PÍLDORAS FORMATIVAS

MSD

sendimad
Sociedad de Endocrinología, Nutrición y Diabetes de la Comunidad de Madrid

PÍLDORAS FORMATIVAS

sendimad
Sociedad de Endocrinología, Nutrición y Diabetes de la Comunidad de Madrid

MSD

PÍLDORAS FORMATIVAS

HIPOPITUITARISMO TRAS TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Dr. Martín Cuesta

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CARLOS

sendimad
Sociedad de Endocrinología, Nutrición y Diabetes de la Comunidad de Madrid

MSD

HIPOPITUITARISMO TRAS TCE. INTRODUCCIÓN

- Problema de salud pública de primera magnitud en todo el mundo.
  - Principal causa de muerte en adultos jóvenes
  - Supervivientes presentan alta incidencia de secuelas.

- Impacto en la recuperación y rehabilitación.

- Incidencia global de 200-235 casos por cada 100.000 habitantes/año en países industrializados

Endocrinol Metab Clin N Am 44 (2015) 151–159

PREVALENCIA DE HIPOPITUITARISMO

Marcada variabilidad entre estudios:

- Diferentes criterios de inclusión/exclusión (Ej: severidad del TCE)
- Diferentes protocolos diagnósticos (uso de valores puntuales vs test dinámicos)
- Distintos puntos de corte para el diagnóstico de hipopituitarismo
- Momento de la valoración (durante la hospitalización, fase crónica)

Endocrinol Metab Clin N Am 44 (2015) 151–159

METANÁLISIS JAMA 2007

19 estudios, 1137 pacientes estudiados en fase tardía de TCE
Prevalencia del 27.5% de hipopituitarismo crónico

Incidencia de hipopituitarismo basado en la **puntuación Glasgow** a su llegada al hospital:

- TCE leve (GCS 13-15): 16.8%
- TCE moderado(GCS 9-12): 10.9%
- TCE severo (GCS 3-8): **35.5%**

Déficit de GH es la alteración más frecuente, implicado en la disminución de la calidad de vida, depresión y problemas en la rehabilitación.

Scheneider et al. JAMA 2007

ESTUDIO ESPAÑOL

Estudio retrospectivo a 5 años tras TCE severo. Valoración de hipopituitarismo crónico.

170 pacientes
DI 1.7%
Déficit TSH 5.8%
Déficit ACTH 6.4%
Déficit FSH/LH 17%
Déficit GH 5.8%

Algún déficit 24.7%
Varios déficits **8.8%**

Leal-Cerro Clin Endocrinol 2005

FISIOPATOLOGÍA

- **Daño vascular** a la glándula hipofisaria, **isquemia y necrosis**:
  - Trauma directo sobre el sistema venoso portal hipofisario
  - Necrosis y hemorragia por trauma directo en la glándula hipofisaria.
  - Sección del tallo hipofisario (infarto)
  - Daño directo sobre los núcleos hipotalámicos.

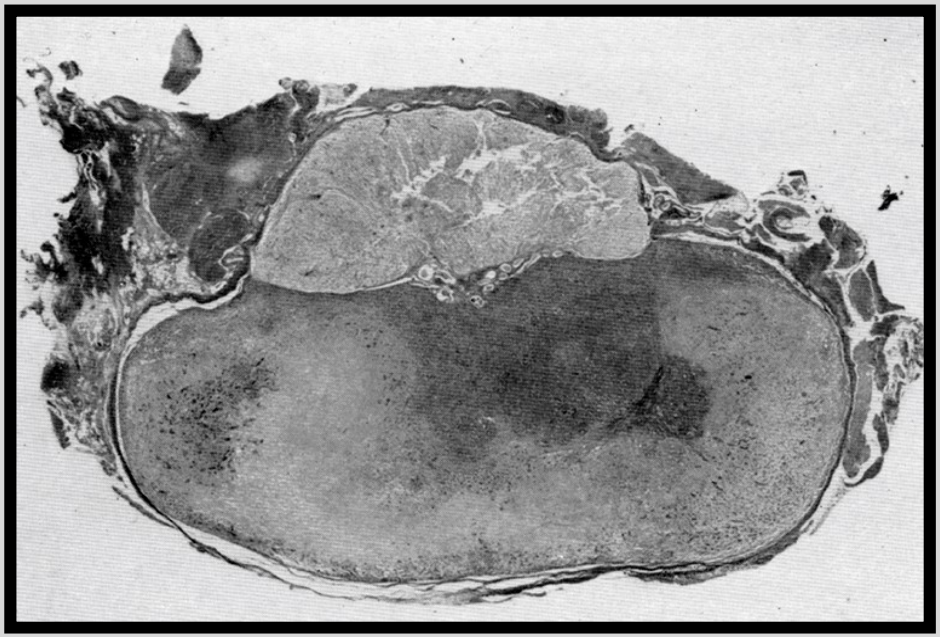
- **Hipotensión, hipoxia y edema cerebral** concomitante puede favorecer isquemia e infarto glandular.

- **Aceleración/desaceleración**

- **Neuroinflamación/Autoinmunidad** frente a la glándula hipofisaria (anticuerpos anti hipofisarios y anti hipotalámicos se correlacionan con grado de hipopituitarismo).

Endocrinol Metab Clin N Am 44 (2015) 151–159

FISIOPATOLOGÍA



Hemorragia capsular: 59%
Hemorragia neurohipófisis: 31%
Necrosis adenohipófisis: 22%
Necrosis del tallo: 3%
Núcleos hipotalámicos: 42%

Kornblum and Fisher 1969

FACTORES DE RIESGO

SEVERIDAD DEL TCE (GCS)

- GCS <10 asociado con hipopituitarismo **(**Kelly et al)
- 81% de los pacientes con hipopituitarismo GCS< 9 (Klose et al (n=104))
- **Metanálisis de Schneider**, JAMA; TCE severo asocia las tasas más altas.
- Otros grupos no encuentran asociación: Lieberman et al(2001), Agha et al(2004), Aimaretti et al(2004), Kozlowski et al(2012)

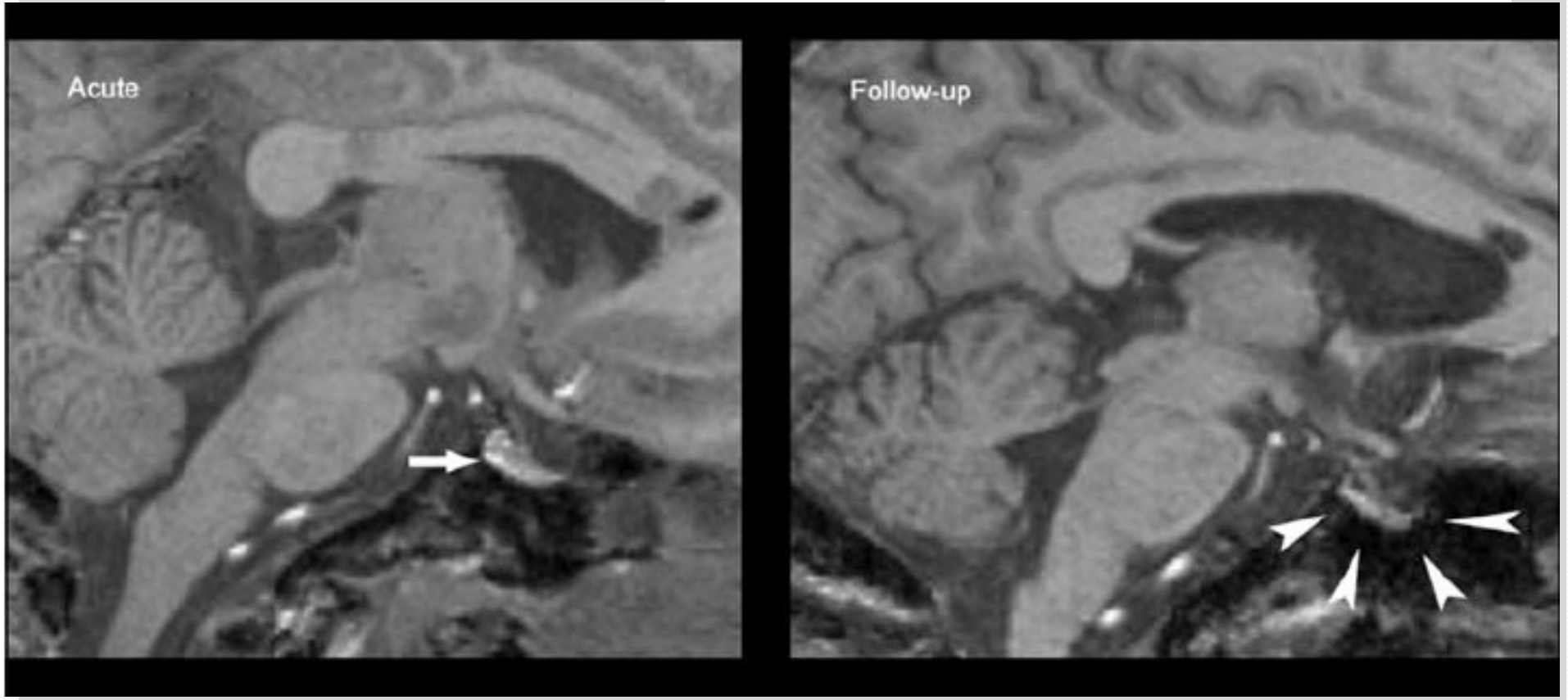
HALLAZGOS EN LAS PRUEBAS DE IMAGEN

- Lesión axonal difusa relacionada con hipopituitarismo (Kelly et al)
- Lesión axonal difusa y fractura de la base del cráneo relacionada con hipopituitarismo (Kelly et al)
- Otros grupos no encuentran relación, incluso en presencia de hematomas intracraneales o lesión axonal difusa.

OTROS FACTORES PREDICTORES:

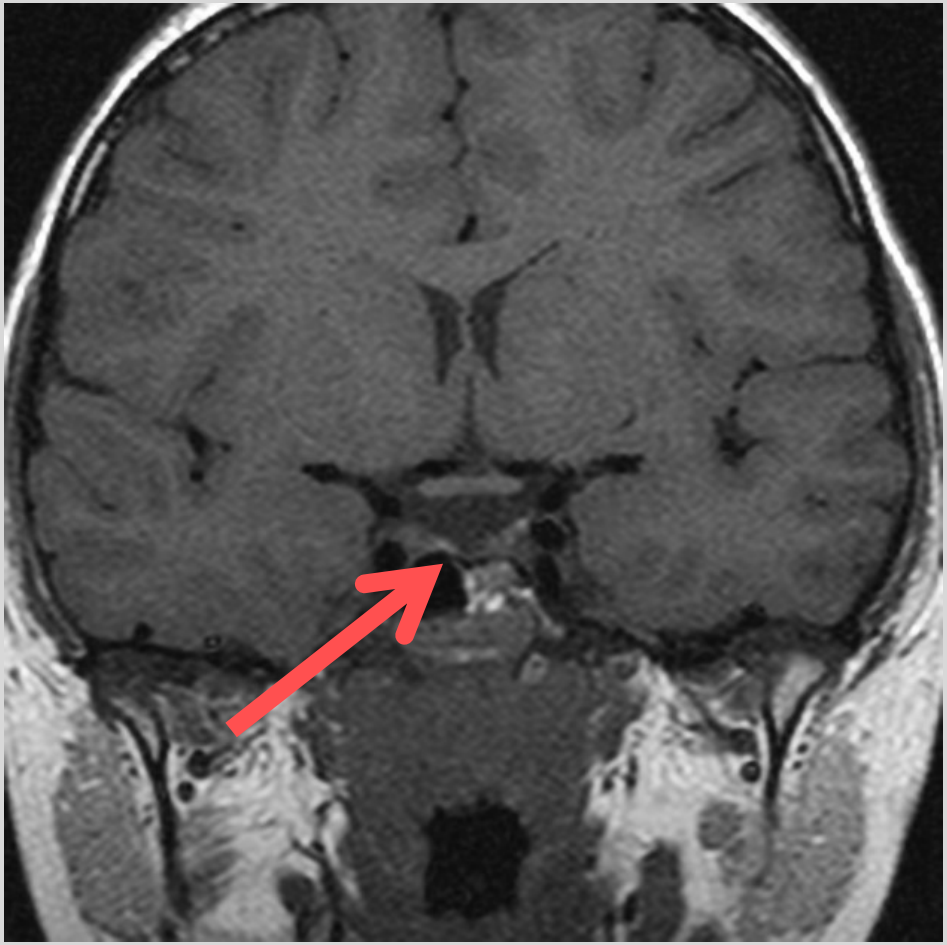
- Aumento de la presión intracraneal (Klose 2007,2014)
- Hipotensión (Kelly 2000)
- Hipoxia (Kelly 2000)
- Edad avanzada (schneider 2008)
- Estancia en UCI prolongada (Klose 2007)

RADIOLOGÍA



Maiya B Intensive Care Medicine (2008)

RADIOLOGÍA. HIPOPITUITARISMO CRÓNICO



Maiya B Intensive Care Medicine (2008)

HIPOPITUITARISMO, EVALUACIÓN HORMONAL

AGUDO

Adenohipófisis

Neurohipófisis

CRÓNICO

Adenohipófisis

Neurohipófisis

Tan et al, British Neurotrauma Group guidance J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017

HIPOPITUITARISMO AGUDO (< 1 MES)

En los primeros 10 días tras TCE, la **prevalencia de hipopituitarismo es muy elevada 53-78%**

GH y Gonadotropinas las más implicadas.

Déficit de **ACTH/Cortisol** observado entre 10-78% definido como una cortisolemia <11 mcg/dl.

- Fundamental identificar aquellos con riesgo vital precipitado por hipocortisolismo (hipotensión resistente a ionotrópicos, hipoglucemia, hiponatremia).
- Asociación con mayor mortalidad (Hannon MJ); a pesar de tratamiento.

¿Causalidad? Resultados conflictivos

Algunos déficits podrían representar una respuesta adaptativa endocrina, en lugar de un hipopituitarismo agudo (ej: eutiroideo enfermo)

PREVALENCIA HIPOPITUITARISMO AGUDO (<1 MES)

Table 2a Prevalence of anterior hypopituitarism following TBI (<1 month)

Study	n	GCS	Time from injury	Anterior hypopituitarism (axis affected)					
				Total (%)	GH (%)	FSH/LH (%)	ACTH (%)	TSH (%)	Multiple (%)
Alavi *et al*[51]	58	<14	0–7 days	10.3	–	–	10.3	–	–
Hannon *et al*[50]	100	<14	1–10 days	78	–	–	78	–	–
Olivecrona *et al*[48]*	45	<9	1 day	–	30.2	55.2	52.3–54.5	9.1	–
			4 days	–	2.3	58.6	59.1–70.5	27.3	–
Krahulik *et al*[66]	186	3–14	Acute	53	37	33	10	3	–
Klose *et al*[20]	46	3–15	0–12 days	76	–	67	4	33	28
Tanriverdi *et al*[49]	52	3–15	24 hours	56	20	41	9.8	6	–
Agha *et al*[52]	50	8–13	Acute	–	18	80	16	2	–

*Serum cortisol levels were measured in the morning and in the evening.
ACTH, adrenocorticotropic hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; GCS, Glasgow Coma Scale; GH, growth hormone; LH, luteinising hormone; TBI, traumatic brain injury; TSH, thyroid-stimulating hormone.

Tan CL, *et al*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;**88**:971–981. doi:10.1136/jnnp-2016-315500

Tan et al, British Neurotrauma Group guidance
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017

HIPOPITUITARISMO CRÓNICO (>3 MESES)

El hipopituitarismo es **transitorio en muchos pacientes**, con tasas de hipopituitarismo crónico menores durante la evolución.

Altamente variable, prevalencias 13-56% a los 6 meses, 5-76% mas allá de los 12 meses tras TCE.

GH y Gonadotropinas las más afectadas.

Déficit de **ACTH/Cortisol y TSH < 10% más allá de 1 año tras TCE.**

Parece que una función hipofisaria normal a los 6 meses implica la ausencia de nuevos déficits posteriores **(Agha et al)**

La presencia de síntomas de disfunción gonadal es altamente predictiva de hipopituitarismo **(Cuesta et al)**

Table 2c Prevalence of anterior hypopituitarism following TBI (≥12 months)

				Anterior hypopituitarism (axis affected)					
Study	n	GCS	Time from injury	Total (%)	GH (%)	FSH/LH (%)	ACTH (%)	TSH (%)	Multiple (%)
Alavi *et al*[51]	47	3–15	>6 months*	21.3	–	21.3	4.3	0	12.8
	22	3–15	>12 months	9.1	9.1	–	–	–	–
Kopczak *et al*[70]	340	–	<1 month to 39 years	36.5	7.8	40	1.2	5.6	5.6
Hannon *et al*[50]	100	<14	Median 14 months	34.4	18.8	3.1	18.8	0	3.1
Tanriverdi *et al*[46]	25	3–15	1 year	48	44	8	16	4	16
			3 years	23.5	23	0	0	0	0
			5 years	32	28	4	1	0	1
Ulfarsson *et al*[71]	51	<9	2–10 years	27.5	21.6	3.9	0	2	–
Kozlowski Moreau *et al*[27]	55	Lowest GCS average 8.8	>1 year	76.4	63.6	3.6	27.3	21.8	–
Kokshoorn *et al*[72]	112	–	Mean 4 years	5.4	2.7	0.9	1.8	–	–
Schneider *et al*[68†]	825	–	>5 months	37–38	–	–	–	–	–
Berg *et al*[73]	246	<13	Average 12 months	21	5	9	1	12	3
Krahulik *et al*[66]	186	3–14	12 months	21	13.5	5.6	–	–	–
Kleindienst *et al*[74]	71	3–15	24–36 months	–	35	0	61	0	–
Wachter *et al*[40]	55	3–15	1–4 years	25.4	1.8	12.7	3.6	1.8	1.8
Tanriverdi *et al*[75]	30	3–15	1 year	–	43.3	3.3	20	6.6	–
			3 years	–	23.3	0	6.6	0	–
Klose *et al*[19]	104	3–15	Median 13 months	15	15	2	5	2	3.8
Klose *et al*[20]	46	3–15	12 months	10.9	10.9	2.1	6.5	2.1	6.5
Herrmann *et al*[76]	76	<8	Median 20 months	24	8	17	2	2	6.6
Schneider *et al*[69]	78	3–15	12 months	36	10	20	9	3	4.3
Tanriverdi *et al*[49]	52	3–15	12 months	59	32	7.7	19	6	9.6
Leal-Cerro *et al*[77]	170	<8	>12 months	24.7	5.8	17	6.4	5.8	8.8
Aimaretti *et al*[25]	70	3–15	12 months	22.7	18.6	11.4	7.1	5.7	10.0
Agha *et al*[23]	102	3–13	Median 17 months	28	10.7	11.8	12.7	1	5.9
Agha *et al*[52]	50	8–13	12 months	–	10.4	12.5	18.8	2.1	–
Bondanelli *et al*[17]	50	3–15	12–64 months	54	28	14	0	10	12
Popovic *et al*[12]	67	9–13	Median 44 months	34	15	9	7	4	10.4
Lieberman *et al*[22]	70	–	Median 13 months	68.5	14.6	1.4	45.7	21.7	–
Kelly *et al*[16]	22	3–15	Median 26 months	36.4	18.2	22.7	4.5	4.5	–

*Patients were assessed at >6 months in this study.

†Patients were categorised into acute (<5 months) or chronic (>5 months) groups in this study.

ACTH, adrenocorticotropic hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; GCS, Glasgow Coma Scale; GH, growth hormone; LH, luteinising hormone; TBI, traumatic brain injury; TSH, thyroid-stimulating hormone.

DISFUNCIÓN HIPOFISARIA POSTERIOR

La presencia de diabetes insípida es habitualmente **transitoria** (< 1 mes de duración).

En la **fase aguda**, las tasas de DI son marcadamente variables (2.5-51%)

Prevalencias de DI de manera crónica tras el ingreso:

3 meses 4% (Aimaretti 4% 2004)

> 12 meses 6% (Agha 2005)

DI es un factor **asociado con mayor mortalidad.**

SIADH varía con tasas del 12-15%

Transitorio

HIPOPITUITARISMO AGUDO

Agha: monitorizar cortisol de manera diaria, si se diagnostica déficit tratar (definiendo déficit como un cortisol al azar < 11 mcg/dl)

Tanriverdi: ingreso > 24 horas, anomalía en el TAC craneal (hemorragia, fractura base del craneo, hematoma epi/subdural) y signos o síntomas de hipopituitarismo (ACTH y TSH)

Guía británica 2017: no recomienda su screening de manera sistemática.
Si existen signos que sugieran hipocortisolismo (hipotensión arterial resistente, hiponatremia, hipoglucemia) **se debe iniciar hidroaltesona 50-100 mg cada 6-8 horas de manera intravenosa tras obtener una muestra de cortisol.**

Tan et al, British Neurotrauma Group guidance
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017

SCREENING DE HIPOPITUITARISMO TRAS HOSPITALIZACIÓN

- El screening de hipopituitarismo puede ser retrasado al menos en 4 semanas tras TCE (en ausencia de datos que sugieran hipotiroidismo o hipocortisolismo severo).

-**Ingreso > 48 horas:** se debe descartar hipopituitarismo a los **3-6 meses** con hormonas basales y test dinámicos para GH y Cortisol en todos ellos.

-**Ingreso < 48 horas**: screening selectivo basado en clínica sugerente de hipopituitarismo (fatiga, depresión, baja motivación, anorexia, pérdida de líbido, DE, oligo/amenorrea).

Cualquier déficit confirmado en este momento **debe ser repetido 1 año tras TCE**.

Tan et al, British Neurotrauma Group guidance
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017

RESUMEN DE LAS INDICACIONES DE SCREENING DE HIPOPITUITARISMO TRAS TCE

- **En el momento agudo**
  - **No se recomienda su screening de manera sistemática.**
  - Si existen signos que sugieran **hipocortisolismo** (hipotensión arterial resistente, hiponatremia, hipoglucemia) **se debe iniciar hidroaltesona 50-100 mg cada 6-8 horas de manera intravenosa tras obtener una muestra de cortisol.**
- **De manera crónica, 3-6 meses tras el alta.**
  - **Ingreso > 48 horas con TCE:** descartar hipopituitarismo a los **3-6 meses** con hormonas basales y test dinámicos para GH y Cortisol.
  - **Ingreso hospitalario < 48 horas:** screening selectivo basado en clínica sugerente de hipopituitarismo.
  - Repetir estudio >1 año tras el alta hospitalaria para valorar recuperación en caso de déficit.

Tan et al, British Neurotrauma Group guidance
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017

Gracias

Esta literatura refleja las opiniones y hallazgos propios de los autores y no son necesariamente los de Merck & Co, ni los de ninguna de sus afiliadas y se presenta como un servicio a la profesión médica

Merck Sharp & Dohme de España, S.A. Josefa Valcárcel, 38-28027 Madrid. Visítenos en: www.msd.es
Copyright © 2017 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EE.UU.
Todos los derechos reservados.
Codex: DIAB-1245076-0000 (Creado enero 2018)