE.

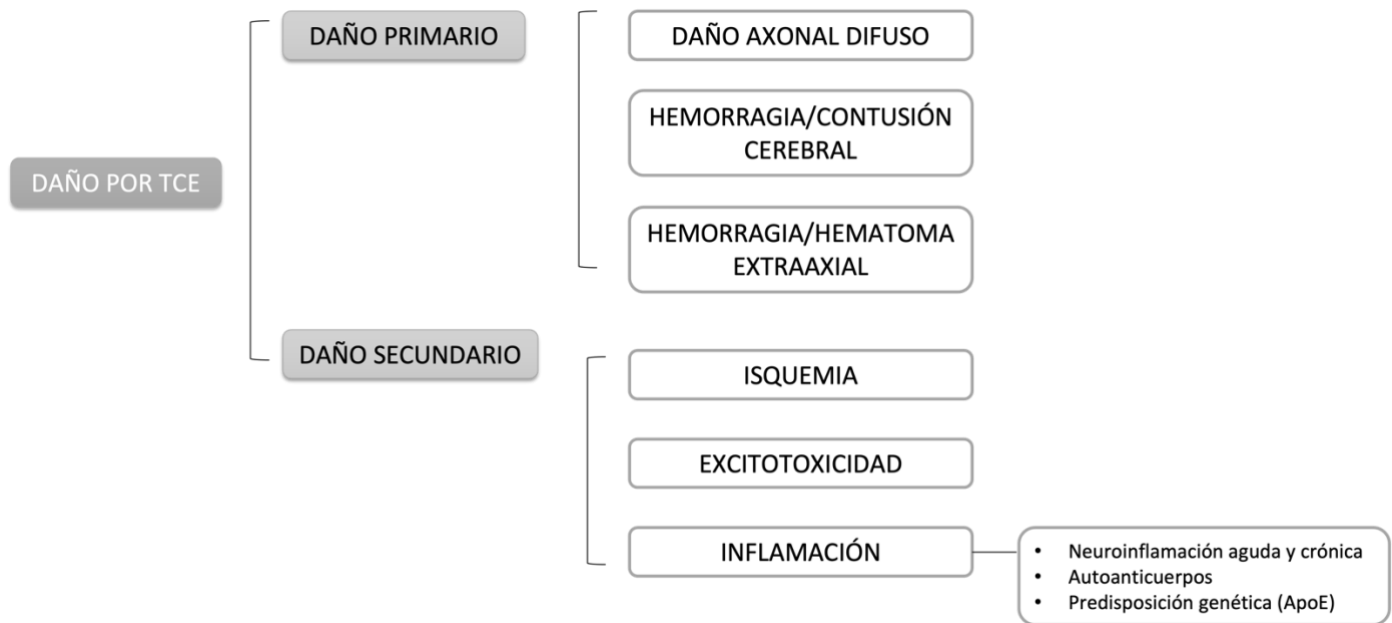


Figura 2. ¿A quién realizar evaluación de hipopituitarismo tras un TCE?

