


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield, with a crown above his head. The knight is flanked by two lions rampant. Above the knight is a castle tower. The entire scene is set against a background of a landscape with mountains. The Latin motto "ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEM" is inscribed around the perimeter of the seal.

**FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENTACIÓN DE
SÍNDROME NEUROENDÓCRINO EN PACIENTES
POSTOPERADOS POR TUMOR DE LA REGIÓN SELAR**

JUAN ALBERTO PAZ ARCHILA

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía**

Enero 2020



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.01.193.2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El(la) Doctor(a): Juan Alberto Paz Archila

Registro Académico No.: 200610010

No. de CUI: 2317935611601

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Neurocirugía**, el trabajo de TESIS **FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENTACIÓN DE SÍNDROME NEUROENDÓCRINO EN PACIENTES POSTOPERADOS POR TUMOR EN LA REGIÓN SELAR**

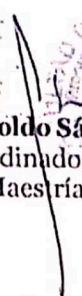
Que fue asesorado por: Dr. Julio Roberto Gatica Gálvez, MSc.

Y revisado por: Dr. Eddy René Rodríguez Gonzalez, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2020**

Guatemala, 15 de noviembre de 2019


Dr. Alvaro Giovany Franco Santisteban, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. José Arnoldo Sáenz Morales, MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/ce

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala
Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 25 de Marzo de 2,019

Doctor

Julio Roberto Gatica Gálvez, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía


Presente

Respetable Doctor **Gatica**:

Por este medio informo que he **asesorado** a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor: **Juan Alberto Paz Archila, carné 200610010, DPI 2317935611601**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía, el cual se titula **"FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENTACIÓN DE SÍNDROME NEUROENDÓCRINO EN PACIENTES POSTOPERADOS POR TUMOR DE LA REGIÓN SELAR"**.

Luego de asesorar, hago constar que el Dr. Paz Archila, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Julio Roberto Gatica Gálvez, MSc.
Asesor de Tesis

Dr. Julio Roberto Gatica Galvez
Maestro en Neurocirugia
Colegiado 3,968



Guatemala, 25 de marzo de 2019

Doctor

Julio Roberto Gatica Gálvez, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía

Presente

Respetable Doctor **Gatica**:

Por este medio informo que he **revisado** a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor: **Juan Alberto Paz Archila, carné 200610010, DPI 2317935611601**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía, el cual se titula **"FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENTACIÓN DE SÍNDROME NEUROENDÓCRINO EN PACIENTES POSTOPERADOS POR TUMOR DE LA REGIÓN SELAR"**.

Luego de revisar, hago constar que el Dr. Paz Archila, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Eddy René Rodríguez González, MSc

Revisor de Tesis



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dr. Julio Roberto Gatica Gálvez**
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Neurocirugía
Hospital Roosevelt

Fecha Recepción: 28 de marzo 2019

Fecha de dictamen: 15 de mayo 2019

Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

Juan Alberto Paz Archila

“Factores asociados a la presentación de síndrome neuroendócrino en pacientes postoperados por tumor en la región selar”

Sugerencias de la Revisión: Autorizar examen privado.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dra. María Victoria Pimentel Moreno, MSc.
Unidad de Apoyo Técnico de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo

MVPM/karin

ÍNDICE

Resumen.....	iii
I. Introducción.....	1
II. Antecedentes.....	2
III. Objetivos.....	40
IV. Marco Metodológico	
4.1 Tipo de Estudio	41
4.2 Población.....	41
4.3 Sujeto de estudio.....	41
4.4 Muestra.....	41
4.5 Criterios de Inclusión y Exclusión.....	42
4.6 Definición y operacionalización de variables.....	43
4.7 Descripción del proceso de selección de los sujetos de estudio	45
4.8 Procesamiento y análisis de datos.....	45
4.9 Aspectos éticos de la investigación.....	46
V. Resultados.....	47
VI. Discusión y análisis de resultados.....	52
6.1 Conclusiones.....	54
6.2 Recomendaciones.....	55
VII. Referencias bibliográficas.....	56
VIII. Anexos.....	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes (n = 43).....	48
Tabla 2. Frecuencia de trastorno neuroendócrino	48
Tabla 3. Trastorno neuroendócrino presente	49
Tabla 4. Factores evaluados de trastorno neuroendócrino	50
Tabla 5. Comparación de criterios clínicos y bioquímicos antes y después de la intervención quirúrgica	51

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Incidencia de trastorno neuroendócrino.....	49
--	----

RESÚMEN

Introducción: Los tumores selares representan de 10 a 25% de todas las neoplasias intracraneales, los principales tipos de tumores selares son: los adenomas hipofisarios, los craneofaringiomas, los meningiomas, los tumores de células germinales y los tumores epidermoides. Los tumores selares son en conjunto con su tratamiento las causas principales de función hipofisiaria alterada.

Objetivo: Determinar los factores asociados a la presentación de Síndrome Neuroendócrino en pacientes postoperados por Tumores de la Región Selar.

Metodología: Estudio descriptivo. Muestreo no probabilístico de casos consecutivos correspondiendo a 43 pacientes de ambos sexos intervenidos quirúrgicamente por tumores de la región selar durante enero de 2016 a octubre de 2017, entre las edades de 10 y 80 años, sin antecedente quirúrgico de la región selar. Se recolectaron pruebas bioquímicas así como datos clínicos antes y después del procedimiento para detectar la aparición de trastornos neuroendócrinos.

Resultados: La incidencia de trastorno neuroendócrino fue de 20.9 por cada 100 pacientes postoperados por lesión de la región selar [7.6 a 34.2] correspondiendo a 9 casos. El trastorno neuroendócrino más frecuente fue la diabetes insípida central correspondiendo a 7 de 9 casos. Los factores que aumentaron el riesgo de aparición de trastorno neuroendócrino fueron: Tumores mayores a 3.8 cc de volumen cuyo riesgo de presentar un trastorno neuroendócrino estaba aumentado en 2.5 veces [0.7 a 9.7] y los pacientes a los que se les realizó la exéresis por medio de craneotomía presentaron 4.8 veces [0.3 a 74.2] el riesgo de trastorno neuroendócrino con relación a los que fueron abordados por vía transesfenoidal.

Conclusiones: Tumores mayores a 3.8 cc y el abordaje de exéresis tumoral por medio de craneotomía son los factores que aumentan la incidencia de trastorno neuroendócrino.

Palabras Clave: Exéresis tumoral, trastorno/síndrome neuroendócrino, tumor de la región selar.

I. INTRODUCCIÓN

La región selar recibe su nombre de la silla turca, localizada en el centro de la base del cráneo.¹⁻⁴ Los tumores selares representan de 10 a 25% de todas las neoplasias intracraneales, dentro de éstos los adenomas hipofisarios comprenden la mayor parte de las neoplasias hipofisarias, con una incidencia general estimada de aproximadamente 17%. Los tumores selares son en conjunto con su tratamiento las causas principales de función hipofisaria alterada. Los trastornos neuroendocrinos, principalmente la insuficiencia hipofisaria, fueron diagnosticados por primera vez por el investigador alemán Cyran en 1918. A comienzos de los años 50, se creía que la incidencia de insuficiencia hipofisaria tras una lesión cerebral adquirida era del 1%; sin embargo, se ha descrito recientemente que la tasa se sitúa entre el 20% y el 70%. La glándula hipofisaria resulta afectada casi siempre por la manipulación y la consiguiente disfunción que se produce a nivel del tallo hipofisario.⁵⁻¹⁹

Para el año 2015 el Departamento de Neurocirugía ofreció más de 800 cirugías de las cuales 42 fueron exéresis de tumores de la región selar, por lo tanto al analizar tales datos se evidencia que la cantidad de personas intervenidas quirúrgicamente por esta patología es alta.²⁰ Así mismo Guatemala no cuenta estadísticas previas adecuadas de la morbilidad y mortalidad de los pacientes que son diagnosticados con lesiones de la región selar y mucho menos de los factores que se asocian a su principal complicación que es el Síndrome Neuroendócrino. Por medio de este trabajo de investigación se determinó la existencia de factores asociados a la aparición de trastornos neuroendócrinos en pacientes postoperados por lesiones de la región selar, tomando en cuenta la incidencia de pacientes intervenidos por lesiones de la región selar durante el período de tiempo establecido en el Departamento de Neurocirugía, la determinación del principal trastorno diagnosticado, la correlación de aparición de trastornos neuroendócrinos con factores de tipo anatomopatológico y epidemiológico, con el fin de promover la implementación de un protocolo de diagnóstico y manejo del síndrome neuroendócrino.

Dentro de los resultados obtenidos en esta investigación se demostró que la incidencia de síndrome neuroendócrino en los pacientes postoperados por lesión de la región selar en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Roosevelt fue de 20.9 por cada 100 pacientes, determinando que la diabetes insípida central fue el trastorno diagnosticado con mayor frecuencia, así mismo se evidenció que los tumores mayores a 3.8 cc de volumen y el abordaje por medio de craniotomía son los factores estudiados que se asocian al desarrollo de trastornos neuroendócrinos.

II. ANTECEDENTES

El hipotálamo desempeña una función triple en las acciones del sistema nervioso. La primera, como “ganglio encefálico” del sistema nervioso autónomo, la segunda, como reloj circadiano y estacional para las funciones de la conducta de sueño y vigilia y, por último, su tercera función, como centro del control nervioso del sistema endocrino. En el hipotálamo estos sistemas se encuentran integrados entre sí, lo mismo que las influencias neocorticales, límbicas y espinales. En conjunto, conservan la homeostasis y proporcionan la subestructura de la emoción y la conducta afectiva.¹⁻⁴

La aplicación de los conocimientos de la neuroendocrinología durante los últimos decenios es uno de los logros más importantes en neurobiología. Se determinó que las neuronas, además de transmitir impulsos eléctricos, podían sintetizar y descargar moléculas complejas hacia la circulación general y que estas moléculas podían activar o inhibir las células endocrinas, renales y vasculares en sitios distantes.^{1,2,5}

Es probable que el concepto de neurosecreción haya nacido de las observaciones de Speidel en 1919, quien observó que algunas de las neuronas del hipotálamo poseían las características morfológicas de células glandulares. Su propuesta de que estas células podrían secretar hormonas hacia la sangre fue tan novedosa, que la mayoría de los biólogos de esa época la rechazó. Parece sorprendente ahora, cuando la neurosecreción se considera una parte fundamental de la ciencia endocrinológica.

Después de estas primeras observaciones, se advirtió que ciertos péptidos, secretados por neuronas en los sistemas nerviosos central y periférico, se hallaban también en células glandulares de páncreas, intestino y corazón. En 1931, Euler y Gaddum hicieron dicha observación fundamental, al aislar la sustancia del intestino “P”; sin embargo, tuvieron que transcurrir 35 años para que Leeman *et al.*, purificaran el péptido de 11 aminoácidos que ahora ha recibido el mismo nombre, sustancia P.⁵⁻¹⁶

Después se descubrieron seis mediadores hipotalámicos de la secreción hormonal hipofisaria anterior: la hormona liberadora de tirotrópina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) y la somatostatina (1973), la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*), la hormona liberadora de corticotropina (CRH,

corticotropin-releasing hormone) y la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*). En el fondo siempre estuvo la dopamina, que actuó como inhibidor de la secreción hormonal hipofisaria. Más tarde se descubrieron varios neuropéptidos más, incluidos la encefalina, el neuropéptido Y y la orexina.^{1,2}

Los trastornos neuroendocrinos, principalmente la insuficiencia hipofisaria, fueron diagnosticados por primera vez por el investigador alemán Cyran en 1918. Hasta hace poco tiempo, las lesiones del hipotálamo y la hipófisis tras un traumatismo no se diagnosticaban hasta el momento de la autopsia. La investigación reciente indica que los trastornos neuroendocrinos varían y lo que antes se consideraba algo excepcional ahora se diagnostica cada vez más a menudo. A comienzos de los años 50, se creía que la incidencia de insuficiencia hipofisaria tras una lesión cerebral era del 1%; sin embargo, se ha descrito recientemente que la tasa se sitúa entre el 20% y el 70%. En un estudio de Lieberman y colaboradores (2001), se constató que la prevalencia de disfunción neuroendócrina entre los participantes de dicho estudio era elevada. La glándula hipofisaria resulta afectada casi siempre por la disfunción que se produce en el tallo hipofisario por el insulto cerebral.⁵⁻¹⁵

Los principales trastornos neuroendócrinos asociados a lesión cerebral adquirida son:

- Hipoprolactinemia
- Hiperprolactinemia
- Hipotiroidismo
- Déficit de Hormona del Crecimiento
- Insuficiencia Suprarrenal
- Déficit de Gonadotropinas
- Síndrome de Secreción Inadecuada de Vasopresina
- Síndrome Cerebra Perdedor de Sal
- Diabetes Insípida Central

La disfunción neuroendocrina puede manifestarse en forma de inestabilidad térmica, trastornos del apetito, cambios de peso, trastornos hipotalámicos e hipofisarios, trastornos de la regulación de líquidos, hipertensión o hipotensión, cansancio, aumento de la ansiedad, depresión, pérdida de memoria, deterioro cognitivo, pérdida de masa ósea y muscular y trastornos inmunitarios.⁵

Los trastornos neuroendocrinos después de una lesión adquirida se deben a lesiones específicas de las áreas que regulan las funciones fisiológicas en diversas regiones cerebrales, específicamente lesiones a lo largo del eje hipotalámico-hipofisario.⁵⁻¹⁸ Los

síntomas dependerán de la zona del cerebro afectada por la lesión. La investigación actual indica que debe descartarse la presencia de trastornos o déficit hormonales en toda persona que sufra una lesión cerebral y tenga una puntuación de entre 3 y 12 en la Escala de coma de Glasgow (GCS), es preciso actuar con prudencia en los pacientes con una discapacidad más grave (estado vegetativo). La duración de la estancia en la UCI, una hospitalización más larga y una pérdida prolongada del conocimiento también pueden intervenir en la aparición de insuficiencia hipofisaria.^{5,6,10,18,19}

En la fase aguda, las alteraciones hormonales muy precoces pueden reflejar las respuestas adaptativas a la lesión y a la enfermedad crítica y no siempre se asocian a IHPT a largo plazo. Diversos estudios han revelado que la mayoría de los pacientes con déficit hormonales aislados o de grado bajo se recuperan durante los 6 primeros meses tras la lesión y tienden a mostrar un pronóstico mucho más favorable que los que no se recuperan. En un estudio, el 5,5% de los pacientes que mostraron signos de IHPT a los 3 meses seguían presentando estos signos al cabo de 12 meses. En el mismo estudio se observó que el 13,3% de los pacientes con déficit aislados a los 3 meses presentaron varios déficit al cabo de 12 meses.⁵

Debido a sus características y a su aparición retardada, la insuficiencia hipofisaria puede pasarse por alto tras un ictus o una LCA; por tanto, el diagnóstico de la insuficiencia hipofisaria después de una LCA sigue siendo un reto. El método de referencia para la disfunción neuroendocrina son los análisis séricos para evaluar la función hormonal, así como la evaluación clínica del paciente.⁵⁻¹⁷

La hipófisis o glándula pituitaria es una glándula endocrina que se aloja en un espacio óseo llamado silla turca del hueso esfenoides, situada en la base del cráneo, en la fosa cerebral media, que conecta con el hipotálamo a través del tallo pituitario o tallo hipofisario. Tiene forma ovalada con un diámetro anteroposterior de 8 mm, transversal de 12 mm y 6 mm en sentido vertical, en promedio pesa en el hombre adulto 500 miligramos, en la mujer 600 mg. Segrega hormonas encargadas de regular la homeostasis incluyendo las hormonas trópicas que regulan la función de otras glándulas del sistema endocrino.^{1,2}

La hipófisis consta de tres partes:

Adenohipófisis

La adenohipófisis procede embriológicamente de un esbozo faríngeo (bolsa de Rathke), segrega muchas hormonas de las cuales seis son relevantes para la función fisiológica

adecuada del organismo, las cuales son segregadas por 5 tipos de células diferentes. Estas células son de origen epitelial y como muchas glándulas endocrinas, están organizadas en lagunas rodeadas de capilares sinusoides a los cuales se vierte su secreción hormonal. Los tipos de células se clasificaban antes de acuerdo a su tinción, y eran acidófilas, basófilas y cromóforas (o que no se tiñen), sin embargo, esta clasificación no aportaba información significativa sobre su actividad secretora, por lo que en la actualidad se usa una clasificación de acuerdo con técnicas de inmunohistoquímica para sus productos de secreción, y se han podido identificar 5 tipos celulares:

- Células somatotropas que segregan GH (acidófila).
- Células lactotropas, o mamotropas que segregan PRL (acidófila).
- Células corticotropas que segregan ACTH (basófila).
- Células gonadotropas que segregan las gonadotropinas LH, y FSH (basófila).
- Células tirotropas que secretan la TSH (basófila).

Las células cromóforas son en realidad células desgastadas y pueden haber sido cualquiera de las cinco anteriores.¹⁻³

Hormonas de la adenohipófisis

- Hormona del crecimiento o somatotropina (GH). Estimula la síntesis proteica, e induce la captación de glucosa por parte del músculo y los adipocitos, además induce la gluconeogénesis por lo que aumenta la glucemia; su efecto más importante es quizás que promueve el crecimiento de todos los tejidos y los huesos en conjunto con las somatomedinas. Por lo que un déficit de esta hormona causa enanismo y un aumento (ocasionado por un tumor acidófilo) ocasiona gigantismo en niños, y acromegalia en adultos, (consecuencia del previo cierre de los discos epifisarios).^{1,2}
- Prolactina (PRL) u hormona luteotrópica. Estimula el desarrollo de los acinos mamarios y estimula la traducción de los genes para las proteínas de la leche.

Las demás hormonas son hormonas tróficas que tienen su efecto en algunas glándulas endocrinas periféricas:

- Hormona estimulante del tiroides (TSH) o tirotropina. Estimula la producción de hormonas por parte del tiroides.

- Hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH) o corticotropina. Estimula la producción de hormonas por parte de las glándulas suprarrenales.
- Hormona luteinizante (LH). Estimulan la producción de hormonas por parte de las gónadas y la ovulación.
- Hormona estimulante del folículo (FSH). Complementa la función estimulante de las gónadas provocada por la (LH).

la LH y la FSH se denominan gonadotrofinas, ya que regulan la función de las gónadas.

Pars intermedia

Produce dos polipéptidos llamados melanotropinas u hormonas estimulantes de los melanocitos, que inducen el aumento de la síntesis de melanina de las células de la piel.

Neurohipófisis

La neurohipófisis tiene un origen embriológico diferente al del resto de la hipófisis, mediante un crecimiento hacia abajo del hipotálamo, por lo que tiene funciones diferentes. Se suele dividir a su vez en tres partes: eminencia media, infundíbulo y pars nervosa, de las cuales la última es la más funcional. Las células de la neurohipófisis se conocen como pituicitos y no son más que células gliales de sostén. Por tanto, la neurohipófisis no es en realidad una glándula secretora ya que se limita a almacenar los productos de secreción del hipotálamo. En efecto, los axoplasmas de las neuronas de los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular secretan la ADH y la oxitocina respectivamente, que se almacenan en las vesículas de los axones que de él llegan a la neurohipófisis; dichas vesículas se liberan cerca del plexo primario hipofisiario en respuesta impulsos eléctricos por parte del hipotálamo.^{1,2,5-8,13}

- Hormona antidiurética (ADH) o vasopresina. Se secreta en estímulo a una disminución del volumen plasmático y como consecuencia de la disminución en la presión arterial que esto ocasiona, y su secreción aumenta la reabsorción de agua desde los túbulos colectores renales por medio de la translocación a la membrana de la acuaporina II; también provoca una fuerte vasoconstricción por lo que también es llamada vasopresina.
- Oxitocina. Estimula la contracción de las células mioepiteliales de las glándulas mamarias lo que causa la eyección de leche por parte de la mama, y se estimula por

la succión, transmitiendo señales al hipotálamo (retroalimentación) para que secrete más oxitocina. Causa contracciones del músculo liso del útero en el orgasmo y también los típicos espasmos de la etapa final del parto.

Irrigación de la hipófisis

La irrigación de la adenohipófisis está a cargo del sistema porta hipofisario. La sangre llega desde la arteria carótida interna que se bifurca en dos ramas. Una de estas ramas irriga directamente la pars distalis. La otra rama se dirige a la pars tuberalis formando allí un plexo capilar denominado plexos de asas o plexo primario. Los capilares arteriales ascienden hasta la eminencia media y a continuación descienden ya como capilares venosos tras recoger la producción hormonal. Estos capilares venosos forman en la adenohipófisis un plexo secundario antes de reunirse en la vena de drenaje que sale de la glándula. Hasta la neurohipófisis también llega una rama de la carótida interna que se junta con la vena de drenaje en la salida.^{1,2}

CONTROL DE LA SECRECIÓN HIPOFISIARIA POR EL HIPOTÁLAMO

Casi toda la secreción de la hipófisis está controlada por señales hormonales o nerviosas procedentes del hipotálamo. La secreción de la hipófisis posterior está controlada por señales nerviosas que se originan en el hipotálamo y terminan en la hipófisis posterior. Por el contrario, la secreción de la hipófisis anterior está controlada por hormonas denominadas Hormonas liberadoras o inhibidoras hipotalámicas, secretadas en el propio hipotálamo y conducidas posteriormente, tal como lo vemos en la figura siguiente, hasta la hipófisis anterior a través de diminutos vasos sanguíneos denominados vasos portales hipotalámicos – hipofisarios.^{1,2,11,12}

El hipotálamo a su vez, recibe señales de casi todas las fuentes posibles del sistema nervioso. Así, cuando una persona se ve expuesta al dolor, una parte de la señal dolorosa se transmite al hipotálamo. Del mismo modo, cuando una persona experimenta una idea intensamente depresora o excitante, una parte de la señal se transmite al hipotálamo. Los estímulos olfatorios de olores agradables o desagradables, transmiten fuertes componentes de señal, directamente o a través de núcleos amigdalares al hipotálamo. Incluso la concentración de nutrientes, electrolitos, agua y diversas hormonas en el organismo excita o inhibe varias partes del hipotálamo. Por tanto, el hipotálamo es un centro de recogida de información relativa al bienestar interno del organismo y, a su vez, gran parte de esta información es utilizada para controlar las secreciones de las numerosas hormonas

hipofisarias globalmente importantes.^{1,2}
SISTEMA PORTAL HIPOTALÁMICO – HIPOFISIARIO

La hipófisis anterior es una glándula muy vascularizada, con extensos senos vasculares entre las células glandulares. Casi toda la sangre que penetra en estos senos pasa primero a través de otro lecho capilar en el hipotálamo inferior. La sangre fluye desde ahí, a través de pequeños vasos portales hipotalámico – hipofisarios, hasta los senos hipofisarios anteriores. Así, como apreciamos en la figura anterior, se muestra la porción más inferior del hipotálamo, denominada eminencia media, que conecta en su parte inferior con el tallo hipofisario. Pequeñas arterias penetran en la sustancia de la eminencia media y a continuación vuelven a su superficie pequeños vasos sanguíneos adicionales, que se unen para formar los vasos portales hipotalámicos – hipofisarios. Estos se dirigen a su vez hacia abajo, a lo largo del tallo hipofisario, para llevar la sangre a los senos de la hipófisis anterior.^{1,2}

Secreción de hormonas liberadoras e inhibidoras a la eminencia media:

En el hipotálamo existen neuronas especiales que sintetizan y secretan las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas que controlan la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior. Estas neuronas se originan en diferentes partes del hipotálamo y envían sus fibras nerviosas al interior de la eminencia media y al tuber cinereum, una prolongación de tejido hipotalámico que se extiende al interior del tallo hipofisario. Las terminaciones de estas fibras difieren de la mayor parte de las terminaciones del sistema nervioso central en que su función no consiste en transmitir señales desde una neurona a otra, sino simplemente en secretar las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas a los líquidos tisulares. Estas hormonas son inmediatamente absorbidas por el sistema portal hipotalámico – hipofisario y transportadas directamente a los senos de la hipófisis anterior.^{1,2,6,7,8,9}

Función de las hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas:

La función de estas hormonas consiste en controlar la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior. Para la mayor parte de las hormonas de la hipófisis anterior, lo importante son las hormonas liberadoras aunque, en el caso de la prolactina, probablemente ejerza más control una hormona inhibidora.^{1,2,7}

Las principales hormonas liberadoras e inhibidoras hipotalámicas son las siguientes:

1. Hormona liberadora de Tirotropina (TRH), que produce la liberación de tirotropina.^{1,2}

2. Hormona liberadora de corticotropina (CRH), que produce la liberación de Adrenocorticotropina.^{1,2}
3. Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH), que produce la liberación de la hormona de crecimiento.^{1,2}
4. Hormona inhibidora de la hormona de crecimiento (GHIH) o Somatostatina, que inhibe la liberación de la hormona de crecimiento.^{1,2}
5. Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que produce la liberación de las dos hormonas gonadotropas: hormona luteinizante y hormona folículo estimulante.^{1,2}
6. Hormona inhibidora de la prolactina (PIH) o Dopamina, que produce la inhibición de la secreción de la prolactina.^{1,2}

LOS MECANISMOS DE FEEDBACK EN EL EJE HIPOTÁLAMO – HIPOFISIARIO

Dichos procesos tienen gran importancia en la determinación de la sensibilidad de la adenohipófisis a los factores de liberación hipotalámicos y, por consiguiente, en el control de la secreción de hormonas adenohipofisarias y de sus glándulas diana.^{1,2}

En numerosos casos, la secreción de una hormona hipofisaria aumenta si se extirpa su glándula diana. Por ejemplo, la extirpación de la glándula tiroidea y la ulterior pérdida de hormonas tiroideas estimula la secreción de hormona tirotropina (TSH) en la adenohipófisis. Se considera que en ausencia de hormonas tiroideas aumenta la sensibilidad de las células hipofisarias secretoras de TSH al factor hipotalámico liberador de tirotropina (TRH). De modo similar, la administración de tiroxina exógena libre reduce la secreción de TSH, disminuyendo la sensibilidad hipofisaria al TRH. También puede existir un efecto directo de las hormonas tiroideas sobre la propia secreción de TRH. Se considera que otros circuitos de feedback modulan la función hipofisaria de modo similar. Por ejemplo, los esteroides suprarrenales reducen la secreción de ACTH como consecuencia tanto de una inhibición directa de la liberación de CRH como de una disminución de la sensibilidad de las células secretoras de ACTH de la adenohipófisis. A pesar de que la secreción de prolactina está controlada en su mayor parte por la acción inhibidora de la dopamina, su liberación es estimulada por la TRH. Al igual que otras hormonas descritas anteriormente, la secreción de prolactina sigue controlada por un mecanismo de feedback negativo. Sin embargo, en este caso la prolactina inhibe su propia liberación estimulando una secreción adicional de dopamina.^{1,2,9}

LA HIPÓFISIS POSTERIOR Y SU RELACIÓN CON EL HIPOTÁLAMO

La hipófisis posterior también denominada neurohipófisis, está compuesta principalmente por células del tipo glial denominadas pituicitos, que no secretan hormonas, sino que actúan simplemente como estructura de soporte para un gran número de fibras nerviosas terminales y de terminaciones nerviosas de haces nerviosos que se originan en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Estos haces pasan a la neurohipófisis a través del tallo hipofisiario. Las terminaciones nerviosas son botones bulbosos que contienen numerosos gránulos secretores situados sobre la superficie de los capilares, a los que secretan las dos hormonas de la hipófisis posterior, la hormona Antidiurética (ADH), también denominada Vasopresina, y la Oxitocina.^{1,2,13}

La ADH se forma principalmente en los núcleos supraópticos, mientras que la oxitocina se forma principalmente en los núcleos paraventriculares. Luego de ser sintetizadas se transportan unidas a proteínas específicas, las neurofisinas, a lo largo de los axones de estas neuronas, hasta las terminaciones nerviosas que se extienden dentro de la hipófisis posterior. Antes de secretarse, se almacenan en glándulas secretoras, en las propias terminaciones nerviosas o en las varicocidades (cuerpos de Hering) de los axones. Estas hormonas son secretadas a los capilares que perfunden la hipófisis posterior como respuesta a impulsos nerviosos originados en los núcleos supraóptico y paraventricular. Tanto la oxitocina como la vasopresina son secretadas por exocitosis dependiente de calcio, de modo similar a la secreción de neurotransmisores en otras terminaciones nerviosas.^{1,2,5-8,13}

PRINCIPALES TRASTORNOS NEUROENDOCRINOS ASOCIADOS AL PACIENTE NEUROQUIRÚRGICO

La incidencia reportada de alteraciones hormonales a nivel hipofisiario es muy variable en el paciente neuroquirúrgico, existe suficiente evidencia sobre el déficit de hormonas hipofisarias en este grupo de pacientes. Los trastornos neuroendocrinos, principalmente la insuficiencia hipofisaria, fueron diagnosticados por primera vez por el investigador alemán Cyran en 1918. Hasta hace poco tiempo, las lesiones del hipotálamo y la hipófisis tras una lesión cerebral adquirida no se diagnosticaban hasta el momento de la autopsia. A comienzos de los años 50, se creía que la incidencia de insuficiencia hipofisaria tras una lesión cerebral adquirida era del 1%; sin embargo, se ha descrito recientemente que la tasa se sitúa entre el 20% y el 70%. En una revisión reciente de la literatura médica, Schneider y

cols. (2007) comprobaron que la prevalencia acumulada de insuficiencia hipofisaria era del 27% tras una lesión cerebral adquirida y del 47% tras un ictus. En un estudio de Lieberman y cols. (2001), se constató que la prevalencia de disfunción neuroendocrina entre los participantes en el estudio era elevada. La glándula hipofisaria resulta afectada casi siempre por la manipulación y la consiguiente disfunción que se produce a nivel del tallo hipofisario.⁵⁻

15

Hiperprolactinemia

La prolactina es la única hormona hipofisaria cuya secreción es inhibida en condiciones normales por la Dopamina. Cualquier tumor secretor de prolactina o cualquier proceso que interfiera en el transporte de Dopamina desde el hipotálamo a la hipófisis producirá hiperprolactinemia. La causa más frecuente de hiperprolactinemia fisiológica es el embarazo y la lactancia; otras situaciones fisiológicas son: el estrés, la estimulación del pezón, los estrógenos, durante el período de recién nacido (hasta los 3 meses), la ingesta de comida y el sueño. La causa más frecuente de hiperprolactinemia no fisiológica son los fármacos: incluyen a los bloqueantes de receptores dopaminérgicos: butirofenonas (haloperidol) y benzamidas (metoclopramida y sulpiride), fenotiacinas (clopromacina, perfenacina); los que producen depleción dopamínica (alfametildopa, reserpina); los que tienen acción directa sobre las células lactotropas: TRH, estrógenos; y otros: anfetaminas, antidepresivos tricíclicos (amoxapina, amitriptilina, imipramina), benzodiacepinas, cimetidina, acetato de ciproterona, opiáceos, verapamil. Entre los tumores, los adenomas hipofisarios microadenomas (< 10 mm) que afectan sobre todo a mujeres (90% mujeres), y los macroadenomas (>10 mm) que afectan sobre todo a varones (60% varones) micro o macroprolactinomas. La mayor parte de los microadenomas no suelen progresar a macroadenomas; otros como craneofaringioma, germinoma, glioma que afecten al hipotálamo o el tallo hipofisario); los tumores secretores de PRL y otras hormonas (GH, ACTH, TSH, FSH); tumores no funcionantes por compresión del tallo hipofisario; otros como germinoma intraselar, angiosarcoma, hipofisitis linfocitaria etc. Enfermedades infiltrativas granulomatosas: especialmente sarcoidosis; radioterapia craneal. Silla turca vacía; encefalitis, traumatismos, sección quirúrgica del tallo hipofisario. Dentro del diagnóstico diferencial consideramos el hipotiroidismo primario; la insuficiencia renal crónica y la cirrosis; las lesiones irritativas de pared torácica por traumatismos, las quemaduras, las lesiones por Herpes Zoster, dermatitis atópica, mastectomía mamoplastia, enfermedad fibroquística de la mama, toracotomía. Otras causas: seudotumor cerebral,

síndrome de Stein-Leventhal y la producción ectópica de PRL: carcinoma broncogénico, hipernefoma y por último la hiperprolactinemia idiopática.^{1,2,7,8,10,18,19,21-24}

Clínica

En la mujer: la clínica característica es de galactorrea y/o oligomenorrea (no existe relación entre las cifras basales de prolactina y la intensidad de la galactorrea) infertilidad, disminución de la libido (por inhibición de la liberación hipotalámica de LH-RH y de la hipoestrogenemia resultante) Hirsutismo leve por elevación del sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) suprarrenal. Los prolactinomas suelen aumentar en el embarazo.^{1,2,7,8,18,19,21}

En el hombre: la clínica suele aparecer 10-15 años más tarde que la mujer. Se observa más frecuentemente sintomatología local por compresión (cefalea, déficit campimétricos) impotencia y disminución de la libido (2/3 de los casos), oligospermia, menos frecuentemente ginecomastia y/o galactorrea. La hiperprolactinemia de cualquier causa interfiere con la secreción pulsátil de LH y FSH. Una concentración sérica elevada de prolactina es un marcador útil de disfunción hipofisaria o hipotalámica aún cuando no esté suficientemente elevada para producir hipogonadismo o galactorrea. La hiperprolactinemia se asocia con acromegalia más frecuentemente. A los síndromes de Chiari-Frommel (galactorrea-amenorrea posparto) y de Ahumada del Castillo (galactorrea-amenorrea no asociada con el embarazo), de Forbes-Albright (galactorrea-amenorrea secundaria a un adenoma cromóforo) pueden asociarse tumores hipofisarios.^{1,2,7,8,18,19,21}

Diagnóstico

Las cifras basales de prolactina con reposo previo tienen mayor valor que las pruebas de estímulo. Existe una buena correlación entre estas cifras y el tamaño del tumor (útiles para el seguimiento terapéutico) > 300 ng/ml = diagnóstico de adenoma hipofisario; entre 100 y 300 = sugiere adenoma.^{1,2,7,8,18,19,21}

Ningún estudio dinámico se ha demostrado útil para diferenciar la hiperprolactinemia idiopática de la tumoral (estímulo con: clorpromacina, TRH, metoclopramida, cimetidina; inhibición con: L-dopa, sobrecarga de agua y nomifensina). Es necesario determinar las gonadotropinas basales que suelen estar disminuidas por la acción antagonista de la prolactina y realizar un espermiograma. Los estudios de imagen con radiografía lateral

de cráneo y tomografías tienen poco valor para microadenomas. El signo directo más típico de microadenoma en la TC de alta resolución es la existencia de una hipodensidad de al menos 2 mm de diámetro. También puede ser útil la RNM. ^{1,2,7,8,18,19,21}

Tratamiento

La administración de Bromocriptina suele reducir la prolactina sérica y la masa tumoral, suprimiendo además la galactorrea y reanudando la libido, las menstruaciones y la fertilidad (90%) en un plazo comprendido entre 3 meses y 1 año. Se inicia a dosis bajas con las comidas, comenzando por la noche, con el paciente acostado para evitar sus efectos secundarios (náuseas, vómitos, fatiga, congestión nasal e hipotensión postural). Su empleo durante el embarazo no se acompaña de un mayor riesgo de anomalías congénitas o fetopatías. La bromocriptina se recomienda a dosis de 2,5 a 10 mg cada 8 h (hasta 20 mg/8 h). También se administrará bromocriptina si se produce una recidiva tras la cirugía. ^{1,2,7,8,18,19,21}

El tratamiento quirúrgico es preferiblemente por vía transesfenoidal (alta tasa de recidivas: 40% a los diez años). Son factores de buen pronóstico tras la cirugía: el nivel de prolactina previa a la cirugía < 200 ng/ml; la corta evolución de los síntomas; una menor edad del paciente; la presencia de necrosis tumoral durante el acto quirúrgico. Y son de peor pronóstico: la pertenencia al género masculino, la existencia de un macroprolactinoma y la presencia de lesión invasiva. La radioterapia es coadyuvante de la cirugía o del tratamiento médico. La tomografía de emisión positrónica posibilita la evaluación morfológica, la actividad funcional e incluso la posible respuesta terapéutica del adenoma. ^{1,2,7,8,18,19,21}

Deficiencia de la hormona de crecimiento

Es un trastorno clínico causado por problemas que surgen en la glándula pituitaria o hipófisis, caracterizada por una insuficiente producción de la hormona de crecimiento, que afecta tanto a niños como a adultos.

La hormona de crecimiento (GH) o somatotropina es un polipéptido que estimula el crecimiento y reproducción celular, de modo que una deficiencia de esta hormona produce trastornos en los diferentes grupos de edades. ^{1,2,5,6,19}

La deficiencia de la GH en los niños no se limita al impacto sobre el crecimiento longitudinal, sino que puede afectar a su desarrollo neurológico y producir un cúmulo de factores

precoces de riesgo cardiovascular. La deficiencia de la GH en adultos se asocia con una considerable morbilidad y mortalidad, con consecuencias metabólicas tales como el aumento de la grasa corporal, perfiles anormales de lípidos en suero, capacidad de ejercicio reducida, disminución de la densidad mineral ósea, reducción de la sensibilidad a la insulina, disminución del bienestar psicológico y mortalidad prematura, en relación con el elevado riesgo asociado de padecer enfermedad cardiovascular.^{1,2,5,7,9,19,25}

La deficiencia de la hormona de crecimiento de inicio en la infancia, puede aparecer como resultado de patologías de la hipófisis o hipotalámicas, pero por lo general no se puede identificar la causa, por lo que se denomina deficiencia de la GH idiopática y suele tratarse de un déficit aislado de la GH.^{1,2,9}

La deficiencia de la GH puede ser el resultado de mecanismos autoinmunes como parte del espectro de los déficits endocrinos en la hipofisitis autoinmune o en pacientes con síndrome poliglandular autoinmune que desarrollan anticuerpos antipituitaria. Se han documentado casos en niños de un vínculo entre factores autoinmunes y deficiencia de la GH y en 2006, De Bellis *et al.* demostraron que anticuerpos antipituitaria específicos frente a la hormona de crecimiento pueden ser detectados en hasta un 27% de los niños pre-púberes con deficiencia de la GH idiopática, lo que sugiere una posible implicación de factores autoinmunes en el desarrollo de la deficiencia de la GH.^{1,2,9}

En el adulto, la insuficiencia de la GH es con frecuencia una alteración adquirida en la edad adulta, aunque aproximadamente el 20% de los casos son diagnosticados durante la infancia. Las causas más frecuentes son los tumores, los traumatismos cráneo-encefálicos, las enfermedades granulomatosas en el área hipotálamo-hipofisaria, la cirugía craneal y la radioterapia. Con frecuencia se trata de procesos orgánicos que provocan insuficiencia hormonal múltiple, a diferencia de lo que ocurre en la infancia, en la que la forma de presentación más habitual es la que cursa con déficit aislado de la GH.^{1,2,5-7} Es normal que a lo largo de la vida la hipófisis produzca cantidades decrecientes de GH y muchas otras hormonas, especialmente los esteroides sexuales. Por lo tanto, los médicos deben distinguir entre la reducción natural en los niveles de GH asociada con la edad, de la "verdadera" deficiencia congénita o adquirida de la GH.^{1,2}

Cuadro clínico

En niños

La deficiencia grave de la GH en la primera infancia también se traduce en desarrollo muscular deficiente, por lo que tanto el estar de pie, caminar y saltar pueden retrasarse. La composición del cuerpo (es decir, las cantidades relativas de hueso, músculo y grasa) se ve afectada en muchos niños con deficiencia severa, por lo que es común el sobrepeso de leve a moderado, aunque la deficiencia aislada de la GH rara vez causa obesidad severa. Algunos niños con deficiencias graves de la GH tienen rasgos faciales reconocibles, de “querubín”, que se caracterizan por hipoplasia maxilar y frente prominente.^{1,2}

Aproximadamente el 5% de los niños con deficiencia de la GH también presenta episodios de hipoglucemia, que se resuelven con el tratamiento con GH.^{1,2,7,11,19}

Otros efectos secundarios que pueden aparecer en los niños afectan al cabello e incluyen crecimiento ralo, recesión frontal, pili torti (cabellos retorcidos en su eje longitudinal, que se rompen con facilidad) o tricoclasia (cabellos con puntos gruesos o débiles, nudosos, que hacen que éste se desprenda fácilmente).^{1,2}

En adultos

En el adulto, la deficiencia de secreción de la GH se manifiesta principalmente por alteraciones en el metabolismo, que cursan con disminución de la masa magra (tejido muscular, huesos y vísceras) y del agua total, asociada al aumento de la masa grasa de predominio en el abdomen; anomalías del perfil lipídico caracterizadas por un aumento del colesterol total con valores elevados de LDL y disminución del HDL, lo que implica un elevado riesgo de padecer enfermedad cardiovascular; aumento de la resistencia a la insulina; disminución de la densidad mineral ósea; disminución de la actividad fibrinolítica; aumento de los valores circulantes de la proteína C reactiva y de la interleucina-6.^{1,2,6,19}

Diagnóstico

El diagnóstico bioquímico presenta grandes dificultades, debidas a las diferencias en la secreción endógena de GH, que se asocia con variables fisiológicas como el sexo, la edad, el grado de adiposidad, la ingesta de alimentos, el estatus nutricional y la actividad física. Los resultados han demostrado que la mayoría de pruebas de estímulo de la secreción de la GH utilizadas en la infancia, como el ejercicio, la L-dopa, la arginina, el glucagón y la clonidina, tienen una escasa capacidad para estimular la secreción de la GH en el adulto, por lo que resulta difícil su reproductibilidad y la estandarización adecuada de los puntos de corte que separen la normalidad de lo patológico.^{1,2,5-8,10,15,16}

Las medidas indirectas de la hormona de crecimiento son parámetros que reflejan la concentración de GH durante más o menos tiempo. Los más estudiados, que se utilizan ampliamente en Pediatría, son el IGF-1 y la proteína transportadora de IGF tipo 3 (IGFBP-3). Al contrario de lo que ocurre con los valores séricos de la GH, los de IGF-1 e IGFBP-3 son estables a lo largo del día, por lo que los pacientes no necesitan estar en ayunas en el momento de la toma de la muestra para el análisis. Sin embargo, en adultos tienen un valor diagnóstico limitado.^{1,2,5-8,10,15,16}

Actualmente, el diagnóstico de la deficiencia de la GH en los adultos, se basa en la realización de las pruebas de estímulo. Para determinar el diagnóstico del déficit aislado de GH se recomienda realizar al menos dos pruebas de estímulo de las validadas en adultos. Los pacientes con enfermedad hipotálamo-hipofisaria que presentan uno o más déficits asociados de hormonas ante-hipofisarias requieren únicamente una prueba de estímulo para establecer el diagnóstico de deficiencia de la GH.^{1,2,5-8,10,15,16}

La prueba recomendada por la mayoría de expertos es la hipoglucemia inducida por la administración de insulina (ITT). No obstante, presenta varias incomodidades y contraindicaciones, por lo que es necesario disponer de otras pruebas opcionales. De las pruebas que se pueden considerar nuevas, GHRH + arginina es la que ha mostrado un mayor valor diagnóstico. Sin embargo, esta prueba está influida considerablemente por el grado de adiposidad del paciente.^{1,2,5-8,10,15,16}

Otra de las pruebas que han demostrado un alto valor diagnóstico es la prueba combinada GHRH + GHRP-6. Reúne casi todas las condiciones para ser considerada la prueba ideal. Los únicos problemas que presenta consisten en la dificultad para disponer del hexapéptido y su coste, inconvenientes que están en vías de solución. En algunos servicios, se utiliza habitualmente como prueba de primera línea, incluso con preferencia a la ITT.^{1,2,5-8,10,15,16}

La deficiencia de la GH se trata mediante la sustitución de la GH con inyecciones diarias bajo la piel (subcutáneas) o intramusculares de la hormona de crecimiento humana sintética, producida por tecnología ADN recombinante. La terapia de sustitución con la GH induce cambios favorables en los índices metabólicos y mejora la composición corporal, la densidad ósea y la remodelación, el rendimiento físico y cardíaco, y la calidad de vida en general. No obstante, faltan evidencias de mejoría en las tasas de mortalidad.^{5-8,10,15,16}

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo central (HC) es una forma poco frecuente de hipotiroidismo, causado por una insuficiente estimulación por parte de la tirotrófina (TSH) sobre una glándula tiroidea normal. La prevalencia de HC en la población general se estima en 1:80000–1:120000 individuos. La perturbación original puede localizarse en la hipófisis (hipotiroidismo secundario) o en el hipotálamo (hipotiroidismo terciario). ^{1,2,5-8,10,11,13,,15,16}

Se trata de una alteración muy heterogénea, debido a la gran variedad de mecanismos etiopatogénicos que pueden producir disminución de la secreción de TSH. La enfermedad puede presentarse en forma congénita o adquirida, como consecuencia de alteraciones anatómicas o funcionales. También se han reportado casos de hipotiroidismo clínico y bioquímico, con TSH normal y respuesta exagerada al estímulo con TRH, sugiriendo que la TSH producida por estos pacientes es inmuno-reactiva pero biológicamente inactiva. ^{1,2,5-8,10,15,16}

Los pacientes con hipotiroidismo central congénito, en la mayoría de los casos, presentan otros déficits de secreción pituitaria asociados. Así, el cuadro clínico de hipotiroidismo puede verse enmascarado por las manifestaciones provocadas por insuficiencia de otras hormonas, como somatotrofina o adenocorticotrofina. ^{1,2,5-8,10,15,16}

Etiopatogenia

El mecanismo principal por el cual se desarrolla HC es la disminución de la masa de células tirotropas pituitarias funcionantes. En algunos casos, este déficit cuantitativo se asocia con alteraciones cualitativas, con la secreción de isoformas de TSH biológicamente inactivas, que conservan inmuno-reactividad pero presentan importantes limitaciones para estimular al receptor de TSH. ^{1,2,5-8,10,15,16,22-25}

Existen distintas alteraciones hipotalámicas e hipofisarias que pueden causar HC.

Los tumores pituitarios constituyen la causa principal de hipotiroidismo central, superando el 50% en algunas series. Estas lesiones, funcionantes (ej. somatotrofinoma, prolactinoma) o no funcionantes, pueden interferir con el eje tirotrópico por compresión del tejido hipofisario no tumoral, perturbación del tallo y la circulación hipotálamo-hipofisaria, o más raramente provocar hemorragia o infarto de la glándula pituitaria. Las metástasis hipotálamo-hipofisarias de tumores como mama o pulmón son infrecuentes, y reflejan un estadio avanzado de la enfermedad primaria. El HC por esta causa se presenta muy raramente y suele acompañarse de diabetes insípida. En los pacientes jóvenes, en cambio, el

craneofaringioma constituye una causa relativamente frecuente de hipotiroidismo central. Adicionalmente, el tratamiento quirúrgico o radiante por lesiones de masa ocupante pituitaria pueden ser causantes de esta disfunción.^{1,2,4-8,10,15,16,22-25}

Otras causas de HC adquirido son las enfermedades infiltrativas que afecten la hipófisis o el hipotálamo (hemocromatosis, sarcoidosis, histiocitosis), Infecciones (sífilis, tuberculosis), hipofisitis linfocítica crónica y los traumatismos cráneo-encefálicos con compromiso de la silla turca.^{1-8,11,13,15,18,19,22-24}

Recientemente se ha descrito la inducción de HC por fármacos antineoplásicos como el Bexaroteno o anticonvulsivantes (Oxcarbazepina).²²⁻²⁵

Las formas congénitas de HC pueden ocasionalmente ser aisladas, si la alteración se limita al eje tirotrópico, o más frecuentemente asociadas a alteraciones de otras líneas celulares de hipófisis. En los casos de HC congénito por déficit aislado de TSH se han reportado mutaciones del gen que codifica la subunidad β de TSH, con patrón hereditario recesivo.^{1,2}

Por último, en los pacientes con mutaciones de los genes de transcripción pituitaria, el HC se desarrolla por déficit de diferenciación hipotálamo-hipofisaria. Las formas de aparición tardía de la enfermedad sugieren que esta alteración afecta la supervivencia de las células productoras de TSH.^{1,2}

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo central varían según la etiología del proceso, la severidad del déficit, la presencia de otras alteraciones hormonales asociadas y la edad del paciente al momento del diagnóstico de la enfermedad. Los signos y síntomas de la insuficiencia tiroidea por falta de estímulo tirotrópico no difieren de los del hipotiroidismo primario, aunque generalmente son menos pronunciados. La secreción residual de hormonas por parte de una glándula tiroidea primariamente sana, pero no estimulada, modera la magnitud del cuadro clínico de hipotiroidismo. Intolerancia al frío, estreñimiento, astenia y abulia, junto con bradicardia y reflejos de relajación lenta suelen estar presentes. Los niños presentan, además, retraso del crecimiento y desarrollo. Macroglosia y voz gruesa son signos de hipotiroidismo muy infrecuentes en el HC, y el tamaño de la glándula tiroidea no se encuentra aumentado.^{1,2}

Los signos y síntomas de disfunción de los ejes somatotrófico, gonadotrópico y adrenal complican el diagnóstico clínico cuando están presentes. Asimismo, las manifestaciones de masa ocupante o lesión hipotálamo-hipofisaria pueden preceder o acompañar a aquellas del hipopituitarismo. Así, cefaleas, alteraciones del campo visual o diabetes insípida pueden indicar la presencia de lesiones expansivas sellares como causa de la enfermedad.^{1,2,12}

Finalmente, el hipotiroidismo central resultante de la retirada de terapia prolongada con hormona tiroidea es transitorio y generalmente no presenta repercusión clínica evidente.^{10,18}

Diagnóstico

El diagnóstico bioquímico de HC se basa en la detección de valores bajos de hormonas tiroideas en presencia de niveles de TSH inadecuadamente bajos o normales. Por este motivo, los programas de detección neonatal basados únicamente en la medición de TSH no detectan los casos de HC congénito, los que frecuentemente son diagnosticados tardíamente, una vez que se ha producido daño neurológico. La incidencia de hipotiroidismo central congénito detectada en centros que realizan mediciones de TSH y T4 se encuentra en 1: 26000 neonatos, representando el 13% de los hipotiroidismos congénitos. Dentro de los distintos parámetros de función tiroidea, el que más ajustadamente representa la actividad de la glándula tiroidea en estos casos es la T4 libre.^{1,2,}

El test de TRH ha sido largamente utilizado para diferenciar el origen hipofisario del hipotalámico en el HC. La inyección endovenosa de 200 µg de TRH es seguida de la determinación de TSH y T4 libre en tiempos 0, 30, 60, 120 y 180 minutos. La respuesta de la TSH puede ser mínima o estar ausente en casos de lesión a nivel pituitario, en tanto que una elevación normal, exagerada o prolongada es indicadora de disfunción hipotalámica. Sin embargo, reportes recientes relativizan estos datos al sostener que ambas formas de HC coexisten en la mayoría de los casos. En conclusión, el test de TRH es útil para el diagnóstico de HC, especialmente en los casos en los que la TSH se encuentra en el rango normal-bajo, pero no permite diferenciar el origen secundario del terciario de la enfermedad.^{1,2,7,8,10,19}

Por último, la utilidad de la TSH recombinante humana para el diagnóstico de HC está siendo evaluada, con resultados aún no concluyentes

Así, el cuadro clínico característico de hipotiroidismo, asociado con una ecografía tiroidea que muestra una glándula pequeña, la ausencia de anticuerpos antitiroideos y las

características bioquímicas descriptas permiten certificar el diagnóstico de hipotiroidismo central. ^{1,2,7,8,10,19}

Tratamiento

El objetivo terapéutico en el HC es la reposición de valores normales de hormonas tiroideas. Al igual que en el hipotiroidismo primario, la levotiroxina sódica (LT4) es la droga de elección. Sin embargo, los niveles de TSH no pueden utilizarse para monitorear la dosis de reemplazo hormonal. Por lo tanto, la medición de niveles de T3 y T4 libres ocupa el rol principal en la titulación de dosis terapéuticas de hormona tiroidea. Valores bajos de T4 libre son más sensibles para indicar insuficiente dosis de levotiroxina, en tanto niveles elevados de T3 libre indican la necesidad de disminuir la dosis de reemplazo hormonal. Además, la evaluación de indicadores indirectos de actividad hormonal tiroidea periférica, como el colesterol o SHBG, son elementos coadyuvantes en la búsqueda de la dosis óptima de reemplazo, que al igual que en el hipotiroidismo primario se sitúa alrededor de 1,2-1,8 µg/kg/día. ^{1,2,7,8,10,19} El tratamiento concomitante con estrógenos u hormona de crecimiento requiere dosis superiores de LT4, así como los pacientes añosos demandan menor cantidad de terapia de reemplazo. ^{1,2,7,8,10,19}

Insuficiencia Suprarrenal

Se define como el déficit de producción de hormonas esteroideas suprarrenales que puede ser primaria (afecta a la glándula suprarrenal) que produce déficit de mineralocorticoides y glucocorticoides o secundaria (cuando afecta a hipófisis = déficit de ACTH) y terciaria (cuando afecta al hipotálamo = déficit de CRH) produciendo ambas un déficit de glucocorticoides pero con producción normal de mineralocorticoides. Recordemos que la producción de mineralocorticoides está regulada por el sistema Renina-Angiotensina, la tensión arterial y el potasio y que las catecolaminas están producidas por la corteza y la médula suprarrenales. ^{1,2,5-8,10-13,15,18}

Etiología

La insuficiencia suprarrenal se debe a múltiples causas debiéndose considerar a todas las que producen disminución de los esteroides suprarrenales. Así para la insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison se conoce que la glándula suprarrenal:

1. Puede ser asiento de múltiples afecciones SIDA, TBC, CMV, Histoplasmosis, Criptococosis, Coccidioidomicosis Meningococemia, Hongos, septicemia por Pseudomonas; Hemorragia suprarrenal (coagulopatía, anticoagulante), sepsis, traumatismo, embarazo.^{1,2,10}

2. Puede existir insuficiencia de producción hormonal: hiperplasia suprarrenal congénita o tóxicos: inhibidores enzimáticos (metirapona, ketoconazol, aminoglutetimida), difenilhidantoína, opiáceos, etomidato, rifampicina; o por destrucción tumoral; infarto suprarrenal (arteritis, trombosis).^{1,2,10}

En la insuficiencia suprarrenal secundaria será: por 1, afectación de la hipófisis ya sea de origen tumoral, infeccioso (meningitis) o necrosis avascular; 2, supresión del eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal (HHS) por suspensión de los esteroides exógenos (esteroides o ACTH) o abolición de producción de estos esteroides endógenos (tumores) así como la supresión del eje HHS por traumatismo reciente incluso 1 año antes con corticoides exógenos. Trastornos autoinmunes; sarcoidosis, amiloidosis), tuberculosis, histiocitosis X. Y en la insuficiencia suprarrenal terciaria por procesos destructivos del hipotálamo.^{1,2,10,18,22-25}

Clínica

Los síntomas de la insuficiencia suprarrenal incluyen debilidad, pérdida de peso, anorexia, hiperpigmentación, que sólo aparece en la insuficiencia suprarrenal primaria, y nunca en la Insuficiencia suprarrenal secundaria ya que la concentración de ACTH y de los péptidos emparentados se encuentran reducidos. Los niveles de ACTH permiten diferenciar si es primaria (aumento de ACTH) o secundaria / terciaria (ACTH reducida o indetectable). Otro dato diferenciador es la aldosterona que es casi normal si el déficit es hipofisario o selectivo de ACTH. Pueden presentar además colapso circulatorio, alteraciones gastrointestinales del tipo: náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, diarrea y estreñimiento, deshidratación, fiebre, artralgias, mialgias y alteraciones del estado mental. Y puede que los pacientes únicamente presenten síntomas vagos como malestar general, artralgias. Además el déficit de ACTH puede ser selectivo o asociarse a déficits múltiples de las hormonas hipofisarias.^{1,2,5-8,10,11,13}

Los pacientes tratados con esteroides de forma prolongada desarrollan insuficiencia suprarrenal debido a la supresión mantenida del eje HHS y de la ausencia de secreción de ACTH por la hipófisis, a pesar de poder presentar clínica de síndrome de Cushing. Pueden terminar por recuperar la función del eje HHS siendo hasta varios meses en algunos individuos; la prueba de estímulo con ACTH es un método que permite medir la

recuperación de la función del eje HHS. Presencia de Hiperkaliemia (el potasio es habitualmente normal por que la secreción de aldosterona no es dependiente de la corticotropina), sin embargo en la insuficiencia adrenal primaria sí concurren hiperkaliemia e hiponatremia), hipercalcemia; hiponatremia (debida al aumento de vasopresina), hipocloremia; hipoglucemia, acidosis metabólica, depleción de volumen extravascular, aumento de la relación BUN/creatinina (azotemia), anemia normocítica normocrómica, neutropenia, linfocitosis, eosinofilia, aumento de vasopresina y de angiotenina II. ^{1,2,5-8,10,11,13}

Diagnóstico

La Insuficiencia suprarrenal produce hipotensión arterial, que suele ser ortostática; no hay hiperpigmentación en el caso de la Insuficiencia suprarrenal aguda o secundaria o terciaria (y si en la insuficiencia suprarrenal primaria). Las mujeres pueden presentar pérdida del vello axilar y púbico. Determinaremos los niveles de Cortisol (es suficiente determinar un solo nivel en pacientes críticos en estrés pero no en el resto de los casos. Si la Cortisolemia es >20 mg/dl: existe secreción de glucocorticoides suficiente tras el estrés o estímulo por ACTH (25 U iv o IM en bolos) o CRH. En caso de inestabilidad hemodinámica: se determinará un nivel aleatorio de Cortisol y se administran Cortisol en forma de hidrocortisona. Y en caso contrario de estabilidad hemodinámica se administra: Dexametasona (10 mg /6hiv) hasta ver el resultado; si el nivel de cortisol es < 20 mg/dl puede realizarse la prueba de estímulo con ACTH. Se determinará a) Cortisol basal b) se administra una dosis de Cosintropina (ACTH de síntesis) 0,25 mg iv c) se mide el Cortisol a los 60 min d) aumento < 7 mg/dl = I suprarrenal 1.^a si cortisol basal <20 existe insuficiencia suprarrenal por cortisol <20 puede ser necesario realizar más pruebas (ACTH prolongada durante 3 días). Estableceremos la etiología exacta sólo cuando el paciente es dado de alta de la UCI. Las técnicas de imagen pueden ayudar al diagnóstico; en el caso de la Insuficiencia suprarrenal primaria: aumento bilateral de suprarrenales en hemorragia suprarrenal, neoplasias, TBC, hongos; y sin embargo glándulas suprarrenales de pequeño tamaño en enfermedades autoinmune o en déficit de ACTH. ^{1,2,5-8,10,11,13}

Insuficiencia Suprarrenal Aguda

La Insuficiencia suprarrenal aguda es consecuencia de diversos procesos, ya comentados en la etiología general, como la cirugía o la sepsis o la destrucción de las suprarrenales por un cuadro de meningococemia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) o una hemorragia suprarrenal y la suspensión brusca de corticoides exógenos o inhibidores de la síntesis de esteroides. En caso de colapso circulatorio y sospecha de Insuficiencia suprarrenal hay que determinar un nivel de cortisol aleatorio y administrar Hidrocortisona 100 mg/6h iv durante 24 h y posteriormente sustituir por v.o. Administrar solución salina normal, dextrosa al 5% hasta la corrección de la hipotensión arterial, la deshidratación y la hipoglucemia. Puede ser necesario la administración de agentes vasoactivos como dopamina como adyuvante a la sustitución de volumen. En todo paciente con crisis suprarrenal además del tratamiento de la fase aguda es necesario identificar y tratar la causa.^{1,2,5-8,10,11,13,22-25}

Hipogonadismo

Las hormonas FSH (folículoestimulante) y LH (luteinizante) se producen en las células gonadotropas de la hipófisis anterior. Una concentración disminuida o normal de gonadotropinas sugiere una afectación hipotalámica o hipofisaria (en la insuficiencia gonadal primaria existe aumento de la secreción de gonadotropinas).^{1,2}

Etiología

Existen déficits congénitos o hereditarios como el Síndrome de Kallmann (déficit de LHRH) y déficits adquiridos de la producción de LHRH, el estrés, la anorexia nerviosa, los deportes de alta competición, los déficits poliglandulares, algunos de causa autoinmunitaria y otros por infiltración como en la hemocromatosis.^{1,2}

Clínica

La clínica del déficit de gonadotropinas afecta: a la mujer produciendo alteración de los ciclos menstruales desde ciclos anovulatorios a oligomenorrea o amenorrea y esterilidad, dispareunia; en la postmenopausia suelen presentar otros trastornos hormonales asociados o cefalea o trastornos visuales debido a efecto masa; en el hombre existen la disfunción eréctil, impotencia, disminución del volumen eyaculado, pérdida de vello facial y corporal, arrugas faciales finas, ginecomastia y testículos de consistencia blanda. En ambos géneros, disminución de la libido y sofocos.^{1,2,10,18}

Tratamiento

El tratamiento del hipogonadismo central es sustitutivo hormonal con administración parenteral de FSH y gonadotropina coriónica con actividad de tipo LH.^{1,2,10,18}

Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) se caracteriza por la liberación excesiva de hormona antidiurética a partir de la glándula pituitaria posterior o a partir de otra fuente. El resultado es hiponatremia y, a veces, una sobrecarga de fluido.^{1-3,7,8,10,13,14,16,18,19,26,27}

El síndrome fue descrito inicialmente en personas con carcinoma de células pequeñas del pulmón, pero puede ser causado por diversos trastornos médicos subyacentes. El tratamiento puede consistir en restringir la ingesta de líquidos, consumir ciertos medicamentos y tratar la causa subyacente. La secreción inadecuada de ADH fue descrita por primera vez en 1957. Otros nombres para este trastorno son: síndrome de Schwartz-Bartter y síndrome de antidiuresis inmoderada (SIAD).^{1-3,7,8,10,13,14,16,18,19,26,27}

Fisiopatología y hallazgos clínicos

La función normal de la hormona antidiurética (ADH) en los riñones es controlar la cantidad de agua que es reabsorbida por las nefronas del riñón. La ADH actúa en la porción distal del túbulo renal (túbulo contorneado distal), así como en el conducto colector, y causa la retención de agua pero no de soluto. Por lo tanto, la actividad de la ADH diluye de forma efectiva la sangre (disminuyendo las concentraciones de solutos tales como el sodio). La hormona antidiurética se secreta para evitar la pérdida de agua en los riñones. Cuando se ingiere agua, se absorbe en la circulación y eso resulta en una dilución del plasma. Esta dilución, descrita de otro modo como una reducción en la osmolaridad del plasma, se detecta mediante osmorreceptores en el hipotálamo del cerebro, y estos osmorreceptores desconectan la liberación de ADH. La concentración decreciente de ADH inhibe eficazmente las acuaporinas en los conductos colectores y los túbulos contorneados distales en las nefronas del riñón. Por lo tanto, se reabsorbe menos agua, aumentando de este modo la producción de orina, disminuyendo la osmolaridad de la orina y normalizando la osmolaridad sanguínea.^{1-3,7,8,10,13,14,16,18,19,26,27}

En este síndrome de secreción inadecuada de ADH, la liberación de hormona antidiurética no es inhibida por una reducción en la osmolaridad del plasma cuando el individuo ingiere agua y la osmolaridad del plasma cae. Como el soluto principal del plasma es el sodio, este estado hipoosmolar generalmente es detectado como un nivel bajo de sodio en las pruebas

de laboratorio. Por lo tanto, es principalmente un trastorno que resulta en el manejo anormal de la carga de agua y no es un problema de pérdida excesiva de soluto. Por esta razón, generalmente se trata restringiendo los líquidos (en particular el agua). También pueden administrarse diuréticos para disminuir la reabsorción de agua, pero se debe tener cuidado de no corregir los desequilibrios de agua demasiado rápido.^{1-3,7,8,10,13,14,16,18,19,26,27}

El síndrome causa hiponatremia dilucional y todas las consecuencias asociadas con este trastorno: dolor de cabeza, náuseas, vómitos y confusión. La hiponatremia severa puede causar convulsiones o coma.^{1-3,7,8,10,13,14,16,18,19,26,27}

Las anomalías subyacentes al síndrome tipo D de hipersecreción inapropiada de ADH interesan cuando se libera vasopresina y la respuesta es normal, mientras que hay una expresión renal anormal y/o una translocación de acuaporina 2. Se ha sugerido que esto es debido a anomalías en la secreción de la secretina en el cerebro, y que la secretina, como una hormona neurosecretora de la hipófisis posterior, podría ser el mecanismo independiente de la vasopresina que resuelva el enigma que ha desconcertado a los médicos y fisiólogos durante décadas.^{1-3,10,13,14,16,18,19,26,27}

En general, el aumento de ADH provoca retención de agua sin expansión del volumen de fluido extracelular y sin edema ni hipertensión. La retención de agua causa hiponatremia, que es una característica clave en este síndrome. Es un problema de metabolismo del agua sin anomalías en el metabolismo del sodio corporal total. Se observa hiponatremia y orina concentrada de forma inadecuada ($U_{Osm} > 100$ mOsm/L), y no se ven signos de edema o hipovolemia. Cuando la hiponatremia es severa (sodio < 120 mOsm) o de inicio agudo, los síntomas de edema cerebral se vuelven prominentes (irritabilidad, confusión, convulsiones y coma).^{1-3,7,8,10,13,14,16,18,19,26,27}

Diagnóstico

Los hallazgos de laboratorio en el diagnóstico del síndrome de secreción inadecuada de ADH son:

- Hiponatremia euvolémica < 134 mEq/L, y $P_{Osm} < 275$ mOsm/kg o (P_{Osm} - Suero [urea] mmol/l < 280 mOsm/kg).
- Osmolaridad urinaria > 100 mOsm/kg de agua durante hipotonicidad.
- Concentración de sodio en orina > 40 mEq/L con ingesta normal de sal en la dieta.

Otros hallazgos:

- Euvolemia clínica sin edema o ascitis
- Bajo nitrógeno urea en sangre (BUN)
- Creatinina sérica normal
- Ácido úrico bajo
- Ácido-base y balance de K+ normal
- Función suprarrenal y tiroidea normal

Causas

Algunas causas comunes del síndrome son:

- Meningitis
- Lesión en la cabeza
- Hemorragia subaracnoidea
- Cánceres: Cáncer de pulmón (especialmente el cáncer de pulmón de células pequeñas, así como otras neoplasias malignas de células pequeñas en otros órganos)
- Infecciones: Absceso cerebral, neumonía, absceso pulmonar.
- Síndrome de Guillain-Barré
- Medicamentos: clorpropamida, clofibrato, fenotiazina, ifosfamida, ciclofosfamida, carbamazepina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (una clase de antidepresivos), metilendioximetanfetamina (MDMA, comúnmente llamada éxtasis), oxitocina, vincristina, morfina, amitriptilina.
- Hipotiroidismo.
- Sarcoidosis^{1-3,7,8,10,13,14,16,18,19,26,27}

Tratamiento

La forma de actuar para tratar el síndrome de secreción inadecuada de ADH incluye:

- El tratamiento de las causas subyacentes cuando sea posible.
- La restricción de líquidos a largo plazo de 1200-1800 ml/día, que incrementará el sodio sérico mediante la disminución del agua corporal total. Para pacientes muy sintomáticos (confusión severa, convulsiones o coma), se debe dar una solución salina hipertónica (3%)
1-2 ml/kg intravenosa en 3-4 hrs.^{1-3,7,8,10,13,14,16,18,19,26,27}

Medicamentos

- Demeclociclina: Se puede utilizar en situaciones crónicas, cuando las restricciones de fluidos son difíciles de mantener. La demeclociclina es el inhibidor más potente de la

vasopresina (ADH/AVP). Sin embargo, la demeclociclina tiene un retraso de 2-3 días en el inicio, con un amplio perfil de efectos secundarios, incluyendo fotosensibilidad de la piel y nefrotoxicidad.^{10,18,26,27}

- Urea: La ingestión diaria oral ha mostrado resultados favorables a largo plazo, con efectos protectores sobre la mielinolisis y el daño cerebral. Tiene mal sabor y está contraindicada en pacientes con cirrosis para evitar el inicio o la potenciación de encefalopatía hepática.^{10,18,26,27}

- Conivaptán: un antagonista de los receptores de vasopresina V_{1A} y V_2 . Sus indicaciones son el tratamiento de la hiponatremia normovolémica (por ejemplo, el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, o el hipotiroidismo, la insuficiencia suprarrenal, los trastornos pulmonares, etc) en pacientes hospitalizados. El conivaptán, sin embargo, sólo está disponible como una preparación parenteral.^{10,18,26,27}

- Tolvaptán: Es un antagonista del receptor de vasopresina V_2 . Un ensayo controlado aleatorio mostró que el tolvaptán es capaz de elevar el sodio sérico en pacientes con hiponatremia normovolémica o hipervolemia en dos pruebas diferentes. El perfil de efectos secundarios del tolvaptán es mínimo. La interrupción del tolvaptán mostró un retorno de la hiponatremia a valores control en sus respectivos marcos de tiempo.^{10,18,26,27} No hay ningún estudio actualmente disponible para cuantificar y comparar la eficacia relativa de los antagonistas del receptor de vasopresina V_2 con las opciones de tratamiento de la demeclociclina u otro medicamento.^{10,18}

Se debe tener cuidado al corregir la hiponatremia. Un rápido aumento en el nivel de sodio puede causar mielinólisis central. Se puede evitar la corrección administrando más de 12 mEq/L/día. El tratamiento inicial con solución salina hipertónica puede llevar abruptamente a una diuresis diluida rápida y a una disminución de la ADH. La diuresis rápida puede llevar a una subida rápida del sodio sérico, y debe ser tratada con extremo cuidado.^{10,18}

Síndrome Cerebral Perdedor de Sal

En 1950, Peters y colaboradores describieron en 3 pacientes con diferentes enfermedades del sistema nervioso central un síndrome caracterizado por hiponatremia y natriuresis exagerada a pesar de la depleción de volumen, sin claras evidencias de una alteración del eje pituitario-adrenal. Plantearon que el trastorno del SNC causaba una incapacidad de los riñones de retener sal, lo que conducía a una depleción de sal y por ende, a una depleción de volumen. Aunque este fenómeno fue también observado por otros autores, la identificación del Síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH) por Schwartz y

colaboradores en 1957 hizo se pensara que ambos síndromes eran parte de uno mismo y que no se continuara con su estudio. Sin embargo, en la década de los ochenta empezaron a describirse pacientes con una amplia variedad de enfermedades del SNC, incluyendo TEC, infecciones, hemorragias y tumores, que cursaban con hiponatremia, pero que no cumplían con todos los criterios del SIADH. La característica fundamental de estos pacientes era la depleción de volumen, más que la euvolemia o hipervolemia. Esto motivó el reestudio de este síndrome del cual aún en la actualidad existen dudas en su mecanismo patogénico.^{1,2,7,8,10,13,16,18,26}

La correcta diferenciación entre CSWS y SIADH es fundamental, ya que tienen un diferente tratamiento. Por ejemplo, la restricción de volumen en pacientes con CSWS aumenta la posibilidad de que desarrollen isquemia e infarto cerebral. Más interesante es el hecho que algunos autores, sugieren que este síndrome, el CSWS, parece ser más frecuente que el SIADH en los pacientes neuroquirúrgicos.^{1,2,7,8,10,13,16,18,26}

Mecanismos:

Aunque probablemente el SNC participe por vía humoral y/o neural en la disminución de la reabsorción de sodio en los segmentos tubulares del nefrón, aún no existe completa claridad respecto de su patogenia. Más aún, algunos autores han planteado que este fenómeno tendría una razón teleológica para evitar el aumento de la presión intracraneana en enfermedades del SNC.^{10,16,18}

Factores natriuréticos: tres son los péptidos natriuréticos que se conocen: ANP (atrial natriuretic peptide, BNP (brain natriuretic peptide) y CNP. Sólo el ANP se ha estudiado con detalle en el CSWS. El ANP produce natriuresis por diferentes mecanismos que incluyen: aumento de la filtración glomerular, inhibición de la reabsorción en el túbulo contorneado distal y colector por bloqueo de los canales de sodio sensibles a Amiloride, disminución de la secreción de Renina y Aldosterona, y contrarresta los efectos de ADH. A nivel intracelular, el ANP actúa a través del segundo mensajero GMP cíclico.^{10,16,18}

Se ha descrito que el ANP se encuentra elevado en un porcentaje significativo de los pacientes en que se ha planteado un CSWS.^{10,16,18}

En contra del rol del ANP en el CSWS están las evidencias que:

1. No en todos los pacientes se encuentra elevado el ANP.

2. Las concentraciones de ANP son 10 mil veces menores en el SNC que en el corazón, lo que hace improbable que el aumento provenga del SNC.
3. Solo algunos autores han encontrado relación significativa entre niveles de ANP y la natriemia.

En modelos experimentales se ha planteado que el aumento de la natriuresis pudiese provenir del aumento de la secreción del ANP cardíaco, ya que el SNC modula su secreción, y así en ciertas condiciones se produciría una excesiva secreción de éste.^{10,16,18}

En resumen, el ANP circulante puede tener un rol importante en la génesis del CSWS, pero en presencia de otros factores asociados. No han sido estudiados con detalle los otros factores natriuréticos en el CSWS, y existen solo informes aislados de su elevación en este síndrome.^{10,16,18}

Sistema nervioso simpático: la disminución de la actividad de los nervios renales simpáticos produce un aumento de la natriuresis y diuresis, a través de un aumento del flujo sanguíneo renal, disminución de la liberación de Renina y disminución de la reabsorción tubular de sodio. Debido a que el sistema simpático participa fundamentalmente en la reabsorción a nivel tubular proximal, no sólo la reabsorción de sodio se afecta, si no también la de otras moléculas tales como el ácido úrico. Es por esto que la hipouricemia es una característica importante del CSWS.^{10,16,18}

En condiciones de daño cerebral agudo puede ocurrir un bloqueo simpático, como se observa en el shock espinal. Sin embargo, en cuadros como la hemorragia subaracnoidea se ha descrito en sus etapas precoces una hiperactividad simpática. Lo que hace improbable que el CSWS se deba sólo a una disminución de la actividad simpática.^{10,16,18}

Consideraciones fisiopatológicas:

Cualquiera que sea el mecanismo que produzca una pérdida exagerada de sodio y agua, ya se ha por efecto del ANP y/o defecto simpático, la presencia de una hipovolemia significativa, que corresponde a una disminución mayor de un 7% del volumen circulante efectivo, producirá una elevación de la ADH a pesar de la hiponatremia. Por lo tanto, estos pacientes tendrán una ADH elevada, pero apropiada por la hipovolemia. Por el contrario, no presentan activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona por el efecto bloqueador del ANP en su secreción, como se ha demostrado midiendo los niveles plasmáticos de Aldosterona y la actividad de Renina plasmática que son normales, pero inapropiados para

el nivel de volemia de estos pacientes. Así se explica un hecho característico del CSWS, el hipoadosteronismo hiporeninémico.^{10,16,18}

Correlación anatómica:

SNC: no se ha demostrado que una determinada localización de las lesiones del SNC produzcan un CSWS, pero ha existido una tendencia a asociarlo con daño del hipotálamo. En estudios experimentales se ha demostrado que: una lesión en el bulbo raquídeo ocasiona natriuresis y poliurea, y que la inyección de sangre en el líquido cefaloraquídeo ocasiona natriuresis.^{10,16,18}

Renal: En un caso de CSWS en que se realizó una biopsia renal, se describe sólo una degeneración inespecífica del túbulo distal, sin detectarse alteraciones vasculares, glomerulares ni intersticiales; lo que sería concordante con un trastorno funcional (9). Sin embargo, debido a los múltiples efectos directos e indirectos del ANP y del sistema simpático en el riñón podrían ser afectados diferentes segmentos de la nefrona.^{10,16,18}

Manifestaciones Clínicas:

Los síntomas, consecuencia de la depleción de volumen y del balance negativo de sodio, son anorexia, náuseas, vómitos, debilidad, letargia, ortostatismo y apatía. Los signos, dependientes de la depleción de volumen, sequedad de piel y mucosas, taquicardia e hipotensión. Sin embargo, ningún parámetro clínico permite evaluar acuciosamente el estado del volumen circulante efectivo, lo cual es más valedero en un paciente en UTI. En pacientes no edematosos hiponatrémicos, la evaluación clínica del estado del volumen circulante efectivo es acertada solo en un 50% de ellos. El CSWS tiende a ser transitorio, generalmente se resuelve después de 3 a 4 semanas.^{1,2,10,16,18}

Tratamiento:

Los objetivos de la terapia son: la corrección de la volemia y la normalización gradual de la natremia.^{1,2,10,16,18}

La corrección de la volemia puede efectuarse con suero fisiológico y/o coloides. No se recomienda el uso de suero hipertónico por la excesiva pérdida que se producirá por vía urinaria, lo que puede complicar el manejo. El aporte de sangre se recomienda en los pacientes con hematocrito menores de 33% y patología cardíaca asociada. Para la corrección del balance de sodio, se recomienda el uso de 10 a 12 gramos de sodio diarios,

preferentemente por vía enteral u oral. El uso de mineralocorticoides tipo fludrocortisona en dosis de 0,2 mg dos veces al día, se reserva para los casos de difícil control, pero debe tenerse en cuenta sus efectos colaterales como hipertensión, hipokalemia y edema pulmonar. Se ha planteado su utilización precoz en pacientes de mayor edad sin patología cardiovascular. ^{1,2,10,16,18}

La terapia debe monitorizarse cuidadosamente a través del peso corporal, balance hídrico, balance de sodio y la natremia. En los casos que lo amerita debe hacerse un registro de las presiones venosas. ^{1,2,10,16,18}

Diabetes Insípida Central o Neurógena

La diabetes insípida central está producida por una secreción disminuida de hormona antidiurética por la neurohipófisis. Esta falta de ADH lleva a la instauración de una poliuria ya que el paciente es incapaz de concentrar la orina. Si la ingesta de agua es insuficiente puede llevar a una encefalopatía hipertónica debido a la hipernatremia, al colapso circulatorio debido a la depleción de volumen o a ambos. La neurohipófisis se extiende desde el hipotálamo hasta la hipófisis posterior. La hormona antidiurética está producida por células neurosecretoras concentradas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, transportada por gránulos neurosecretorios por el axón celular y almacenada en las dilataciones terminales del axón. Los axones atraviesan la eminencia media para formar el tracto supraóptico hipofisario. Los péptidos precursores contenidos en los gránulos son transportados desde el hipotálamo a los axones terminales en la hipófisis posterior. Durante el transporte los péptidos son desdoblados en arginina vasopresina, neurohipofisina y glicopéptido en respuesta a estímulos osmóticos y de la volemia. La liberación de vasopresina en respuesta al estímulo de los osmorreceptores del hipotálamo anterior se produce con cambios de la osmolaridad tan bajo como de 1% con una relación directa entre la osmolaridad plasmática y el nivel de vasopresina sérica. El riñón es el efector primario de la respuesta a vasopresina a las fluctuaciones osmolares. La vasopresina aumenta la permeabilidad del túbulo distal y del túbulo colector, permitiendo el equilibrio entre el fluido intratubular y el intersticio medular. ^{1,2,7,8,10,13,17,18,19,27,28}

Los niveles plasmáticos de vasopresina inferiores a 1 pg/ml permiten una diuresis máxima de agua libre con un volumen de orina accesible de 20 l/d. Un nivel plasmático de vasopresina > 5pg/ml produce una reabsorción máxima de agua libre renal y concentración

urinaria hasta de 1.200 mOsm/kg H₂O. La vasopresina modula la velocidad de flujo urinario dentro de los límites de la capacidad renal tubular y la toxicidad del intersticio medular. El fluido obligado requerido para la excreción renal de una carga osmótica diaria es minimizada pero no eliminada de la acción de la vasopresina. Las pérdidas insensibles de agua a través de la piel, los pulmones y el tracto gastrointestinal también contribuyen a la pérdida obligatoria de agua. Aunque la secreción de vasopresina puede disminuir la cantidad de agua requerida para reemplazar la pérdida de fluidos, nunca puede eliminar la necesidad de agua.

La sed es el mecanismo por la cual las pérdidas obligatorias son reemplazadas evitando así la hipertonicidad. Los osmorreceptores centrales de la sed están próximos a los osmorreceptores para la liberación de vasopresina. También existen receptores en la orofaringe que contribuyen a la sensación de sed. La ingesta habitual de agua puede ser suficiente para mantener la osmolaridad plasmática dentro de los límites fisiológicos 280-290 mOsm Kg sin tener sed añadida, pero el aumento de la osmolaridad plasmática > 290 mOsm /kg se ha asociado a la sed. Los barorreceptores de alta presión en cuerpo carotídeo y aorta transmitidos a los nervios de los pares craneales IX y X, se cree que tienen más importancia fisiológica que los originados por los receptores de presión volumen en el pulmón y la aurícula izquierda; también existen receptores térmicos orofaríngeos, las bebidas frías inhiben la vasopresina en ausencia de suficiente ingesta de líquido, posteriormente existe un potente estímulo osmótico como la infusión de salino hipertónico existiendo una jerarquía de estímulos de respuesta de vasopresina a los estímulos sensoriales y esto explicaría la preferencia del agua fría en los pacientes con diabetes insípida. Una vez liberada en el torrente sanguíneo la ADH funciona como una verdadera hormona. Aunque la mayoría de los axones terminan en la hipófisis posterior una amplia minoría termina a nivel alto en el tronco hipofisario y se vierte a través del sistema venoso portal que drena en la hipófisis anterior. La destrucción de las células neurosecretoras o la sección alta del tallo hipofisario se asocia con diabetes insípida permanente. La exéresis de la hipófisis posterior o la sección distal del tallo produce solamente una diabetes insípida transitoria poliuria transitoria y puede liberar suficiente hormona. ^{1,2,10,16,18}

En los adultos los traumatismos o los procedimientos neuroquirúrgicos son las principales causas de diabetes insípida central. La causa idiopática es la segunda en frecuencia. El resto de las causas se

atribuye a carcinoma metastásico o enfermedades destructivas granulomatosas. Un paciente con poliuria, una historia de traumatismo del sistema nervioso central o con déficits neurológicos de la línea media sugiere el diagnóstico de diabetes insípida. Otras causas frecuentes de poliuria (enfermedad renal, hipopotasemia, hipercalcemia, fármacos y agentes osmóticos) son obvios cuando se realiza una historia clínica detallada y minuciosa y cuando se obtienen las analíticas de rutina. Ocasionalmente el test de deprivación acuosa es necesario para distinguir entre una diabetes insípida central de una diabetes insípida nefrogénica y de toma de agua psicógena. La diabetes insípida central con clínica significativa se trata con 1- desamino-8D arginina vasopresina vía inhalatoria (DDAVP). Este análogo estructural de la ADH tiene propiedades antidiuréticas y efectos presores despreciables, siendo seguro para los pacientes con enfermedad cardiovascular. Su dosificación 2 veces al día es bien tolerada y la intoxicación acuosa es poco frecuente.^{1-3,7,8,10,11,13,17-19,27}

Clínica

Las clásicas manifestaciones son la poliuria con nicturia y la polidipsia (siempre que el centro de la sed hipotalámico no esté alterado). Si la excreción de agua excede el aporte se producirá hipovolemia e hipotensión. Si el aporte de fluidos es adecuado puede que la natremia y la osmolaridad sean normales, en caso contrario se desarrollará una deshidratación hipertónica. La clínica suele ser precoz en la diabetes insípida central (3 h a pocos días postraumatismo o postquirúrgicos) pudiendo ser transitoria en la mayoría de los casos o permanente (30-40%). El paciente con diabetes insípida central describe la instauración brusca de poliuria y de polidipsia. Los volúmenes urinarios de 10-12 litros son frecuentes, la nicturia está presente, el paciente suele manifestar astenia por trastornos del sueño, puede aparecer con buen estado general si las causas no han destruido la neurohipófisis. Con el mecanismo de la sed intacto y una ingesta apropiada de agua el paciente puede mantener una adecuada natremia y osmolaridad sanguínea. En otros casos existe poliuria hipoosmótica con aumento de la osmolaridad plasmática. La incapacidad para obtener agua libre que ocurre frecuentemente tras un traumatismo craneoencefálico o anestesia puede producir una hipernatremia que amenace la vida. Una adecuada monitorización del volumen urinario y la osmolaridad plasmática en estos pacientes evitará esta complicación, raramente se produce también alteración del mecanismo de la sed del hipotálamo. Tras la cirugía de la neurohipófisis existe un período

de 4-5 días de poliuria seguidos de otro período de 4-5 días con oliguria antes de que la poliuria y la polidipsia de la diabetes insípida central sobrevengan. Esta respuesta trifásica es paralela a la respuesta de las células neurosecretoras al daño o la lesión. El trauma inicial causa un shock paralítico de la función neurosecretora y no se libera ADH. Durante la fase oligúrica la degeneración celular causa una liberación de la hormona preformada en la circulación. Finalmente la muerte de las células neurosecretoras causa un déficit permanente de ADH. El no apreciar esta secuencia de respuesta trifásica lleva a errores de tratamiento.

Se puede producir una intoxicación acuosa debido a la administración rutinaria de fluidos hipotónicos en el postoperatorio durante la fase oligúrica cuando deberían restringirse. En segundo lugar la capacidad del paciente de concentrar la orina 6-10 días del postoperatorio puede ser mal interpretada como recuperación de la neurohipófisis. Afortunadamente el daño de la neurohipófisis suele ser de poca cuantía y suele haber recuperación completa. Es indispensable pues un manejo inicial adecuado en el postoperatorio para evitar complicaciones.^{1-3,7,8,10,11,13,17-19,27}

Diagnóstico

El diagnóstico de diabetes insípida se basa en la determinación de una orina diluida y un plasma hipertónico (osmp > 350 mosm/l) y en las pruebas dinámicas: la restricción de líquidos produce aumento de la osmolaridad en orina no > 30 mosm/l en las primeras horas y tras administración de vasopresina acuosa (5 U IV). En la diabetes insípida central aumenta la osm orina un 50% y en la diabetes insípida nefrótica no se producen cambios. La producción de grandes cantidades de orina diluida puede estar causada por déficit de ADH (DIC), incapacidad de respuesta a ADH por parte del riñón (DI nefrótica) e ingesta persistente de agua (psicógena).^{1-3,7,8,10,11,13,17-19,27}

Test de deprivación de Agua

A veces el diagnóstico de DI puede realizarse con cierta exactitud con el test de deprivación acuosa. Los pacientes son privados de agua hasta que la osmolaridad urinaria sea máxima, es decir aumente menos de 30 mOsm/kg en una hora. Se determina la osmolalidad plasmática y se administran 5 U de vasopresina acuosa s.c. Se determina posteriormente la osmolalidad urinaria 60 min después. Los pacientes con DI requieren sólo unas 3 horas para obtener una concentración máxima de orina mientras que los otros pacientes deben ser

privados 16-18 h para obtener la concentración máxima urinaria. En la DI central, la osmolalidad urinaria será menor que la osmolalidad plasmática con la deprivación de agua pero la osmolalidad urinaria aumentará al menos un 50% tras la inyección de vasopresina. Los pacientes con DI nefrogénica tienen una osmolalidad urinaria menor que la osmolalidad plasmática pero la vasopresina falla en producir un aumento significativo de la osmolalidad urinaria. En pacientes con déficits parciales de ADH, la osmolalidad urinaria inicial es mayor que la osmolalidad plasmática y tras la inyección de vasopresina la osmolalidad urinaria aumenta de 40-50%. Los sujetos normales con concentración máxima urinaria en respuesta a la deshidratación no muestran incremento posterior a la inyección de vasopresina. Los pacientes con polidipsia primaria son capaces de concentrar la orina solo ligeramente tras la deprivación de agua debido al lavado del intersticio medular renal, sin embargo aunque han estimulado máximamente la secreción endógena de ADH la osmolalidad urinaria no aumentará tras la inyección de vasopresina.^{7,8,10,11,13,17-19,27}

Diabetes Insípida en el Paciente Neuroquirúrgico

Las técnicas radiológicas para conocer la anatomía intracraneal y el acceso transesfenoidal de masas supraselares son cada vez más frecuentes en neurocirugía. El postoperatorio neuroquirúrgico se ha acompañado también de mayor incidencia de DI debido a lesiones inadvertidas de la eminencia media, del tallo hipofisario y de la hipófisis posterior. Cuando exista poliuria en el postneuroquirúrgico, se debe excluir la diuresis acuosa o la diuresis osmótica. El diagnóstico de DI se realiza al reducir la velocidad de fluidos administrados intravenosos y midiendo la concentración plasmática de Na, la diuresis horaria y la osmolalidad urinaria. La presencia de una orina diluida (osmolalidad usualmente < 150 mOsm/kg) de poliuria (habitualmente > 4 ml/min con Nap > 145 mEq/l) es habitualmente una DI. La administración de DDAVP es más apropiada en el período perioperatorio para asegurar la adecuada absorción sin la necesidad de cooperación por parte del paciente. Una dosis inicial de 1mg iv (no existe ventaja por vía s.c. con respecto a IM ya que la duración de efecto es similar) el mantenimiento de una fluidoterapia hipotónica para reemplazar las pérdidas obligadas deben continuarse hasta que el paciente sea capaz de notar sed y beber. Hay que tener cuidado con no continuar con los fluidos hipotónicos en exceso mientras se produce la antidiuresis persistente al mismo tiempo que se administra DDAVP ya que puede producirse una hiponatremia severa. El permitir cierto nivel de poliuria hipotónica antes de readministrar una nueva dosis de DDAVP prevendrá contra la

hiponatremia y evitará continuar con DDAVP cuando la DI es sólo pasajera.

El síndrome postoperatorio más probable que produce sobrecarga de agua e hiponatremia es la DI trifásica: ocurre horas o día tras la lesión. Existe falta de liberación de vasopresina debido al shock axonal con posterior muerte neuronal. A los 2-14 d puede existir un período de liberación descontrolada de vasopresina, provocando una antidiuresis inapropiada, es la 2.^a fase, produce disminución de volumen de orina y aumento en la osmolalidad urinaria. Habrá propensión a la hiponatremia si se administran grandes cantidades de fluidos. Tras 2-14 días, la insuficiencia de vasopresina puede recurrir mientras los gránulos que contienen vasopresina son deplecionados. Este retorno a la DI marca la 3.^a fase y puede ser temporal o prolongada, dependiendo de la proximidad de la lesión al cuerpo neuronal.^{1,2} Finalmente el manejo apropiado de los pacientes con patología paraselar es tratar el déficit de la hipófisis anterior, administrando en el intraoperatorio y en el postoperatorio, hidrocortisona (en infusión continua y posteriormente sustituyéndola por dosis orales tan pronto como sea posible) hasta que se permita una adecuada función de la Hipófisis anterior de forma documentada.

En el postraumatismo, es necesario monitorizar la diuresis, la osmolalidad urinaria, la concentración plasmática de Na. La poliuria en estos pacientes puede ser debida a sobrehidratación posthidratación o a la diuresis osmótica inducida por la rabdomiolisis, puede existir además una hipernatremia por hidratación con fluidos hipertónicos más que una DI. Si se diagnostica de DI hay que tratar la insuficiencia hipofisaria anterior y empíricamente administrar lo más temprano posible hidrocortisona.^{1-3,7,8,10,11,13,17-19,27}

Tratamiento

Hay que reponer el déficit de agua libre lentamente. El déficit de agua libre se calcula por la fórmula siguiente: $(0,6 \times \text{Kg peso} \times \text{Naemia actual} - 0,6 \times \text{Kg peso}) / \text{Naemia deseada}$. En la diabetes insípida central puede ser necesario administrar Vasopresina 5-10 U acuosa s.c. cada 4-6 h o Desmopresina o (DDAVP) 5-10 mg intranasal, otros fármacos como la clorpropamida (100-500 mg/d), el clofibrato (500 mg/6 h) y la carbamacepina (200-600 mg/d) aumentan la liberación de ADH. El déficit parcial con hipernatremia excluye la polidipsia primaria. El diagnóstico de DI se establece en presencia de una osmolalidad sérica aumentada que es debida al aumento de Na_p o por una inapropiada disminución del nivel de vasopresina por inapropiada baja osmolaridad urinaria. Si existen estos criterios no hay necesidad del test de deprivación y debe administrarse DDAVP para confirmar la respuesta

renal; si no se satisfacen estos criterios se realiza el test de privación para ver la respuesta de la liberación de vasopresina a la hipersomnolencia y a la contracción de volumen. No se le da nada de comer ni beber hasta que haya perdido un mínimo de 2% de peso corporal y las medidas horarias de osmolalidad urinaria difieran de menos del 10%. Existe DI cuando con nivel indetectable de vasopresina, el Nap está en el rango normal alto y un aumento de más del 50% en la osm urinaria en respuesta a 1mg de DDAVP iv o s.c. Existe DI N cuando hay presencia de vasopresina elevada con Nap alto o normal y aumento de < 10% en osm urinaria tras administración de DDAVP. Los niveles supranormales plasmáticos que tras la administración parenteral de DDAVP pueden incrementar la osmolalidad urinaria en más del 10% en algunos pacientes con DIN indicando un efecto farmacológico. Los pacientes con polidipsia primaria no desarrollan aumento en el Nap con la privación acuosa y existe menos del 10% de aumento en la osm urinaria tras DDAVP. Puede ser difícil diferenciarlas, ya que ambas van asociadas con Nap normal, la detección de vasopresina y una orina diluida con Na 145-150 meq/l tras la prueba de privación diferencia las 2 condiciones. En un paciente con las características poliuria y polidipsia y con mecanismo de la sed intacto y si no se desarrollan hipernatremia a hiperosmolalidad (administrar dextrosa para corregir la hiperosmolalidad) la administración de suero salino normal para reemplazar las pérdidas de volumen es inapropiada ya que presenta una carga añadida de solutos renal que produce diuresis osmótica y empeora la deshidratación. La medicación preferida es la DDAVP. (1-desamino-8-D arginina vasopresina es un análogo estructural de la arginina que tiene una hemicisteína en posición 1 que produce una prolongación de acción y aumenta el efecto antidiurético. La sustitución del isómero D por el isómero L en posición 8 disminuye marcadamente el efecto presor de la molécula. El resultado final es un potente análogo de la ADH con una duración de acción prolongada de 6-24 h y extremadamente baja actividad presora/aumento de actividad antidiurética y con efectos uterotónicos. La medicación se administra por vía intranasal. La dosis deseada se administra a través de un catéter en forma de J. La dosis inicial es de 50 mg y se debe monitorizar la diuresis y la osmolalidad urinaria.

Cuando aparece poliuria la dosis debe aumentarse a 100 mg y la duración de acción determinada. La mayoría de los pacientes requiere una dosis antes de acostarse para evitar la nicturia y otra dosis durante la mañana para tener una actividad normal sin interrupciones frecuentes.^{7,8,10,11,13,17-19,27}

Las dosis excesivas de DDAVP pueden producir retención acuosa, hiponatremia y natriuresis. Si no se puede administrar por vía intranasal existe la posibilidad de hacerlo por vía subcutánea o intravenosa (similares efectos antidiuréticos con el 10% de la dosis intranasal, probar inicialmente con 0,5-1.0 mg inicialmente que producirá una antidiuresis durante 8-12 h. En niños administrar 1-3mU/kg/h en infusión continua en dextrosa 5% en agua o salino isotónico controlando la poliuria durante unas 4 h sin la necesidad de una dosis previa. En adultos 1-2 mU/kg/h produce antidiuresis en 3 h sin efectos significativos presores. La poliuria vuelve a las 3-4 h de suspender la infusión permitiendo reevaluar la clínica del paciente.^{10,18,27}

El tanato de vasopresina en vehículo oleoso es una preparación de larga duración de acción (72 h). La intoxicación acuosa es frecuente. Su potente acción vasoconstrictora tiene importancia en los pacientes afectos de enfermedad cardiovascular y la administración subcutánea no tiene ventajas clínicas sobre las otras formas parenterales. Los pacientes con déficits parciales de ADH pueden requerir tener libre acceso al agua. Otros fármacos como el clofibrato que aumenta la liberación de ADH endógeno, la clorpropamida que aumenta la acción de la ADH sobre el túbulo renal. No existe ninguna droga específica para la DI nefrogénica, los diuréticos tiacídicos pueden disminuir el volumen urinario al crear un déficit total corporal de sodio, esto produce un aumento de la reabsorción por el túbulo proximal y secundariamente disminución del volumen de fluido que llega al túbulo colector.

Los pacientes con DI desconocida pueden desarrollar una encefalopatía hipertónica que requiere tratamiento inmediato (es una emergencia) la rápida infusión de soluciones hipotónicas puede producir edema cerebral y generar actividad convulsiva hasta en el 40% de estos pacientes. El salino normal se administrará si existen signos de colapso circulatorio estando el paciente en posición no ortostática. Las soluciones salinas hipotónicas deben administrarse con precaución. El Nap sérico se normalizará en 36-48 h. La hiperglucemia descontrolada, la infusión de manitol o los contrastes iv, la mioglobinuria o la lesión tubular renal pueden producir una diuresis osmótica y poliuria simulando DI. Habitualmente suelen ser suficientes una historia clínica detallada y la analítica. Aunque la concentración sérica de Na puede aumentar por encima de los niveles fisiológicos con la diuresis osmótica, la osmolalidad urinaria no está diluida al máximo. El Na p y la diuresis deben ser monitorizados cuidadosamente y

reemplazar la diuresis con fluido hipotónico iv para prevenir la hipernatremia 2aria y la carga osmótica es excretada.^{10,18,27}

Diuresis acuosa con vasopresina intacta. Se observa una diuresis acuosa (tras una carga de volumen administrado) en el postoperatorio o postresucitación cuando se procede a la sobrehidratación con fluidos isotónicos que produce adecuada diuresis de agua libre. El Nap es normal o bajo. Si se aumenta la velocidad de infusión de líquido para paliar las pérdidas urinarias, la poliuria persistente puede ser mal interpretada como DI. La administración de DDAVP o de vasopresina no debe usarse para el diagnóstico de DI si el Nap es normal o bajo. Independientemente de la etiología de la poliuria, se concentra algo la orina y si se continúa con la administración de fluidos junto con la vasopresina, se inducirá una expansión de volumen que producirá natriuresis pudiendo causar una severa hiponatremia. El diagnóstico correcto se establece al disminuir la cantidad de fluido administrado iv, tiene como resultado la disminución de la diuresis, un aumento de la concentración de orina y normalización del Nap. Con diuresis de agua libre no complicada, la Nap no debería aumentar sobre el nivel fisiológico mientras la orina se concentra, excluyendo pues la DI. Los fluidos administrados iv deben ser ajustados a reemplazar las perdidas obligadas y que el paciente sea capaz de experimentar sed y regular la ingesta de líquidos apropiadamente.^{7,8,10,11,13,17-19,27}

En caso de que la administración de fluidos disminuya, la orina no se concentre y Nap aumente hasta un nivel normal alto o por encima de lo normal, se debe considerar la posibilidad de DI. Debe obtenerse una muestra de plasma para medir vasopresina y administrar 1-2 mg/ DDAVP o 5U arginina de vasopresina iv (menos deseable por su efecto presor). La osmolalidad urinaria se obtiene cada h y debería mostrar un marcado incremento si el paciente presenta DI. Si existe DIN, algún incremento en la osmolalidad en respuesta a estas dosis farmacológicas no distinguirá de DIC por el alto nivel de vasopresina en plasma antes de la administración de la droga.^{7,8,10,11,13,17-19,27}

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Determinar los factores asociados a la presentación de Síndrome Neuroendócrino en pacientes postoperados por Tumores de la Región Selar, en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Roosevelt, durante el período comprendido entre Enero de 2016 y Octubre de 2017.

3.2 Objetivos Específicos

- Cuantificar la frecuencia de pacientes operados por Tumores de la Región Selar.

- Establecer el principal trastorno neuroendócrino que se presenta en pacientes postoperados por Tumores de la Región Selar.

- Relacionar la presencia de Síndrome Neuroendócrino y factores de tipo anatomopatológico y epidemiológico.

IV. MARCO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de Estudio

Estudio descriptivo, serie de casos ya que se hizo identificación y descripción de un conjunto de casos clínicos durante un período de tiempo, determinando la frecuencia de Síndrome Neuroendócrino. Estudio realizado en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Roosevelt durante el período de enero 2016 a octubre de 2017.

4.2 Población

Pacientes sometidos a exéresis de tumor de la región selar en el Departamento de Neurocirugía.

4.3 Sujeto de Estudio

Síndrome Neuroendócrino presente en pacientes sometidos a exéresis de tumor de la región selar.

4.4 Muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos correspondiendo a 43 pacientes a quienes se les realizó exéresis de tumor de la región selar en el Departamento de Neurocirugía durante enero de 2016 a octubre de 2017.

4.5 Criterios de Inclusión y Exclusión

4.5.1 *Inclusión:*

- Pacientes sometidos a exéresis de tumor de la región selar en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Roosevelt durante el período de enero de 2016 a octubre de 2017.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes de edad comprendida entre los 10 y 80 años.

4.5.2 *Exclusión:*

- Pacientes quienes ya han sido intervenidos previamente por tumor de la región selar.

4.6 Definición y Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de medida
*Factores Asociados	Circunstancia o situación que aumenta probabilidad de presentar un evento	Edad Sexo Tipo Histológico Tamaño del Tumor Tipo de Abordaje Estudios de Imagen	Ver desgloce	Ver desgloce	Ver desgloce
Síndrome Neuroendócrino	Conjunto de trastornos derivado de la disfunción del eje hipotálamo-hipofisario.	Presencia de: <ul style="list-style-type: none"> • Hiperprolactinemia • Hipotiroidismo • Déficit de hormona del crecimiento • Insuficiencia suprarrenal • Déficit de gonadotropinas • Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética • Síndrome cerebral perdedor de sal y • Diabetes insípida central o neurógena 	Cualitativa	Nominal	Tipo de Trastorno Neuroendócrino
Tumor de la Región Selar	Grupo de lesiones presentes a nivel de la silla turca.	Grupo de lesiones a nivel de silla turca: Adenoma hipofisario, meningioma, craneofaringioma, tumor de células germinales, tumor epidermoide	Cualitativa	Nominal	Tipo de lesión a nivel de silla turca
*Edad	Tiempo de Existencia de una persona desde que nace hasta la actualidad.	Tiempo referido por el paciente y/o familia, utilizando los siguientes intervalos:	Cuantitativa discreta	De Razón	Años
*Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre.	Dato obtenido de boleta de recolección de datos	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
*Tipo Histológico	Tipo de estructura microscópica de un tejido determinado.	Informe patológico de la muestra quirúrgica. <ul style="list-style-type: none"> • Adenomas hipofisarios • Craneofaringiomas • Meningiomas • Tumor de células 	Cualitativa	Nominal	Tipo Histológico de tumor

		<ul style="list-style-type: none"> germinales Tumor epidermoide 			
*Tamaño del Tumor	Dimensiones o medidas de un determinado tumor.	Dimensiones del tumor determinadas por estudios de imagen.	Cuantitativa discreta	De Razón	Milímetros
*Tipo de Abordaje	Acción de abordar un evento, tema o asunto.	<ul style="list-style-type: none"> - Abordaje transcraneal por medio de craniotomía. - Abordaje transesfenoidal - Abordaje combinado transcraneal y transesfenoidal 	Cualitativa	Nominal	Tipo de Abordaje
*Estudios de Imagen	<p>Conjunto de Técnicas para crear imágenes del cuerpo humano.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tomografía: Método de procesamiento de imágenes por cortes o secciones mediante rayos X. • Resonancia Magnética Nuclear: Técnica que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar. 	<p>a) Tomografía Cerebral</p> <p>b) Resonancia Magnética Nuclear</p>	Cualitativa	Nominal	Dato en el informe radiológico

4.7 Descripción del proceso de selección de los sujetos de estudio

- Se solicitaron todos los expedientes de los pacientes sometidos a exéresis de tumor de la región selar semanalmente.
- Los expedientes se evaluaron y los que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión fueron asimilados para realizar el estudio.
- Se evaluaron los resultados preoperatorios y postoperatorios obtenidos.
- Se determinó la incidencia de síndrome neuroendócrino, así mismo se determinó la asociación de su aparición y los diferentes factores de riesgo en estudio.
- Todos los datos obtenidos en este estudio se archivaron para realizar la tabulación final.
- Con los datos obtenidos en la tabulación final se realizó un análisis estadístico en SPSS 23.
- Posteriormente los resultados, análisis y conclusiones obtenidos se presentaron en un informe final.

4.8 Procesamiento y análisis de datos

- Los datos recopilados fueron tabulados en una hoja electrónica de Excel y trasladados a SPSS para su análisis.
- Las variables cualitativas se resumieron con frecuencias absolutas y porcentajes y las cuantitativas con medias y desviación estándar.
- Se evaluó asociación con las pruebas de ji cuadrado de tablas de contingencia o la prueba exacta de Fisher. Se cuantificó el tamaño del efecto con el riesgo relativo y su intervalo de confianza del 95%.
- Se compararon los niveles de pruebas bioquímicas antes y después del procedimiento con la prueba de T de Student de muestras relacionadas.

- En todos los casos la significancia fue del 5%.
- Los resultados fueron presentados en tablas y gráficas.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

El presente trabajo de investigación por ser un estudio, en el cual fueron evaluados expedientes clínicos de los pacientes adultos postoperados de exéresis de tumor de la región selar, en donde no se tuvo contacto con pacientes únicamente se recolectaron datos basados en tratamiento, así como diagnóstico preoperatorio y postoperatorio de dichos pacientes, que fueron intervenidos durante el periodo establecido del estudio, por lo anteriormente mencionado se usó un consentimiento informado evaluado por el comité de Investigación del Hospital Roosevelt, haciendo mención a la discreción acerca de los datos utilizados de los pacientes que se encuentran en los expedientes clínicos.

V. RESULTADOS

Se sabe que la incidencia reportada de alteraciones hormonales a nivel hipofisiario es muy variable en el paciente neuroquirúrgico, existe suficiente evidencia sobre el déficit de hormonas hipofisiarias en este grupo de pacientes. Estudios realizados en otros países que indican una prevalencia importante de síndrome neuroendócrino luego de lesiones cerebrales adquiridas como lo es la exéresis de tumores de la región selar, debido a esto el presente estudio sirvió para determinar no sólo la frecuencia de síndrome neuroendócrino en pacientes postoperados por exéresis de tumores de la región selar en el Hospital Roosevelt, sino para determinar los factores asociados que intervienen en el desarrollo del mismo.

En el país no se cuenta con estadísticas previas adecuadas que indiquen la frecuencia de aparición ni de los factores asociados a síndrome neuroendócrino en los pacientes que son sometidos a cirugía de la región selar, debido a esto el fin de este estudio fue identificar la frecuencia de dicha complicación, así mismo la determinación de factores asociados de tipo epidemiológico y anatomopatológico en los pacientes operados por tumores de la región selar en el Hospital Roosevelt en el período comprendido entre los años 2016 y 2017, con la finalidad de establecer un punto de partida para la realización de un protocolo adecuado de diagnóstico y tratamiento de cada uno de los trastornos hormonales que comprende el síndrome neuroendócrino en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Roosevelt.

A continuación, se presentan los resultados de la evaluación de los factores asociados a la presentación de Síndrome Neuroendócrino en pacientes postoperados por Tumores de la Región Selar en el Departamento de Neurocirugía durante el período de enero 2016 a octubre de 2017, periodo en el cual se atendieron a 43 pacientes con este diagnóstico. La frecuencia de la atención de tumores de la región Selar en el Departamento de Neurocirugía, de enero de 2016 a octubre de 2017 fue de $43/843 * 100 = 5.1\%$ [3.6 a 6.6].

Tabla 1.

Características demográficas de los pacientes (n = 43) intervenidos por tumor de la región selar en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Roosevelt

Enero de 2016 a octubre 2017

Características demográficas		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	28	65.1%
	Masculino	15	34.9%
Edad (años)	Menos de 18 años	2	4.7%
	18 a 35 años	4	9.3%
	36 a 59 años	32	74.4%
	60 años o más	5	11.6%

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla 2.

Frecuencia de trastorno neuroendócrino en pacientes postoperados por tumores de la región selar (n = 43), en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Roosevelt

Enero de 2016 a octubre 2017

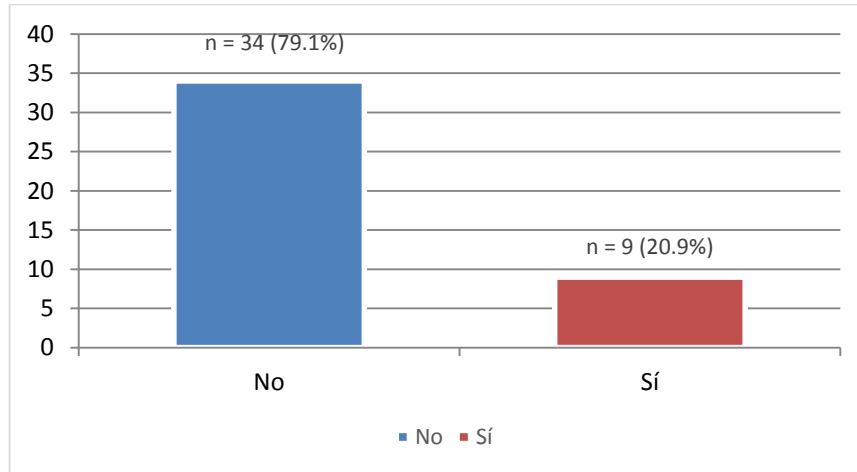
Trastorno neuroendócrino	Frecuencia	Porcentaje	IC 95%
No	34	79.1	
Sí	9	20.9	7.61 a 34.25

Fuente: Boleta de recolección de datos

Gráfica 1.

Incidencia de trastorno neuroendócrino en pacientes postoperados por Tumores de la Región Selar, en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Roosevelt

Enero de 2016 a octubre 2017



Fuente: Boleta de recolección de datos

En la gráfica número 1 se observa que la incidencia de trastorno neuroendócrino fue de 20.9%, correspondiendo a 9 pacientes del total de 43 pacientes incluidos en la investigación.

Tabla 3.

Trastorno neuroendócrino presente (n = 9), en pacientes postoperados por Tumores de la Región Selar, en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Roosevelt

Enero de 2016 a octubre 2017

Trastorno neuroendócrino	Frecuencia	Porcentaje
Diabetes insípida central	7	77.8
Hipotiroidismo	1	11.1
Síndrome cerebral perdedor de sal	1	11.1

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla 4.

Factores evaluados de trastorno neuroendócrino (n = 43), en pacientes postoperados por Tumores de la Región Selar, en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Roosevelt

Enero de 2016 a octubre 2017

Factores evaluados		Presencia de trastorno neuroendócrino		Valor p	Riesgo Relativo [IC 95%]
		No	Sí		
Sexo	Femenino	23 (67.6%)	5 (55.6%)	0.778*	Categoría de referencia
	Masculino	11 (32.4%)	4 (44.4%)		1.49 [0.47 a 4.74]
Edad (años)	Menos de 18 años	2 (5.9%)	0 (0%)	0.881*	No calculable
	18 a 35 años	1 (2.9%)	3 (33.3%)		1.60 [0.24 a 10.47]
	36 a 59 años	27 (79.4%)	5 (55.6%)		Categoría de referencia
	60 años o más	4 (11.8%)	1 (11.1%)		1.28 [0.19 a 8.82]
Tipo histológico de tumor	Adenoma hipofisario	31 (91.2%)	8 (88.9%)	0.999**	Categoría de referencia
	Craneofaringioma	1 (2.9%)	1 (11.1%)		1.50 [0.31 a 7.30]
	Meningioma	1 (2.9%)	0 (0%)		No calculable
	Tumor de células germinales	1 (2.9%)	0 (0%)		No calculable
Tamaño de tumor	3.8 cc o menos	18 (52.9%)	2 (22.2%)	0.142**	Categoría de referencia
	> 3.8 cc	16 (47.1%)	7 (77.8%)		2.63 [0.71 a 9.69]
Abordaje de exéresis	Craneotomía	26 (76.5%)	9 (100%)	0.171**	4.75 [0.30 a 74.18]
	Transesfenoidal	8 (23.5%)	0 (0%)		Categoría de referencia

Fuente: Boleta de recolección de datos

En la tabla 4 se observa que ninguno de los factores evaluados resultó estadísticamente significativo, sin embargo, el tamaño del tumor y el abordaje de exéresis se acercaron a la significancia, calculándose que en la muestra actual, los pacientes con tumores mayores a 3.8 cc poseían 2.6 veces el riesgo de presentar un trastorno neuroendócrino y los pacientes a los que se les realizó craneotomía presentaron 4.8 veces el riesgo de trastorno neuroendócrino en relación a los que fueron abordados por un procedimiento vía transesfenoidal.

Tabla 5.

Comparación de criterios clínicos y bioquímicos antes y después de la intervención quirúrgica (n = 43), en pacientes postoperados por Tumores de la Región Selar, en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Roosevelt

Enero de 2016 a octubre 2017

Criterios bioquímicos y clínicos	Primera evaluación		Segunda evaluación		Valor p, prueba de t
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Prolactina	14.43	3.52	13.73	3.91	0.064
TSH	2.36	1.58	2.174	1.251	0.184
T3 libre	2.41	.46	2.38	.62	0.757
T4 libre	1.63	.73	1.70	.77	0.296
Cortisol	4.99	2.37	5.66	2.73	0.002
FSH	3.59	3.95	3.75	4.21	0.076
LH	3.08	1.11	2.95	1.24	0.213
Sodio sérico	140.0	3.4	143.0	8.8	0.045
Potasio sérico	4.07	.42	3.8	.5	0.012
Sodio urinario	35.6	16.2	32.3	21.7	0.172
Potasio urinario	37.0	40.8	32.7	17.1	0.492
Osmolaridad sérica	296.9	4.6	298.37	49.10	0.842
Osmolaridad urinaria	480.2	34.5	454.8	105.9	< 0.001
Excreta urinaria	1.82	.47	3.37	2.85	0.002

Fuente: Boleta de recolección de datos

La tabla 5 muestra que hubo cambios estadísticamente significativos del cortisol ($p = 0.002$), el sodio sérico ($p = 0.045$), el potasio sérico ($p = 0.012$), la osmolaridad urinaria ($p < 0.001$) y la excreta urinaria ($p = 0.002$); además hubo cambios con valores p cercanos a la significancia para prolactina ($p = 0.064$) y FSH ($p = 0.076$).

VI. DISCUSIÓN Y ANALISIS DE RESULTADOS

El Síndrome Neuroendócrino se define como un conjunto de trastornos derivado de la función anormal del eje hipotálamo-hipofisario, provocando un conjunto de signos y síntomas que dependen de la función que se encuentre alterada. Los síndromes neuroendócrinos se pueden dividir en base al trastorno fisiológico subyacente en trastornos de la neurohipófisis y de la adenohipófisis, según la disfunción hormonal presente. Estos trastornos pueden observarse en los primeros días después de la lesión, mientras el paciente sigue en la fase aguda o subaguda de la recuperación, siendo los análisis de sangre (mediante la determinación de electrolitos y niveles hormonales) y orina (evaluando principalmente electrolitos y densidad) junto a diferentes características clínicas los métodos más utilizados para diagnosticar este tipo de trastornos neuroendócrinos.^{1,2,5-8,10-19,26-28} Los tumores selares representan de 10 a 25% de todas las neoplasias intracraneales, así mismo constituyen en conjunto con su tratamiento las causas principales de función hipofisaria alterada.²⁵

Cuarenta y tres pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente por tumores de la región selar, evidenciando una incidencia de 5.1% del total de pacientes atendidos en el Departamento de Neurocirugía del Hospital Roosevelt. El estudio incluyó 28 pacientes del sexo femenino (65.1%) y 15 pacientes masculinos (34.9%). La mayor parte de los pacientes tomados en cuenta se encontraron en el rango de edad entre 36 y 59 años (74.4%). En cuanto a las variables demográficas de los pacientes podemos determinar que no tuvieron relevancia estadística en la aparición de trastornos neuroendócrinos.

Respecto a la frecuencia de aparición de trastornos de tipo neuroendócrino en este grupo de pacientes, podemos ver en la tabla número dos y gráfica número 1, que fue de 20.9%. Sirois, 2009, Makulski y cols., 2008, indican una incidencia de presentación de trastorno neuroendócrino en 20 a 72% de los pacientes con lesión cerebral adquirida; mientras que Schneider y cols. (2007) comprobaron que la prevalencia acumulada de insuficiencia hipofisaria era del 27% tras una lesión cerebral adquirida y del 47% tras un ictus.⁵⁻⁸ En base a estos datos podemos evidenciar que la aparición de estos trastornos fue similar a la descrita en la literatura revisada sobre el tema.

Se procedió a analizar la incidencia de los tipos de trastornos neuroendócrinos presentes, pudiendo evidenciar en la tabla número tres que el más frecuente fue la diabetes insípida central, representando 7 de los 9 casos (77.8%). Esto cobra importancia ya que según la

literatura consultada la incidencia de diabetes insípida central luego de un procedimiento quirúrgico de la región selar es de 0.5 hasta un 30%.^{1,2,5,7,8,13,17,18,27}

Se analizó una serie de variables para evaluar si existía relación entre las mismas y la aparición de trastorno neuroendócrino, determinando que ninguna de las variables resultó estadísticamente significativa en base a las pruebas de ji cuadrado y prueba exacta de Fisher, sin embargo el tamaño del tumor y el abordaje realizado para la cirugía se acercaron a la significancia. Se determinó que los pacientes con tumores mayores a 3.8cc de volúmen tuvieron 2.6 veces el riesgo de presentar un trastorno neuroendócrino ($p= 0.142$) y los pacientes a quienes se les realizó craniotomía presentaron 4.8 veces el riesgo de trastornos neuroendócrinos en relación a los que fueron abordados vía transesfenoidal ($p= 0.171$). El resto de variables estudiadas se presenta en la tabla número 4.

Se realizó una comparación de las variables clínicas y bioquímicas utilizadas para el diagnóstico de los diferentes trastornos neuroendócrinos al momento del preoperatorio y el postoperatorio de cada paciente, demostrando que hubo cambios estadísticamente significativos del cortisol ($p= 0.002$), sodio sérico ($p= 0.045$), potasio sérico ($p= 0.012$), osmolaridad urinaria ($p < 0.001$) y la excreta urinaria ($p= 0.002$); así mismo hubo cambios con valores p cercanos a la significancia para prolactina ($p= 0.064$) y FSH ($p= 0.076$). Sin embargo estos cambios por si solos, a pesar de ser importantes en la observación del comportamiento postquirúrgico del paciente, no representan la probabilidad de presentar un trastorno neuroendócrino ya que el diagnóstico se realiza en base a un conjunto de criterios para cada tipo de trastorno.

En conclusión los trastornos neuroendócrinos constituyen una complicación relativamente común en los pacientes postoperados por tumores de la región selar que debe ser tomada en cuenta, por lo tanto se debe de tener la capacidad de realizar su diagnóstico y tratamiento adecuado y de una manera oportuna. Así mismo durante el preoperatorio del paciente se debe realizar un análisis exhaustivo del caso evaluando las variables relacionadas al tumor e indicaciones descritas en la literatura para poder tomar una decisión adecuada al momento de decidir el abordaje quirúrgico a realizar. En base a la experiencia de este estudio nace la necesidad de realizar un protocolo de diagnóstico y tratamiento de los diferentes trastornos de tipo neuroendócrino en el paciente neuroquirúrgico.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La frecuencia de la atención de tumores de la región Selar en el Departamento de Neurocirugía, de enero de 2016 a octubre de 2017 fue de 5.1% [3.6 a 6.6].
- 6.1.2 La frecuencia de trastorno neuroendocrino fue de 20.9 por cada 100 pacientes postoperados por lesión de la región selar [7.6 a 34.2] correspondiendo a 9 casos.
- 6.1.3 El tipo de trastorno neuroendocrino más frecuente fue la diabetes insípida central correspondiendo a 7 de 9 casos.
- 6.1.4 Los factores asociados a la aparición de trastorno neuroendocrino fueron: tumores mayores a 3.8 cc cuyo riesgo de presentar un trastorno neuroendocrino estaba aumentado en 2.5 veces [0.7 a 9.7] y los pacientes a los que se les realizó craneotomía presentaron 4.8 veces [0.3 a 74.2] el riesgo de trastorno neuroendocrino con relación a los que fueron abordados por un procedimiento transesfenoidal, aunque no se encontró significancia estadística.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1** Continuar con la documentación de la casuística de pacientes diagnosticados por tumores de la región selar y su evolución postoperatoria con el fin de crear una base de datos más amplia que permita una mayor comprensión por parte del neurocirujano en formación sobre la incidencia de las neoplasias de la región selar y su principal complicación postquirúrgica.

- 6.2.2** Disminuir la incidencia de trastornos neuroendócrinos haciendo un énfasis en la evaluación preoperatoria de las variables estudiadas en este trabajo de investigación que permita tomar la mejor decisión en cuanto al abordaje terapéutico del paciente con patología de la región selar.

- 6.2.3** Realizar un protocolo de diagnóstico y manejo de los trastornos neuroendócrinos en el paciente neuroquirúrgico, para tener una guía de acción de referencia que permita brindar un tratamiento oportuno y adecuado a los pacientes neuroquirúrgicos con dicha complicación.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Basso, A. Neurocirugía Aspectos Clínicos y Quirúrgicos. Argentina: Editorial Corpus; 2010.
2. Winn, R. Youmans Neurological Surgery. (6 ed.). USA: Elsevier Saunders; 2011.
3. Adamson TE, Wiestler OD, Kleihues P, Yasargil, MG. Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas. *J Neurosurgery* [online]. 1990 [Citado 18 Feb. 2016]; 73 (1): 12-7. doi:10.3171/jns.1990.73.1.0012
4. Páramo, C. Diagnóstico y tratamiento de lesiones paraselares. *Endocrinología y Nutrición* [online]. 2007 [Citado 18 Feb. 2016]; 54(1): 13-22. URL: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii...r=12>
5. Benvenga S. Brain Injury and Hypopituitarism: The Historical Background. *Pituitary* [online]. 2005 [Citado 18 Feb. 2016]; 8 (3-4):193–5. doi:10.1007/s11102-006-6040-6.
6. Agha A, Phillips J, O'Kelly P, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic hypopituitarism: Implications for assessment and treatment. *The American Journal of Medicine* [online]. 2005 [Citado 18 Feb. 2016]; 118 (12): 1416. doi:10.1016/j.amjmed.2005.02.042.
7. Behan LA, Phillips J, Thompson CJ, Agha A. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [online]. 2008 [Citado 18 Feb. 2016]; 79 (7):753–9. doi:10.1136/jnnp.2007.132837.
8. Bondanelli M, Marinis LD, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, et al. Occurrence of Pituitary Dysfunction following Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma* [online]. 2004 [Citado 18 Feb. 2016]; 21 (6):685–96. doi:10.1089/0897715041269713.
9. Fuller, G.N, Goodman, J.C. Practical Review of Neuropathology. USA: Lippincott Williams; 2001.
10. Kleindienst A, Brabant G, Bock C, Maser-Gluth C, Buchfelder M. Neuroendocrine Function following Traumatic Brain Injury and Subsequent Intensive Care Treatment: A Prospective Longitudinal Evaluation. *Journal of Neurotrauma* [online] 2009 [Citado 18 Feb. 2016]; 26 (9):1435–46. doi:10.1089/neu.2008.0601.
11. Klose M, Juul A, Poulsgaard L, Kosteljanetz M, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clinical Endocrinology* [online]. 2007 [Citado 18 Feb. 2016]; 67 (2):193–201. doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02860.x.
12. Bernard F, Outtrim J, Menon D, Matta B. Incidence of adrenal insufficiency after severe traumatic brain injury varies according to definition used: clinical implications.

- British Journal of Anaesthesia [online]. 2006 [Citado 18 Feb. 2016]; 96 (1):72–6. doi:10.1093/bja/aei277.
13. Agha A, Sherlock M, Phillips J, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *European Journal of Endocrinology* [online]. 2005 [Citado 18 Feb. 2016]; 152 (3):371–7. doi:10.1530/eje.1.01861.
 14. Born J, Hans P, Smitz S, Legros J, Kay S. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone after severe head injury. *Surgical Neurology* [online] 1985 [Citado 18 Feb. 2016]; 23 (4):383–7. doi:10.1016/0090-3019(85)90212-5.
 15. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Hypopituitarism Secondary to Head Trauma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 2000 [Citado 18 Feb. 2016]; 85 (4):1353–61. doi:10.1210/jcem.85.4.6506.
 16. Albanese A. Personal practice: Management of hyponatraemia in patients with acute cerebral insults. *Archives of Disease in Childhood* [online]. 2001 [Citado 18 Feb. 2016]; 85 (3):246–51. doi:10.1136/adc.85.3.246
 17. Hadjizacharia P, Beale EO, Inaba K, Chan LS, Demetriades D. Acute Diabetes Insipidus in Severe Head Injury: A Prospective Study. *Journal of the American College of Surgeons* [online] 2008 [Citado 18 Feb. 2016]; 207 (4):477–84. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.04.017.
 18. Rubiano, A, Pérez, R. Neurotrauma y Neurointensivismo. Colombia: Distribuna LTDA; 2008.
 19. Kloet, E.R. Hormones, brain and stress. *Endocrine Regulations* [online]. 2003 [Citado 18 Feb. 2016]; 37(12): 51-68. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12932191>.
 20. Sigsa.mspas.gob.gt. Sistema de Información Gerencial de Salud [online]. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; 2013 [Citado 18 Feb. 2016]. Disponible en: <http://sigsa.mspas.gob.gt>.
 21. Biller, B.M, Luciano, A, Crosignani, P.G, Motlich, M, Olive, D. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *Journal of Reproductive Medicine* [online]. 1999 [Citado 18 Feb. 2016]; 44(12): 1075-1084. PMID:10649814.
 22. Cusimano, M.D, Ohori, P, Martínez, A.J. Pituitary carcinoma. *Skull Base Surgery* [online] 1994 [Citado 18 Feb. 2016]; 4(17): 46-51. PMID: 17170926.
 23. D'abrera, V.S, Burke, W.J, Bleasel, K.F. Carcinoma of the pituitary gland. *Journal of Pathology* [online]. 1973 [Citado 18 Feb. 2016]; 109(34): 335-343. doi:10.1002/path.1711090408.
 24. Feiring, E.H, Davidoff, L.M, Zimmerman, H.M. Primary carcinoma of the pituitary. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* [online]. 1953 [Citado 18 Feb. 2016]; 12(18): 205-222. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13061969>.

25. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *Journal of Clinical Investigation* [online] 2003 [Citado 18 Feb. 2016];112 (11):1603–18. doi:10.1172/jci20401.
26. Sivakumar, V, Rajshekar, V. Management of Neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery* [online]. 1994 [Citado 18 Feb. 2016]; 34(2): 269-274. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8177388>.
27. Lamas C, Pozo CD, Villabona C. Guía clínica de manejo de la diabetes insípida y del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en el postoperatorio de la cirugía hipofisaria. *Endocrinología y Nutrición* [online]. 2014 [Citado 18 Feb. 2016]; 61 (4): 15-24. doi:10.1016/j.endonu.2014.01.005.
28. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Unusual causes of sellar/parasellar masses in a large transsphenoidal surgical series. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [online]. 1996 [Citado 18 Feb. 2016]; 81 (10):3455–9. doi:10.1210/jcem.81.10.8855784.

VIII. ANEXOS

Instrumento de Recolección de Datos

El siguiente cuestionario comprende el Instrumento de Recolección de Datos del trabajo de investigación: Factores Asociados a la Presentación de Síndrome Neuroendocrino en Pacientes Postoperados por Tumor de la Región Selar a realizarse en el Hospital Roosevelt. La información solicitada será únicamente utilizada con fines académicos e informativos, guardando toda confidencialidad de los datos archivados en los expedientes médicos utilizados.

Nombre:

Registro Médico:

1. Sexo

Masculino

Femenino

2. Edad

3. Tipo Histológico del Tumor:

Adenoma Hipofisiario

Craneofaringioma

Meningioma

T. Cels. Germinales

T. Epidermoide

4. Tamaño del Tumor (volumen en centímetros cúbicos):

5. Tipo de Abrodaje realizado para la exéresis:

Craniotomía

Transefenoidal

Combinado

6. Tipo de Estudio de Imagen utilizado:

Tomografía Cerebral

Resonancia Magnética

7. Datos Clínicos y Estudios de Gabinete

	Preop	24 hrs Postop	72 hrs Postop	7 Días Postop		
Prolactina						
Hormona de Crecimiento						
TSH						
T3 Libre						
T4 Libre						
Cortisol						
FSH						
LH						
Sodio Sérico						
Potasio Sérico						
Sodio Urinario						
Potasio Urinario						
Osmolaridad Sérica						
Osmolaridad Urinaria						
Excreta Urinaria cc/kg/hr						

8. Presencia de Trastorno Neuroendócrino

Si

No

9. Tipo de Trastorno Neuroendócrino

Hipoprolactinemia

Hiperprolactinemia

Hipotiroidismo

Déficit de Hormona de Crecimiento

Insuficiencia Suprarrenal

Déficit de Gonadotropinas

Síndrome de Secreción Inadecuada de Vasopresina

Síndrome Cerebral Perdedor de Sal

Diabetes Insípida Central

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “Factores Asociados a la Presentación de Síndrome Neuroendócrino en Pacientes Postoperados por Tumor de la Región Selar” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.