

Revisión

Alteraciones hipofisarias postraumáticas y trastornos cognitivos

Alejandro Pinzón Tovar ^{1, 2, 3}, Carolina Tovar Rubiano ⁴, Carlos Eduardo Jimenez-Canizales  ^{5, 6, 7}

¹Comité de Hipófisis, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá, Colombia

²Grupo de investigación MIDneuropsy, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

³Endho Colombia, Neiva, Colombia

⁴Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

⁵Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

⁶Grupo de investigación Ibagué Saludable, Tolima, Colombia

⁷Unidad de Cuidado Intensivo y Medicina Interna, Clínica Traumanorte, Mariquita, Colombia

Cómo citar: Pinzón Tovar A, Tovar Rubiano C, Jimenez-Canizales CE. Alteraciones hipofisarias postraumáticas y trastornos cognitivos. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(1):e753. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.753>

Recibido: 09/Junio/2022

Aceptado: 02/Diciembre/2022

Publicado: 20/Febrero/2023

Resumen

Contexto: el trauma craneoencefálico (TCE) es un problema de salud pública con secuelas neurológicas y cognitivas severas que pueden asociarse a disfunción endocrina hipofisaria. El compromiso hipofisario aumenta su morbimortalidad y según el eje hormonal afectado se presentan repercusiones cognitivas y neuroconductuales variables que afectan el proceso de rehabilitación y el reintegro a la vida social de los sobrevivientes.

Objetivo: realizar una revisión exploratoria de la literatura sobre la relación que existe entre las alteraciones hormonales hipofisarias y las alteraciones neurocognitivas posteriores al trauma craneoencefálico.

Métodos: se realizó una búsqueda de la literatura para dar respuesta a la pregunta: ¿cuáles alteraciones neurocognitivas se asocian a disfunción hipofisaria después de un trauma craneoencefálico? Se usaron los descriptores: hipófisis, hipopituitarismo, trauma craneoencefálico, disfunción cognitiva en las bases de datos PubMed® y Scopus; además, se planteó la misma pregunta por cada uno de los ejes hipofisarios.


Resultados: se encontraron un total de 48 artículos en las bases de datos descritas principalmente documentos de tipo descriptivo.

Conclusión: la incidencia de alteraciones hormonales hipofisarias después de un trauma craneoencefálico son frecuentes y existe una posible relación con cambios cognitivos posteriores, por ello deben sospecharse y estudiarse. Siempre se debe interrogar sobre el diagnóstico de una disfunción hipofisaria a los pacientes con TCE y alteraciones neurocognitivas.

Palabras clave: hipófisis, hipopituitarismo, trauma craneoencefálico, disfunción cognitiva, hormona del crecimiento, insuficiencia adrenal, depresión.

Destacados

- En los pacientes con trauma craneoencefálico, el hipopituitarismo postraumático (HPPT) tiene una prevalencia del 27,5%.
- Para Colombia, estos datos representarían según proyecciones poblacionales 33.545 casos cada año.
- Cualquier déficit hormonal hipofisario produce compromisos de tipo neurológico, físico y endocrino con afecciones neurocognitivas, psiquiátricas y para la rehabilitación.
- Se recomienda el tamizaje hormonal según signos y síntomas, en la fase aguda antes del egreso hospitalario y seguimiento a los 3, 6 y 12 meses.
- El beneficio de la suplección hormonal con hormona del crecimiento hace parte de los vacíos científicos en esta área y amerita más estudios.

 **Correspondencia:** Carlos Eduardo Jiménez-Canizales, carrera 6a #60-19, edificio Surgimedica, consultorio 609, Ibagué, Tolima. Correo-e: cejimenez3@fucsahud.edu.co

Pituitary dysfunction after traumatic brain injury and cognitive disorders

Abstract

Background: Traumatic brain injury (TBI) is a public health problem with severe neurological and cognitive sequelae that may be associated with endocrine pituitary dysfunction. Pituitary dysfunction increase morbidity, mortality and, depending on the affected axis, has variable cognitive and neurobehavioral repercussions that affect the rehabilitation process and the return to social life of the survivors.

Purpose: We carry out a review about relationship between pituitary hormonal alterations and neurocognitive alterations after the head trauma.

Methodology: A search of the literature was carried out using question, ¿which neurocognitive alterations are associated with post-traumatic brain injury and pituitary dysfunction? Using descriptors pituitary, hypopituitarism, traumatic brain injury, cognitive dysfunction, in the PubMed® and Scopus databases, the same question was asked for each of the pituitary axes.

Results: A total of 48 articles were found in these databases, mainly descriptive papers.

Conclusions: Pituitary disorders related to head trauma should be suspected and studied in patients with this history of importance for neurocognitive disorders and pituitary profile. The diagnosis of pituitary dysfunction should always be questioned in patients with TBI and mild and severe neurocognitive disorders.

Keywords: hypophysis, hypopituitarism, traumatic brain injury, cognitive dysfunction, growth hormone, adrenal Insufficiency, depression.

Highlights

- Patients with head trauma, post-traumatic hypopituitarism (PTPH) has a prevalence of 27.5%.
- These data would represent, 33,545 cases each year, according to population projections in Colombia.
- Any pituitary hormonal deficit produces a neurological, physical and endocrine compromise with neurocognitive, psychiatric and rehabilitation implications.
- Hormone screening is recommended according to signs and symptoms, in the acute phase before hospital discharge and follow-up at 3, 6 and 12 months.
- Benefits of hormonal replacement with growth hormone is part of the scientific gaps in this area and deserves more studies.

Introducción

El trauma craneoencefálico (TCE) es un problema de alta incidencia a nivel mundial, se estima que para Europa es de 235 casos por cada 100.000 personas/año, mientras que para Estados Unidos es de 506 por cada 100.000 personas/años.

La incidencia internacional estimada es de 349 por cada 100.000 personas/año, según la severidad del trauma, estos se distribuyen en 224 casos para leve (concusión), 23 casos para moderado y 13 casos para severo por cada 100.000 personas/año, con una tasa de mortalidad anual de 15 casos por cada 100.000 personas/año, siendo dos hombres de cada tres los afectados (1, 2). En Colombia, para el año 2012 y según el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, de las lesiones fatales por accidente de tránsito, el TCE aislado corresponde a un 27,7% y el politraumatismo a un 65,5% (3); además, datos de centros de alta complejidad en Bogotá muestran una prevalencia del 74,47% para TCE, de los

cuales el 44,6% tiene como mecanismo del trauma accidentes de tránsito; sin embargo, si se usan los datos de estimación poblacional del departamento administrativo DANE (59) y las tasas de incidencia anual de Europa y Estados Unidos, promedio de 225 por cada 100.000 habitantes/año, para el 2022 Colombia tiene 51.609.475 millones de habitantes, lo que representaría una incidencia anual de 129.023 TCE, de los cuales 86.105 serían hombres, distribuidos en 115.695 para leve, 11.870 para moderado y 6709 para severo, con una mortalidad de 7741 casos (3, 4).

La relación del TCE con la disfunción hipofisaria fue descrita por primera vez en 1918; sin embargo, posterior a ello fueron muy pocos los casos reportados y pequeñas las series descritas, tan solo hasta el año 2000 dos artículos clave fueron publicados (5, 6); desde entonces, se estimuló el desarrollo de múltiples estudios que han mostrado una alta prevalencia de hipopituitarismo postraumático; por otro lado, la relación de alteraciones neurocognitivas

directamente asociadas con la disfunción hipofisaria no se ha estudiado detalladamente, algunas investigaciones en modelos animales y en humanos han mostrado la relación de las hormonas hipofisarias con los trastornos neurocognitivos, caracterizados principalmente por alteraciones en la atención, la memoria y las funciones ejecutivas, la imposibilidad para realizar múltiples tareas y el asocio con irritabilidad, ansiedad o depresión (7). Algunos autores plantean que estas alteraciones neurocognitivas hacen parte del síndrome posconcusión en el TCE; síntomas que en la mayoría de los casos se resuelven entre una y dos semanas posteriores al evento; sin embargo, el compromiso puede permanecer de uno a tres meses después del trauma, donde aquellos síntomas cognitivos prolongados mayores a tres meses son observados en el 15% de los casos luego de un año y se han asociado a hipopituitarismo (7).

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura para dar respuesta a la pregunta: ¿cuáles alteraciones neurocognitivas se asocian a disfunción hipofisaria después de un trauma craneoencefálico? Se usaron los siguientes descriptores y combinaciones: ((hypopituitarism) AND (traumatic brain injury)) AND (cognitive dysfunction) ("hypopituitaric"[All Fields] OR "hypopituitarism"[MeSH Terms] OR "hypopituitarism"[All Fields]) AND ("brain injuries, traumatic"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields]

AND "injuries"[All Fields] AND "traumatic"[All Fields]) OR "traumatic brain injuries"[All Fields] OR ("traumatic"[All Fields] AND "brain"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "traumatic brain injury"[All Fields]) AND ("cognitive dysfunction"[MeSH Terms] OR ("cognitive"[All Fields] AND "dysfunction"[All Fields]) OR "cognitive dysfunction"[All Fields]) en las bases de datos PubMed® y Scopus®, y hasta el 31 de agosto del 2022 se encontraron 26 artículos en PubMed, de los cuales se descartaron 3: uno por estar asociado a diferenciación sexual y no al trauma, otro por estar relacionado con disfunción eréctil sin desenlaces neurocognitivos y el último por ser solo de hemorragia subaracnoidea y TCE sin estudios de función hipofisaria.

En Scopus se encontraron 43 artículos, para un total de 48 artículos, excluyendo los duplicados en ambas bases de datos, los artículos proceden de 10 países, la mayoría de estudios son de Estados Unidos e Italia con 29%(14/29) y 19% (9/48), respectivamente, y Colombia representa el 2% (2/48). 70,8% (34/48) son artículos de revisión, 18,75% descriptivos (9/48), 4,16% analíticos (2/48) y 4,16% son experimentales (2/48) (figura 1); además, se planteó la misma pregunta por cada uno de los ejes hipofisarios; con base en los artículos obtenidos y siete que son más clásicos, sobre disfunción endocrina asociada a trauma craneoencefálico, así se dio respuesta a las preguntas (1, 2, 4-6, 8-57).

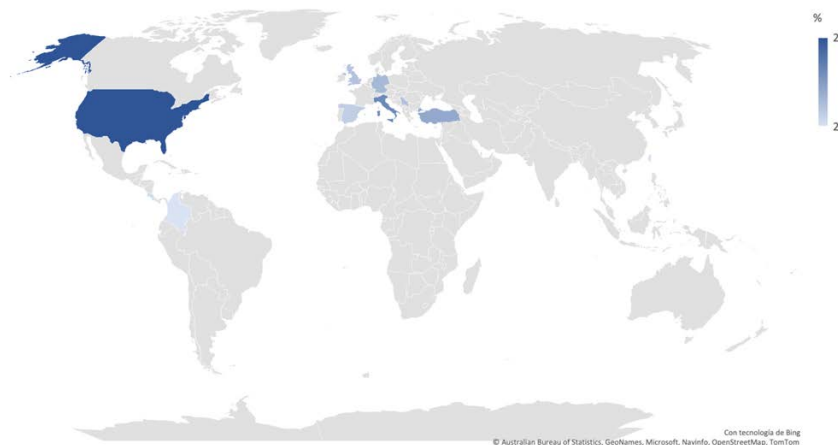


Figura 1. Mapa de densidades de las publicaciones encontradas sobre hipopituitarismo postraumático y alteraciones neurocognitivas

Fuente: elaboración propia

Resultados

¿Cuántos pacientes con trauma craneoencefálico presentan hipopituitarismo?

Benvenega *et al.* (5) demostraron, en una revisión realizada entre mayo del 2000 y octubre del 2018, que el hipopituitarismo postraumático (HPPT) representa el 7,2% de todas las causas de hipopituitarismo (41). En los pacientes con TCE, el HPPT tiene una prevalencia del 27,5%, con un rango entre 15 y 68%, el cual es variable según el eje hormonal afectado y el intervalo de evaluación endocrina postTCE (los datos de esta revisión se resumen en la tabla 1), vale aclarar que la búsqueda incluyó el descriptor (“cognitive dysfunction”) que puede excluir aquellos artículos que no discutan este aspecto.

Para Colombia, estos datos representarían en el año 2022, según las proyecciones poblacionales del DANE, 33.545 casos año; en la tabla 1 se incluyeron los datos obtenidos de un estudio realizado en Neiva por Pinzón-Tovar *et al.* (57). Se han identificado diversos grados de hipopituitarismo en la fase aguda y crónica postTCE y se sabe que esta condición se asocia a un aumento en la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes (4, 36, 39, 52, 57). El hipopituitarismo posterior a un TCE presenta manifestaciones relacionadas a la deficiencia hormonal y a los eventos traumáticos corticales y vasculares relacionados (2, 5, 8, 9, 11, 45). En la hemorragia subaracnoidea aneurismática se pueden presentar síntomas cognitivos y funcionales similares a aquellos inespecíficos del hipopituitarismo, los cuales tienen graves repercusiones al no ser tratados oportunamente (10, 12, 36, 45).

La presentación clínica del hipopituitarismo es muy amplia, independientemente de su causa, desde síntomas misceláneos como fatiga, anorexia, artralgias y cefalea, hasta condiciones que ponen en riesgo la vida del paciente como la crisis adrenal, las alteraciones hidroelectrolíticas y la hipoglicemia, aspectos que suponen un reto diagnóstico en la mayoría de los casos de no existir la sospecha precoz y, en consecuencia, un tratamiento oportuno. Dentro de los interrogantes frecuentes en las alteraciones cognitivas,

disfunción hipofisaria y TCE, se plantea el hecho de que el daño axonal difuso propio del trauma y las lesiones estructurales macroscópicas en aquellos que las presentan pueden solapar los síntomas y relacionarse de forma inapropiada con el hipopituitarismo postraumático, sin embargo, estudios principalmente observacionales y unos muy escasos analíticos y experimentales han tratado de aclarar esta pregunta (9, 21, 25, 28, 30, 32, 38, 42, 48, 53, 54, 56).

El trauma craneano directo genera lesión cerebral difusa por la colisión del cerebro con la estructura craneal, el mecanismo de choque y contrachoque, lo que explica la lesión cerebral por el impacto con estructuras óseas situadas en el lado opuesto del trauma primario, el sangrado o el hematoma por ruptura de vasos, que afectan de manera indirecta o directa a la hipófisis o el hipotálamo. Los mecanismos secundarios al trauma, derivados de la lesión primaria, incluyen: hipertensión arterial, hipertensión intracraneal, hipertermia, hipo e hipernatremia, hipoxia, hipotensión y anemia por sangrado, todos son fenómenos que pueden generar muerte neuronal a través de diferentes procesos con generación de radicales libres, estrés oxidativo y aumento de aminoácidos excitatorios como glutamato, lactato y adenosina (1, 2, 19, 26, 28, 38, 43, 45, 48, 49, 55).

La fase inicial del trauma genera alteraciones funcionales hipofisarias compensatorias con aumento o disminución en los niveles hormonales, sin manifestaciones clínicas notorias o específicas que pueden traslaparse con la clínica del trauma o manifestarse de manera tardía; el edema cerebral e hipofisario restringe el flujo sanguíneo en los vasos portales, llevando a isquemia, lo que puede evolucionar a necrosis o hemorragia (1, 2, 19, 26, 28, 38, 43, 45, 48, 49, 55). Estudios de pacientes con HPPT han mostrado que los principales hallazgos imagenológicos son hemorragia del hipotálamo en el 29% de los casos y hemorragia hipofisaria en el 26,3% de ellos; sumado a esto, los hallazgos histológicos en autopsias dados por hemorragia, trombosis y fibrosis perihipofisaria/capsular anterior se observan en el 57,8% de los casos, la hemorragia del tallo hipofisario en el 27,4%, la necrosis del lóbulo anterior en el 21,6% y la hemorragia del lóbulo posterior en el 19,6% (1, 2, 33).

Tabla 1. Frecuencia de hipopituitarismo postraumático en los estudios incluidos en la búsqueda

Estudio *	GH	ACTH	TSH	FSH/LH	PRL***	DI
(5)	23,7	52,8	44,3	100	3,8	30,6
(6)	14,6	7,1	21,7	0	0	0
(8)	8	0	10	14	8	0
(16)	32,8	NR	NR	NR	NR	NR
(21)**	19	0	0	11,5	0	NR
(22)**	33,3	16,6	0	0	0	NR
(23)	26	NR	46	66	NR	NR
(30)**	25	0	0	NR	NR	NR
(40)**	15,38	0	5,12	5,12	0	12,8
(54)**	3,4	22,4	0	3,4	0	NR
(57)	65,6	6,3	51,6	57,8	0	26,6
Promedio	24,3	13,2	17,9	28,7	1,7	23,3

Notas aclaratorias: *la forma de confirmar el déficit hormonal no está estandarizada en todos los estudios y algunos utilizaron test de estímulo, **soldados o veteranos de guerra, ***solo se incluyeron hiperprolactinemia y NR: dato no reportado.

Fuente: elaboración propia con datos de la búsqueda de la literatura.

Dentro de los daños microscópicos y moleculares de la organización neuronal se han encontrado modelos animales sometidos a daño neuronal por trauma controlado, alteraciones histopatológicas en la eminencia media, como interrupción de las uniones estrechas de los tanicitos (células ependimarias especializadas que se extienden hasta el hipotálamo; además, bipolares que permiten el paso de líquido cefalorraquídeo y sangre entre sistema capilar portal), aumento de IgG y permeabilidad en el III ventrículo, lo que puede explicar fenómenos inmunes (1, 29, 33).

La disrupción de la barrera hematoencefálica posterior al trauma o la necrosis glandular lleva

a la liberación de proteínas cerebrales (antígenos hipotalámicos e hipofisarios) en la circulación, desencadenando una respuesta inmune que forma: autoanticuerpos AAP (anticuerpos antipituitarios), AAH (anticuerpos antihipotalámicos) y enolasa neuronal específica (NSE), los cuales causan insuficiencia hipofisaria y se han correlacionado en estudios prospectivos en seguimiento por varios años con títulos altos de AAP/AAH y aparición de daño hormonal, previamente no documentados. Esta información favorecen la hipótesis de que la neuroinflamación aguda y los procesos autoinmunes tienen una relación con la dinámica hormonal de estos pacientes y su impacto a corto y largo plazo (figura 2) (1, 29, 33, 41, 44, 55).

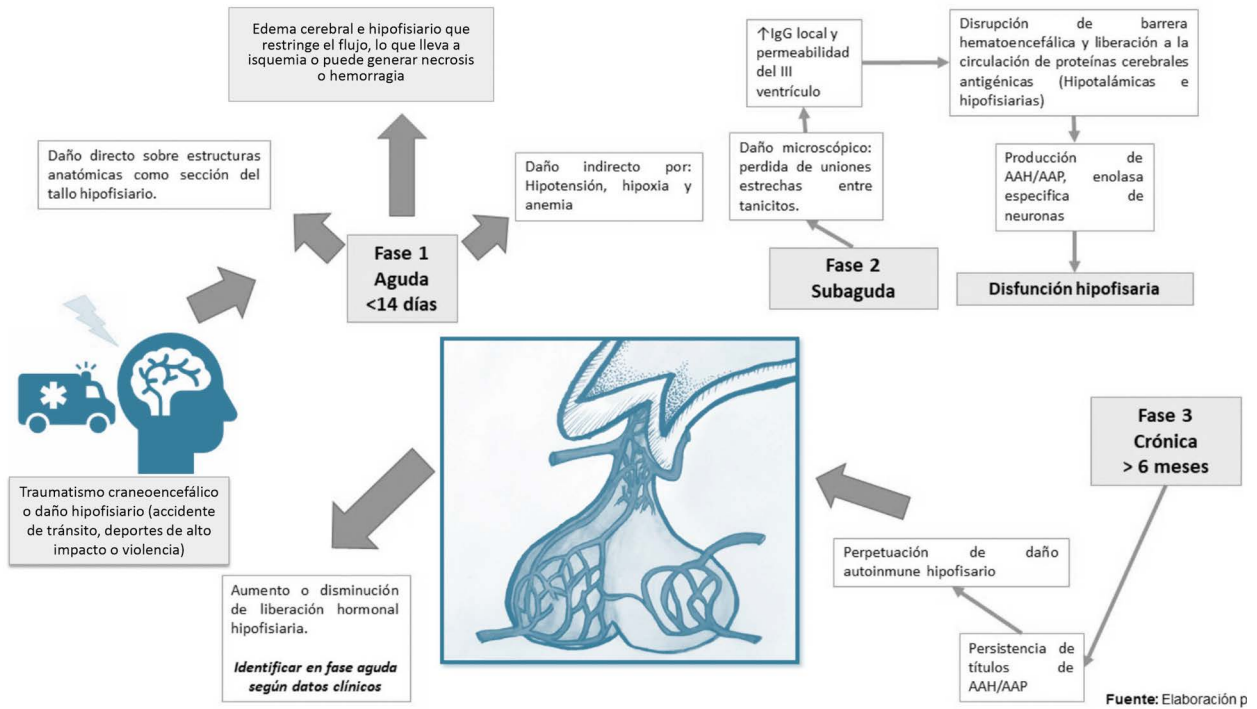


Figura 2. Historia natural del daño hipofisario en trauma craneoencefálico

Fuente: elaboración propia.

Las alteraciones neurohipofisarias son comunes en los primeros días posteriores al TCE; la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), ahora denominada déficit de arginina-vasopresina (D-AVP), se reporta entre el 15% y el 20% de los casos y se asocia a convulsiones, hospitalizaciones prolongadas y pobres resultados en la rehabilitación. Es importante excluir la deficiencia de glucocorticoides previo al diagnóstico de SIADH, puesto que la deficiencia aguda de ACTH puede presentarse de forma similar (50, 58).

¿Cuáles alteraciones cognitivas se asocian con el trauma craneoencefálico y el HPPT?

Los trastornos neuropsiquiátricos después del TCE son comunes, afectan el desempeño en las pruebas de funcionalidad y la calidad de vida de los sobrevivientes (20). Se ha mencionado la estrecha relación entre el TCE, el hipopituitarismo y los cambios neuropsicológicos; donde algunos

autores plantean que los últimos guardan una mayor relación con la localización del trauma y las lesiones intracerebrales hemorrágicas (20, 36). Las lesiones frontotemporales típicamente se asocian a una alteración en la atención, las funciones ejecutivas y la memoria, incluso afectan el comportamiento moral y social (15, 30, 34, 43, 54). Por otro lado, la lesión axonal difusa se relaciona más con alteraciones de la conciencia en la fase aguda y en la fase subaguda y crónica, principalmente a funciones ejecutivas y de memoria (48). El deterioro cognitivo después de un TCE también compromete la velocidad del procesamiento de información y funciones más robustas como el lenguaje y las habilidades constructivas visoespaciales, las cuales impactan el retorno al rol activo productivo y la independencia en la sociedad (46). Es importante mencionar que, en comparación con los problemas cognitivos o conductuales, después de un accidente cerebrovascular, la debilidad muscular es relativamente de baja frecuencia y, por el

contrario, los síntomas más reportados son: cefalea, vértigo, fatiga, trastornos del sueño y alteraciones del equilibrio (18, 46).

Los signos y los síntomas en los pacientes con TCE pueden sobreponerse a los presentados debido al hipopituitarismo por el déficit hormonal hipofisario, también se presentan alteraciones en la memoria, puntajes bajos en test neuropsicológicos y aumento en las alteraciones mentales, todos presentes en el síndrome de

estrés postraumático relacionada a un TCE (18, 48). Parte de las alteraciones debidas al hipopituitarismo pueden ser aliviadas con un tratamiento oportuno de remplazo hormonal, fundamental en el proceso de recuperación de la lesión cerebral (42, 51).

El hipopituitarismo ha sido establecido como un factor independiente de deterioro en la calidad de vida con alteraciones del sueño, disminución de la energía y mayor aislamiento social (32).

Tabla 2. Características de las alteraciones adhipofisarias secundarias a trauma craneoencefálico y su relación con trastornos neurocognitivos

Eje afectado	Hallazgos paraclínicos en el tamizaje hormonal	Trastorno neurocognitivo
Corticotropo	cortisol am↓, ACTH↓	Ansiedad
Tirotrópico	TSH↓ o inapropiadamente normal, T4L↓	Depresión, pérdida de memoria (sobre todo de corto plazo) y alteraciones de: el funcionamiento ejecutivo, la velocidad de procesamiento de la información, el aprendizaje.
Somatotropo	IGF-1↓	Déficit cognitivo, depresión, labilidad emocional, aislamiento social, déficit de atención, déficit de memoria a corto y largo plazo, déficit de memoria visual y espacial, enfermedad de Alzheimer.
Gonadotropo	FSH-LH↓, Testosterona total↓, Estradiol↓	Déficit cognitivo, alteración en: fluidez verbal, memoria visual, procesamiento visoespacial y trastornos sexuales.
Lactotropo	Prolactina↑	Datos no claros.

Notas aclaratorias: ACTH: corticotropina, TSH: Hormona estimulante de tiroides, T4L: tiroxina libre, IGF-1: somatomedina C, FSH: hormona foliculo estimulante y LH: hormona luteinizante.

Fuente: elaboración propia.

¿Cuál es la incidencia de déficit de hormona de crecimiento postTCE y con cuáles alteraciones neurocognitivas se relaciona?

En promedio, el 24,3% de los pacientes con TCE secundario a onda explosiva, accidentes de

tránsito y deportes de contacto de alto impacto, presentan déficit de hormona del crecimiento (DHC) (5, 6, 8, 16, 21-24, 30, 40, 54, 57), donde la gran mayoría de estudios son metodológicamente heterogéneos con diferentes puntos de corte para el pico de hormona de crecimiento (HC) y distintos

test de estímulo, otros solo usan mediciones hormonales basales (57). Lieberman *et al.* (6), en su estudio pivotal de disrupción endocrina, utilizaron para el eje somatotropo el test de estímulo con 1 mg de glucagón y uso como punto de corte diagnóstico para DHC un valor menor de 3 ug/L.

La prevalencia de DHC varía según la fase del trauma, siendo hasta del 65,6% en la fase aguda y del 39% en la crónica, durante seguimientos a más de 12 meses postTCE (8, 24, 57). En la fase aguda, las pruebas dinámicas no solo son peligrosas por la condición clínica del paciente, sino que técnicamente son difíciles de hacer e interpretar, por lo cual algunas revisiones y consensos sugieren tener valores basales de somatomedina C (IGF-1) y realizar seguimiento estrecho los primeros 12 meses con pruebas dinámicas para hormona de crecimiento (HC), a los 6 meses del trauma en aquellos pacientes con valores bajos de IGF-1, según el rango de referencia para el sexo y la edad; el tiempo es definido debido a que, en los estudios de seguimiento, un número importante de pacientes recupera la función somatotropa durante este tiempo (1, 8, 24, 39, 57).

El impacto metabólico del DHC se ha asociado con una reducción del índice de masa corporal, densidad mineral ósea, capacidad para el ejercicio, disminución de la capacidad cardíaca, aislamiento social, sensación de bienestar psicosocial reducida e impacto negativo en la rehabilitación postTCE (9, 14).

Bondanelli *et al.* (11) demostraron que los pacientes postTCE con respuesta de HC adecuada al estímulo con GHRH+Arginina tenían un mejor puntaje al egreso, en los cuestionarios de independencia funcional ($r = 0,267$, $p = < 0,002$) y nivel cognitivo funcional ($r = 0,287$, $p = < 0,01$) y con un menor valor del puntaje de discapacidad ($r = 0,324$, $p = < 0,05$); la regresión logística multivariada relacionó al puntaje de Glasgow y al pico de HC pos-estímulo como predictores de peores desenlaces ($p = < 0,05$). En la población pediátrica, este déficit es vital para el desarrollo neurocognitivo y se debe vigilar de manera estrecha (13, 27, 47).

El DHC se ha asociado, además, a deterioro de la calidad de vida medido en QaLYS, disfunción

cognitiva y secuelas psiquiátricas, estas últimas usualmente clasificadas como depresión o depresión atípica. Maric *et al.* (15) estudiaron en seis pacientes, con mínimo tres años postTCE, la terapia de reemplazo con HC recombinante durante 6 meses, con un seguimiento hasta por 12 meses después de suspendida la terapia y evaluaron la función cognitiva y psiquiátrica utilizando las pruebas neurocognitivas de SCL-90-R, depresión de Zung y la batería neuropsicológica completa estándar, para la confirmación diagnóstica usaron el test de estímulo con GHRH+GHRP-6 y como punto de corte un valor de < 10 ug/L, la dosis usada de HC recombinante fue de 0,3 mg en hombres y 0,4 mg en mujeres a las 20:00 horas, titulada para mantener niveles normales de IGF-1. Así, los resultados mostraron una mejoría en las habilidades cognitivas (memoria verbal y no verbal), además del mejoramiento de condiciones psiquiátricas, como disminución de la depresión, ansiedad, hostilidad, mejoramiento de relaciones interpersonales, reducción de ideación paranoide y psicosis; en tres pacientes que suspendieron la terapia, se registró un empeoramiento de la memoria, así como en esferas de ansiedad, sensibilidad interpersonal e ideas paranoides, lo cual plantea la necesidad de más estudios que soporten esta terapia. Por otro lado, un estudio de corte transversal retrospectivo en pacientes con TCE y seguimiento a más de un año, no encontró ninguna relación del DHC con secuelas cognitivas crónicas (16).

Otro estudio experimental, metodológicamente muy limitado, usó HC recombinante por 6 meses en dos boxeadores retirados con déficit severo de HC, diagnosticados con test dinámicos de GHRH+GHRP-6 con punto de corte de HC < 10 ug/L y con 1 mg de glucagón con punto de corte < 3 ug/L, mostrando mejoría del perfil lipídico, la composición corporal y, además, en la calidad de vida medida mediante el cuestionario de calidad de vida de adultos con déficit de HC (QoL-AGHDA), dicho estudio no reportó las dosis de HC usadas (17). Muchas revisiones concluyen que se requieren más estudios para aclarar la asociación de DHC postTCE con trastornos neurocognitivos y el beneficio de la terapia de reemplazo (48).

¿Cuál es la incidencia de hipocortisolismo post TCE y con cuáles alteraciones neurocognitivas se relaciona?

En estudios prospectivos, se ha reportado una prevalencia relativamente alta de insuficiencia adrenal en la etapa inicial del TCE (14, 57), con un promedio del 13,2% (tabla 1) (5, 6, 22, 54, 57). La hipocortisolemia se ha asociado a personas jóvenes y, a mayor severidad del trauma, con un pobre desenlace neurológico y aumento de la morbimortalidad si no se realiza un tratamiento oportuno y adecuado (23, 24). Dentro del espectro clínico asociado a la deficiencia de la ACTH, se encuentra la fatiga, la palidez, la anorexia, la pérdida de peso, la debilidad, el mareo, las náuseas, el vómito, el colapso circulatorio, la fiebre y el choque refractario, este último en relación con la insuficiencia adrenal relativa secundaria al hipocortisolismo por déficit de ACTH e hipoperfusión de la glándula adrenal y su impacto en la consolidación de la respuesta catecolaminérgica al trauma (42).

Existe también una relación entre la respuesta al estrés y los niveles de cortisol en unión con síntomas psiquiátricos, particularmente con la ansiedad (23, 24, 42). Factores como la inconciencia y la amnesia postraumática pueden prevenir la conciencia de la lesión y sus consecuencias deletéreas potenciales, lo que evita una respuesta de estrés exagerada con aumento en los niveles de cortisol (23, 24, 42).

El cortisol tiene una relación fundamental con la respuesta al estrés y su ausencia relativa o definitiva tiene un impacto en el perfil cardiovascular, metabólico (lípidos y glucosa), e inmunosupresor (34). Los fenómenos neuropsiquiátricos asociados a este eje hormonal se han estudiado de manera amplia en el hipercortisolismo y en la suplencia en insuficiencia adrenal, sin embargo, en hipocortisolismo postraumático no hay evidencia. Se plantea que el papel de los glucocorticoides en la cognición (atención, memoria visual y verbal) se comporta en U según la dosis, de esta forma, el exceso o el déficit en la suplencia favorece la aparición de alteraciones neurocognitivas y psiquiátricas, y desde el punto de vista neurobiológico, las

hormonal lipofílicas atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica, sumando que la corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala, el tálamo y el hipotálamo tienen una expresión alta de receptores para glucocorticoides, lo que favorece esta teoría. Finalmente, la relación entre el eje tirotrópico y adrenal plantea siempre su estudio conjunto, antes de evaluar el beneficio de suplencia en estos ejes vitales (34).

El tamizaje del hipocortisolismo en la fase aguda es vital, un estudio (33) valoró el cortisol matutino seriado posterior a TCE en los días 1, 3, 5, 7 y 10, mostrando que un punto de corte < 12 ug/dL fue aceptado para diagnóstico de insuficiencia adrenal (IA) y la mayoría de los pacientes presentaron déficit en los días 1-3, por lo cual se recomienda su medición en los días 1-4 postTCE y entre los días 5-10, en caso de presentar síntomas sugestivos de IA como hiponatremia, hipotensión o aumento de dosis de vasopresores e hipoglicemia; una vez superada la fase aguda, por lo menos 14 días después del TCE, se sugiere medir de nuevo el cortisol si el valor se encuentra entre 3-18 ug/dL y si hay síntomas sugestivos de déficit de ACTH se sugiere realizar pruebas dinámicas.

¿Cuál es la incidencia de hipotiroidismo postTCE y con cuáles alteraciones neurocognitivas se relaciona?

En el TCE se han encontrado diversas alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas, con descensos rápidos en los niveles de T3 y T4 (42). En el TCE severo, se han demostrado niveles bajos de TSH, a diferencia del TCE leve, donde los niveles de TSH y T3 pueden aumentar (42). Se ha descrito una normalización de las hormonas tiroideas a medida que los pacientes se recuperan, incluso desde los primeros días en casos leves a moderados (42). La restauración del eje tiroideo se asocia a una lesión menos grave y a un resultado favorable a los tres meses posteriores al TCE (42). La prevalencia promedio de hipotiroidismo postraumático es del 17,8%, con una gran heterogeneidad en los estudios y las formas de medición hormonal, con un rango que oscila entre 0 y 51,6% (tabla 1) (5, 6, 8, 21, 22, 24, 30, 40, 54, 57).

La deficiencia de TSH en el hipopituitarismo se relaciona a cansancio, intolerancia al frío, constipación, caída del cabello, piel seca, disfonía y enlentecimiento cognitivo (42). La hormona tiroidea está asociada con el bienestar neuropsicológico y el funcionamiento neurocognitivo; de hecho, pacientes hipotiroideos suelen mostrar alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, la velocidad de procesamiento de la información y la pérdida de memoria, sobre todo de corto plazo (42). Modelos animales sugieren un posible mecanismo que une la función tiroidea y la cognición, y proponen que la hormona tiroidea regula la neurogénesis en el hipocampo de ratones e interviene en funciones de aprendizaje y de memoria (1, 42).

Se recomienda el tamizaje en la fase aguda antes del egreso hospitalario y seguimiento a los 3, 6 y 12 meses, ya que un número no despreciable de pacientes recuperan la función tiroidea, sin embargo, otro porcentaje de pacientes persiste con hipotiroidismo central y sus implicaciones neurocognitivas, psiquiátricas y en la rehabilitación son muy negativas (1, 34). El eje adrenal debe estudiarse siempre que se plantee la terapia de suplencia con hormona tiroidea (1, 34).

¿Cuál es la incidencia de hipogonadismo postTCE y con cuáles alteraciones neurocognitivas se relaciona?

La afección postraumática craneal del eje gonadotropo es variable con un rango que oscila entre 0 y 100%, con un promedio de 28,7%, donde se plantea que su afección es una respuesta adaptativa a la lesión aguda por inhibición, debido al exceso de cortisol en relación con el estrés o por los fenómenos directos del trauma sobre la hipófisis (tabla 1) (5, 6, 8, 21, 22, 24, 30, 40, 54, 57).

El hipogonadismo también se asocia a la alteración en la función cognitiva (30). El déficit de testosterona genera una pobre calidad de vida, alteración en la fluidez verbal, la memoria visual y el procesamiento visoespacial (43). En individuos con traumatismo craneoencefálico, los niveles bajos de testosterona parecen tener un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad de Alzheimer (42), donde existen resultados contradictorios

sobre la mejoría cognitiva después de la suplementación con estrógenos en las mujeres con indicación luego de un TCE (42).

El eje gonadotropo tiene implicaciones críticas en las fases de transición hormonal, como la etapa puberal, Greco *et al.* (29) llevaron a cabo un estudio en un modelo animal con ratas macho en fase de transición puberal, en las cuales se simuló un lesión cerebral, se valoraron los cambios puberales y se cuantificó la testosterona 72 horas antes de la lesión y 3 meses después, identificando una reducción significativa de testosterona en la fase aguda y crónica, asociada a un déficit en el desarrollo de los órganos sexuales, función eréctil y conductas reproductivas, lo que sugiere la necesidad de estudiar a estos pacientes en su fase adulta y vigilar el desarrollo puberal de manera estrecha. Por otro lado, Grashow *et al.* (43), en un estudio de corte transversal, evaluaron a jugadores de fútbol americano con historia de concusiones y niveles bajos de testosterona o manejo farmacológico de disfunción eréctil, encontrando que el 18,3% tenía hipogonadismo primario y el 22,7% usaba medicamentos para disfunción eréctil, sumados a otros desórdenes del estado de ánimo, este estudio sugiere que se debe vigilar el eje gonadotropo en los pacientes con TCE y alguna otra manifestación clínica de alta sospecha.

En la fase aguda, la terapia de reemplazo hormonal para los ejes gonadotropo, tirotrópico y somatotropo no tiene suficiente evidencia, sin embargo, se recomienda tener valores basales a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento postrauma o en caso de presentar síntomas sugestivos de afección de alguno de estos ejes (1).

Conclusiones y retos en investigación

La detección y el abordaje tempranos del hipopituitarismo postraumático previenen y minimizan los desenlaces asociados (1, 33). El compromiso hormonal hipofisario puede ser parcial o transitorio, pero se ha relacionado también a afecciones neurocognitivas que pueden estar asociadas a alteraciones hipofisarias permanentes (tabla 1) (1, 33). Cualquier déficit

hormonal hipofisario produce un impacto notable en los entornos social, familiar y económico, no solo por el compromiso neurológico, físico y endocrino, sino también por las afecciones cognitivas, psicológicas y en la rehabilitación de estos pacientes (1, 33).

Se deben sospechar alteraciones hipofisarias en todo paciente con antecedentes de trauma craneoencefálico y trastornos neurocognitivos, esto plantea un reto para el trabajo interdisciplinar de diferentes profesionales de la salud. El endocrinólogo es vital para la sospecha, el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones hipofisarias postTCE, desde la fase aguda y hasta la etapa crónica del trauma y en pacientes con antecedentes del mismo, sin embargo, el tamizaje de la alteración hormonal en los casos de alta sospecha clínica también involucra a la medicina de urgencias, la neurocirugía, la medicina crítica y la de cuidados intensivos, y en fases subagudas involucra a la psicología clínica, la psiquiatría de enlace y la neurología, para convocar en fase crónica a la psiquiatría, la psicología, la sexología, la rehabilitación y la fisioterapia (1, 33, 57).

La investigación en esta área es incipiente en muchos países del mundo, incluso en aquellos con una alta incidencia de morbilidad por trauma craneoencefálico secundario, principalmente por violencia y accidentes de tránsito (51, 57). Estudios enfocados a tamizar el hipopituitarismo postraumático en fase aguda y el seguimiento en fases crónicas tempranas y tardías a más de 12 meses son necesarios y se sugiere, además, realizar un seguimiento con una batería de escalas neurocognitivas validadas que permitan identificar potenciales asociaciones neurocognitivas con la persistencia de HPPT (51, 57). Finalmente, el impacto económico por costos directos e indirectos en HPPT con secuelas incapacitantes no está establecido y el beneficio de la suplencia hormonal con hormona del crecimiento hace parte de los vacíos científicos en esta área que ameritan más estudios.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores no declaran fuentes de financiación.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

Referencias

- [1] Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: A clinical and pathophysiological approach. *Endocr Rev.* 2015;36(3):305–42. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1065>
- [2] Gilis-Januszewska A, Kluczyński Ł, Hubalewska-Dydejczyk A. Traumatic brain injuries induced pituitary dysfunction: a call for algorithms. *Endocr Connect.* 2020;9(5):R112–r23. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0117>
- [3] Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Fundación MEDITECH. Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de adultos con trauma craneoencefálico severo. SGSS–2014, Guía No. 30 GPC–TCE. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.
- [4] Saavedra MÁ, Castillo ES, Rueda K, Paternina MF, Alvaran JM. Factores que impactan en la mortalidad de los pacientes con trauma que ingresan al servicio de urgencias. *Rev Repertorio Med Cirugía.* 2020;29(3):179–84. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.913>
- [5] Benvenega S, Campenní A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1353–61. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.4.6506>
- [6] Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2752–6. <https://doi.org/10.1210/jc.86.6.2752>
- [7] Hacıoglu A, Kelestimur F, Tanriverdi F. Long-term neuroendocrine consequences of traumatic brain injury and strategies

- for management. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2020;15(2):123–39. <https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1733411>
- [8] Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, *et al.* Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2004;21(6):685–96. <https://doi.org/10.1089/0897715041269713>
- [9] Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC, de Marinis L, degli Uberti EC. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(5):679–91. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01895>
- [10] Kreitschmann–Andermahr I, Polle E, Gilsbach J. Neuroendocrinological dysfunction after subarachnoid haemorrhage. *Neurol Rehabil.* 2006;12(6):309–15.
- [11] Bondanelli M, Ambrosio MR, Cavazzini L, Bertocchi A, Zatelli MC, Carli A, *et al.* Anterior pituitary function may predict functional and cognitive outcome in patients with traumatic brain injury undergoing rehabilitation. *J Neurotrauma.* 2007;24(11):1687–97. <https://doi.org/10.1089/neu.2007.0343>
- [12] Kagerbauer SM, Rothoerl RD, Brawanski A. Pituitary dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2007;29(3):283–8. <https://doi.org/10.1179/016164107X165633>
- [13] Acerini CL, Tasker RC. Neuroendocrine consequences of traumatic brain injury. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(7):611–9. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2008.21.7.611>
- [14] Fernandez–Rodriguez E, Bernabeu I, Castro AI, Kelestimur F, Casanueva FF. Hypopituitarism following traumatic brain injury: Determining factors for diagnosis. *Front Endocrinol.* 2010;2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00025>
- [15] Maric NP, Doknic M, Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Jasovic–Gasic M, *et al.* Psychiatric and neuropsychological changes in growth hormone–deficient patients after traumatic brain injury in response to growth hormone therapy. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(11):770–5. <https://doi.org/10.1007/BF03350340>
- [16] Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Zivkovic V, Djurovic B, Jovanovic V, *et al.* Chronic cognitive sequelae after traumatic brain injury are not related to growth hormone deficiency in adults. *Eur J Neurol.* 2010;17(5):696–702. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02910.x>
- [17] Tanriverdi F, Unluhizarci K, Karaca Z, Casanueva FF, Kelestimur F. Hypopituitarism due to sports related head trauma and the effects of growth hormone replacement in retired amateur boxers. *Pituitary.* 2010;13(2):111–4. <https://doi.org/10.1007/s11102-009-0204-0>
- [18] Quijano Martínez MC, Cuervo Cuesta MT. Alteraciones cognitivas después de un trauma craneoencefálico. *Acta Colomb Psicol.* 2011;14:71–80.
- [19] Dusick JR, Wang C, Cohan P, Swerdloff R, Kelly DF. Pathophysiology of hypopituitarism in the setting of brain injury. *Pituitary.* 2012;15(1):2–9. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0130-6>
- [20] Prodam F, Caputo M, Belcastro S, Garbaccio V, Zavattaro M, Samà MT, *et al.* Quality of life, mood disturbances and psychological parameters in adult patients with GH deficiency. *Panminerva Med.* 2012;54(4):323–31.
- [21] Wilkinson CW, Pagulayan KF, Petrie EC, Mayer CL, Colasurdo EA, Shofer JB, *et al.* High prevalence of chronic pituitary and target–organ hormone abnormalities after blast–related mild traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2012. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00011>
- [22] Baxter D, Sharp DJ, Feeney C, Papadopoulou D, Ham TE, Jilka S, *et al.* Pituitary dysfunction after blast traumatic brain injury: The UK BIOSAP study. *Ann Neurol.* 2013;74(4):527–36. <https://doi.org/10.1002/ana.23958>

- [23] Rosario ER, Aqeel R, Brown MA, Sanchez G, Moore C, Patterson D. Hypothalamic-pituitary dysfunction following traumatic brain injury affects functional improvement during acute inpatient rehabilitation. *J Head Trauma Rehabil.* 2013;28(5):390-6. <https://doi.org/10.1097/HTR.0b013e318250eac6>
- [24] Rosario ER, Bustos MR, Moore C. Hypothalamic pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *Soc Care Neurodisability.* 2013;4(3):134-46. <https://doi.org/10.1108/SCN-12-2012-0006>
- [25] Zaben M, El Ghouli W, Belli A. Post-traumatic head injury pituitary dysfunction. *Disabil Rehabil.* 2013;35(6):522-5. <https://doi.org/10.3109/09638288.2012.697252>
- [26] Pekic S, Popovic V. Alternative causes of hypopituitarism: Traumatic brain injury, cranial irradiation, and infections. *Handbook Clin Neurol.* 2014;124:271-90. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00018-6>
- [27] Richmond E, Rogol AD. Traumatic brain injury: Endocrine consequences in children and adults. *Endocrine.* 2014;45(1):3-8. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0049-1>
- [28] Zgaljardic DJ, Durham WJ, Mossberg KA, Foreman J, Joshupura K, Masel BE, *et al.* Neuropsychological and physiological correlates of fatigue following traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2014;28(4):389-97. <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.884242>
- [29] Greco T, Hovda DA, Prins ML. Adolescent TBI-induced hypopituitarism causes sexual dysfunction in adult male rats. *Dev Neurobiol.* 2015;75(2):193-202. <https://doi.org/10.1002/dneu.22218>
- [30] Ioachimescu AG, Hampstead BM, Moore A, Burgess E, Phillips LS. Growth hormone deficiency after mild combat-related traumatic brain injury. *Pituitary.* 2015;18(4):535-41. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0606-5>
- [31] Paterniti I, Cordaro M, Navarra M, Esposito E, Cuzzocrea S. Emerging pharmacotherapy for treatment of traumatic brain injury: Targeting hypopituitarism and inflammation. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2015;20(4):583-96. <https://doi.org/10.1517/14728214.2015.1058358>
- [32] Renner CI. Interrelation between neuroendocrine disturbances and medical complications encountered during rehabilitation after TBI. *J Clin Med.* 2015;4(9):1815-40. <https://doi.org/10.3390/jcm4091815>
- [33] Tanriverdi F, Kelestimur F. Neuroendocrine disturbances after brain damage: An important and often undiagnosed disorder. *J Clin Med.* 2015;4(5):847-57. <https://doi.org/10.3390/jcm4050847>
- [34] Zihl J, Almeida OF. Neuropsychology of neuroendocrine dysregulation after traumatic brain injury. *J Clin Med.* 2015;4(5):1051-62. <https://doi.org/10.3390/jcm4051051>
- [35] Karaca Z, Tanriverdi F, Ünlühizarci K, Kelestimur F. GH and Pituitary Hormone Alterations after Traumatic Brain Injury. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016;138:167-91. <http://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.10.010>
- [36] Karamouzis I, Pagano L, Prodam F, Mele C, Zavattaro M, Busti A, *et al.* Clinical and diagnostic approach to patients with hypopituitarism due to traumatic brain injury (TBI), subarachnoid hemorrhage (SAH), and ischemic stroke (IS). *Endocrine.* 2016;52(3):441-50. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0796-2>
- [37] Casano-Sancho P. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: Are there definitive data in children? *Arch Dis Child.* 2017;102(6):572-7. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311609>
- [38] Masel BE, Zgaljardic DJ, Forman J. Post-traumatic hypopituitarism and fatigue. *Neuropsychol Rehabil.* 2017;27(7):1071-9. <https://doi.org/10.1080/09602011.2015.1125374>

- [39] Tan CL, Alavi SA, Baldeweg SE, Belli A, Carson A, Feeney C, *et al.* The screening and management of pituitary dysfunction following traumatic brain injury in adults: British Neurotrauma Group guidance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(11):971–81. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315500>
- [40] Undurti A, Colasurdo EA, Sikkema CL, Schultz JS, Peskind ER, Pagulayan KF, *et al.* Chronic hypopituitarism associated with increased postconcussive symptoms is prevalent after blast-induced mild traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00072>
- [41] Benvenga S. The history of pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *Pituitary.* 2019;22(3):229–35. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00949-9>
- [42] Caputo M, Mele C, Prodam F, Marzullo P, Aimaretti G. Clinical picture and the treatment of TBI-induced hypopituitarism. *Pituitary.* 2019. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00956-w>
- [43] Grashow R, Weisskopf MG, Miller KK, Nathan DM, Zafonte R, Speizer FE, *et al.* Association of Concussion Symptoms With Testosterone Levels and Erectile Dysfunction in Former Professional US-Style Football Players. *JAMA Neurol.* 2019;76(12):1428–38. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2664>
- [44] Gray S, Bilski T, Dieudonne B, Saeed S. Hypopituitarism After Traumatic Brain Injury. *Cureus.* 2019;11(3):e4163. <https://doi.org/10.7759/cureus.4163>
- [45] Kelestimur F. Neuroendocrine responses to traumatic brain injury. *Pituitary.* 2019;22(3):199–200. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00963-x>
- [46] Oberholzer M, Müri RM. Neurorehabilitation of Traumatic Brain Injury (TBI): A Clinical Review. *Med Sci (Basel).* 2019;7(3). <https://doi.org/10.3390/medsci7030047>
- [47] Ortiz JB, Sukhina A, Balkan B, Harootunian G, Adelson PD, Lewis KS, *et al.* Epidemiology of Pediatric Traumatic Brain Injury and Hypothalamic–Pituitary Disorders in Arizona. *Front Neurol.* 2019;10:1410. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01410>
- [48] Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Popovic V. Traumatic brain injury: neuropathological, neurocognitive and neurobehavioral sequelae. *Pituitary.* 2019. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00957-9>
- [49] Temizkan S, Kelestimur F. A clinical and pathophysiological approach to traumatic brain injury-induced pituitary dysfunction. *Pituitary.* 2019;22(3):220–8. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00941-3>
- [50] Tudor RM, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury: review. *Pituitary.* 2019;22(3):296–304. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0917-z>
- [51] Jimenez-Canizales CE, Pinzon-Tovar A, Cuellar Azuero MI. Dysregulation of the pituitary gland axes: an acute marker for a chronic process? *Pituitary.* 2020;23(5):610–1. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01022-1>
- [52] Song YM. Traumatic brain injury-associated hypopituitarism—A case report with mini review. *J Intern Med Taiwan.* 2020;31(5):359–71.
- [53] Yuen KC, Masel BE, Reifschneider KL, Sheffield-Moore M, Urban RJ, Pyles RB. Alterations of the GH/IGF-I Axis and Gut Microbiome after Traumatic Brain Injury: A New Clinical Syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):E3054–E64. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa398>
- [54] Lee J, Anderson LJ, Migula D, Yuen KC, McPeak L, Garcia JM. Experience of a Pituitary Clinic for US Military Veterans with Traumatic Brain Injury. *J Endocr Soc.* 2021;5(4). <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab005>
- [55] Mele C, Pingue V, Caputo M, Zavattaro M, Pagano L, Prodam F, *et al.* Neuroinflammation and Hypothalamo–Pituitary Dysfunction: Focus of Traumatic

- Brain Injury. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5). <https://doi.org/10.3390/ijms22052686>
- [56] Popp KH, Gröner JB, Stalla GK. Pituitary gland and contact sports. *Gynakol Endokrinol.* 2021;19(3):196–204. <https://doi.org/10.1007/s10304-021-00397-4>
- [57] Pinzón-Tovar A, González GA, Gonzales JC, Jimenez-Canizales CE. Adenohipófisis en la fase aguda del trauma craneoencefálico severo, estudio descriptivo. *Acta Colomb Cuidado Intensivo.* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2022.08.001>
- [58] Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M, Cooper D, Gurnell M, Drummond JB, *et al.* Changing the name of diabetes insipidus: a position statement of The Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. *Endocr Connect.* 2022;11(11). <https://doi.org/10.1530/EC-22-0378>
- [59] DANE. Proyecciones de población. Bogotá, Colombia: DANE; 2022. <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>