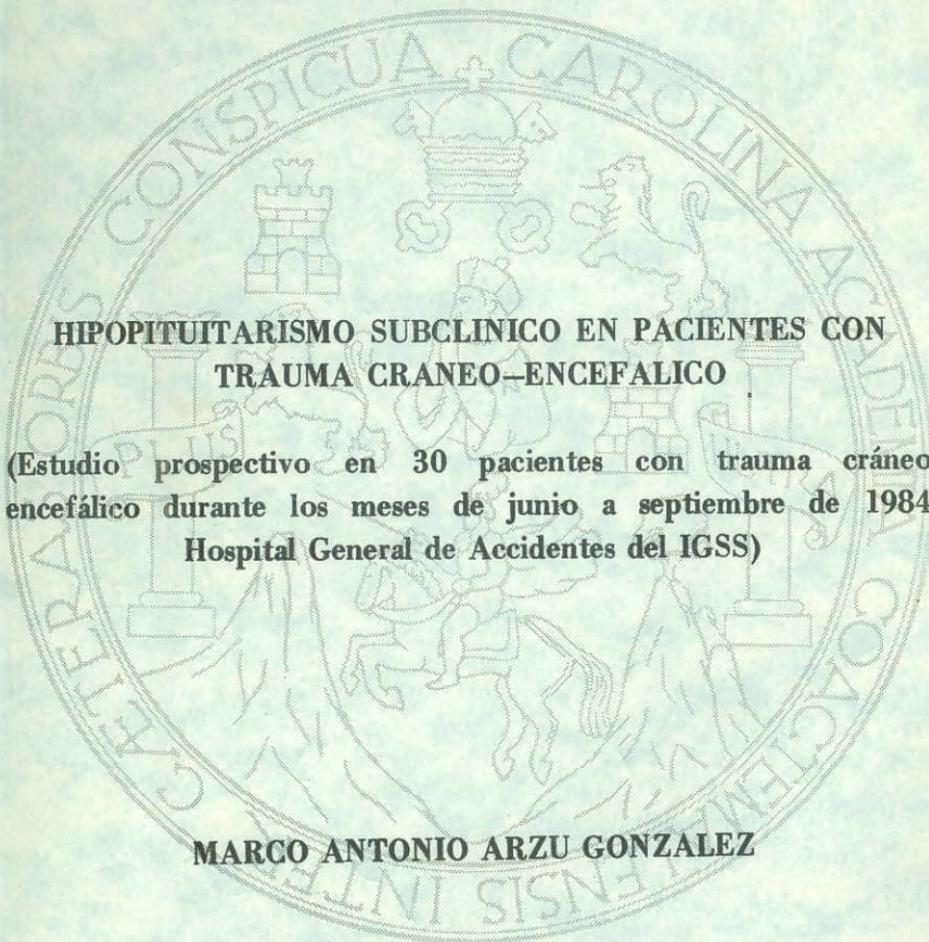


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



**HIPOPITUITARISMO SUBCLINICO EN PACIENTES CON
TRAUMA CRANEO-ENCEFALICO**

(Estudio prospectivo en 30 pacientes con trauma cráneo-encefálico durante los meses de junio a septiembre de 1984.

Hospital General de Accidentes del IGSS)

MARCO ANTONIO ARZU GONZALEZ

INDICE

	Pág
I. INTRODUCCION	1
II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
III. JUSTIFICACION	5
IV. OBJETIVO	7
V. REVISION BIBLIOGRAFICA	9
VI. MATERIAL Y METODOS	22
VII. PRESENTACION DE RESULTADOS	29
VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	33
IX. CONCLUSIONES	41
X. RECOMENDACIONES	41
XI. RESUMEN	41
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	41
XIII. APENDICE I	51
XIV. APENDICE II	61
XV. APENDICE III	61

I. INTRODUCCION

El hipopituitarismo secundario es producido por muchas causas, dentro de las cuales se encuentra el trauma cráneo-encefálico, que si bien esta entidad es muy rara descubrirla debido a su desarrollo en forma insidiosa, que muchas veces escapa a la atención tanto del paciente como del clínico (14, 12).

Si observamos esta asociación de trauma cráneo-encefálico vs hipopituitarismo tenemos que, por un lado, el trauma cráneo-encefálico es producido por muchas causas; dentro de las cuales predominan aquellas producidas por vehículos automotores. Tomando en cuenta que en estos tiempos el incremento de transportes a altas velocidades, mecanización industrial, crímenes violentos en las calles, etc. (7), están sujetos a un incremento paralelo en un país en vías de desarrollo, como el nuestro, el cual está sometido a este proceso de cambio.

Vemos que las estadísticas nos muestran que en los accidentes automovilísticos el 72% sufre trauma cráneo-encefálico y 1 de cada 10 de tales lesiones es peligrosa o mortal.* Podemos decir que si el hipopituitarismo clínico es raro; 20 por millón (12), no así lo es el trauma cráneo-encefálico. Es por esto que el objetivo principal de este trabajo es determinar si existe alteración funcional del eje hipotalamo-hipófisis en estos pacientes en un período post-traumático precoz.

* Estadísticas Norte Americanas.

Sabiston D.C. Jr. Tratado de patología quirúrgica de -
Davis Christopher. 10 ed. México, Interamericana. 1974
2067 p. tomo II (p. 1237)

Para lo cual se seleccionaron 30 pacientes con trauma cráneo-encefálico con diferentes grados de afección neurológica y se determinaron niveles séricos de Hormona Estimulante del Tiroides, Hormona Folículo Estimulante, Hormona Luteinizante y Pro-lactina a diferentes intervalos de tiempo.

II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

El hipopituitarismo como entidad nosológica es raro, en una población urbana, la incidencia anual es quizás de 20 por millón (12).

Tomando en cuenta que puede ser tanto primario como secundario, y teniendo que dentro de las causas más frecuentes de origen primario, en la vida adulta se encuentran los tumores tales como adenoma cromófobo y la necrosis de la glándula (25), y entre los de origen secundario están los tumores suprasillares (craneofaringioma, gliomas ópticos, etc.), infecciones, malformaciones congénitas, granulomas (histiocitosis y sarcoidosis) (22), pero aún más raro es encontrar insuficiencia pituitaria secundaria a trauma de cráneo (5, 12, 13, 20, 21), reportándose 20 casos para 1976 (19) y posteriormente 28 casos para 1980 (14). Es aquí donde redunda lo importante y complejo de este problema - ya que la hipofunción hipofisaria puede presentarse también en los procesos hipotalámicos que afectan la síntesis de las hormonas hipofisiotrópicas o que dificulten el transporte de éstas hasta la hipófisis (22).

En los procesos que destruyen la hipófisis, las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo no se presentan, usualmente a menos que, la glándula se encuentre destruida en un 75% (22). Una razón para esa diferencia entre reconocer clínicamente la disfunción de la pituitaria anterior y la extensión como se ve patológicamente, es que más de dos tercios a tres cuartos del lóbulo anterior debería estar destruido antes que la disfunción pueda ser reconocida clínicamente. Lesiones que destruyen menos tejido no producirán anomalías clínicas (9). Una segunda y más importante razón para esa disparidad es la frecuente preocupación en la sobrevida del paciente; el infarto extensivo de la pituita-

ria anterior, siguiendo 5 casos de trauma fatal de cráneo fue reportado por Paxon et al (14) y sus estudios sugirieron que tales infartos resultaron del insulto isquémico localizado en el tallo de la pituitaria. A pesar de tratarse de infartos, se observó que ocurre revascularización de la glándula, y por consecuencia del lóbulo anterior; esto podría explicar por qué se vieron solamente manifestaciones de insuficiencia del lóbulo posterior.

Es por eso que se hace imprescindible que aquellos pacientes que sufran trauma craneo-encefálico sean estudiados por la posibilidad de algún grado de compromiso hipofisario. Y así comprobar si existe deficiencia hormonal de la pituitaria anterior. - Aunque la neurohipófisis es generalmente respetada, porque su nutrición no depende exclusivamente del sistema venoso portal afectado. No obstante en algunos casos raros, el daño se extiende a la neurohipófisis, y a consecuencia de esto aparece diabetes insípida. (19).

III. JUSTIFICACION

El diagnóstico de hipopituitarismo es raro, y más lo es encontrarlo secundario a trauma de cráneo. La razón de su importancia es porque en aquellos pacientes en que tanto trauma craneo-encefálico y compromiso hipofisario son severos, la combinación de ambos causan la muerte. Ya que son estos casos con trauma craneo-encefálico severo más necrosis del lóbulo anterior de la hipófisis los que fallecen dentro de los siete días después de la lesión (9). En los casos en que no hay ni oportunidad de hacer diagnóstico si no por patología, no tiene mucho beneficio esta investigación, ya que la deficiencia total de la adenohipófisis sin tratamiento de sustitución es prácticamente incompatible con la vida del hombre (22). Sin embargo, existe un grupo de pacientes que sobreviven (esto no quiere decir que sólo este último grupo deba ser estudiado para investigar hipofunción hipofisaria). Como lo sugiere Majundar (12), todos los casos de trauma craneo-encefálico deberían ser investigados por funcionamiento de la pituitaria anterior inmediatamente y luego seguirlos por varios años a fin de detectar alguna hipofunción hipofisaria que podría desarrollarse (12).

El parcial desarrollo de insuficiencia de la pituitaria anterior, podría no ser reconocida clínicamente por muchos años, contrario a lo que se observa en pacientes con síndrome de Sheehan (20). El desarrollo de los síntomas de hipopituitarismo post-traumático es insidioso y esto escapa a la atención de ambos; tanto del clínico como del paciente, o los síntomas son atribuidos a neurosis post-trauma. Por lo tanto, es importante pensar acerca de la existencia de esa entidad y hacer estudios hormonales de laboratorio en un período temprano post-traumático (19), en los casos que se justifiquen.

IV. OBJETIVO

Determinar si en los pacientes con trauma cráneo-encefálico se presentan deficiencias hormonales de la pituitaria anterior en el período post traumático temprano.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

Historia:

La glándula pituitaria ("Glándula flemática", "Glándula pituitaria), el primero en describirla fue Vesalius en 1543. Las primeras representaciones artísticas conocidas de enfermedad de la pituitaria es encontrada en una figura escultural sobre la Catedral Reims (al inicio de 1211 A.C.); en una de las gárgolas en quienes se distinguían con características de acromegalia. Anatomistas de 1700 (Silvius, Willis) declararon que la pituitaria elaboraba el líquido cerebroespinal. En la misma centuria un morfólogo inglés, Richard Lower, señaló la primera función endocrina de la glándula.

Hipofunción de la glándula fue sospechada por el físico francés Lorain (1871), quién asoció enanismo con destrucción de la pituitaria en un hombre. De 1900 a 1930, varios trabajos descubrieron progresivamente la relación de aparecimiento clínico de hipopituitarismo, tumores del infundíbulo y adenomas del lóbulo anterior (Fiöhlich, 1900; Cushing, 1909). En 1914, Simmonds de Hamburgo describe hallazgos de necropsia en una mujer emaciada quién mostró que tenía atrofia de la pituitaria anterior con fibrosis del ovario y esplenomegilia. El atribuyó correctamente el cuadro clínico a la destrucción de la pituitaria. Conexión entre el daño severo de la pituitaria y el puerperio fue establecido por H.L. Sheehan (1937 - 1939). El demostró necrosis aguda de la pituitaria en mujeres que murieron corto tiempo después de accidente obstétrico, señalando el síndrome de atrofia pituitaria e hipopituitarismo crónico en episodios de hemorragia post-parto, y demostró que la caquexia caracterizada por el Simmonds, no fue característica esencial.

La aclaración experimental de la función de la pituitaria inició con Aschner quién demostró (1909) que la hipofisección - condujo a detención del crecimiento en perros jóvenes. En 1921 Evans y Long reportaron que la administración de extractos devolvieron el crecimiento normal en animales hipofisectomizados y grandes dosis de esos extractos promovieron el crecimiento produciendo el gigantismo en ratas.

P.E. Smith (1927 & 1930) descubrieron la reposición por extractos, de atrofia de las gónadas, tiroides y corteza adrenal seguida de hipofisección. El también demostró concluyentemente los efectos de destrucción de la pituitaria (hipopituitarismo) versus lesión del hipotálamo (obesidad). Reconocimiento claro de las funciones separadas del lóbulo posterior durando hasta 1913.

Las pasadas cinco décadas fueron testimonio del rápido progreso en el conocimiento de la fisiología y propiedades químicas de la glándula. La hormona del crecimiento fue aislada al inicio de 1920; tirotropina en 1929; adrenocorticotropina, prolactina y las gonadotropinas en 1933. El trabajo de muchos investigadores tuvo adelantos en los métodos para la extracción progresiva de hormonas pituitarias puras, por estudios fisiológicos y uso clínico; conociendo la estructura química de muchos, y la medición de todos los fluidos por radioinmunoensayo (Benson y Yallow).

Experimentos actuales y clínicos interesando centros sobre el sistema nervioso central y el control de la función pituitaria (G. W. Harris y otros), especialmente el rol del hipotálamo "las hormonas liberadoras".

Recientes trabajos también revelaron dos nuevas clases de péptidos del cerebro (encefalinas) del cerebro y la pituitaria (endorfinas u "opiáceos endógenos"). Las potentes propiedades opioídes de las endorfinas sugirien que la posible importancia en

la interacción cerebro-pituitaria, mecanismo del dolor, desórdenes afectivos, adicción narcótica. (25).

Anatomía y Fisiología:

El hipotálamo y la pituitaria forman una unidad de control que regulan el crecimiento, la función tiroidea, las glándulas adrenales y gonadales, y el estado de hidratación. Desórdenes del hipotálamo son frecuentemente expresados como anomalías de la secreción hormonal de la pituitaria. El entendimiento de la relación funcional del hipotálamo a la pituitaria requiere una apreciación de la relación anatómica. El hipotálamo es una pequeña área especializada en la base del cerebro situada posterior al quiasma óptico, y superior a la glándula pituitaria. La parte inferior del hipotálamo o tubercinereum tiene una proyección central llamada la "eminencia media" la cual forma la base del tercer ventrículo del cerebro.

La pituitaria está localizada por debajo de la base del cerebro y está conectada a la eminencia media del hipotálamo por el tallo pituitario. La pituitaria está localizada en una estructura ósea parecida a una "silla turca"; de aquí el nombre de silla turca. El tallo pasa a través del centro de un grueso repliegue de dura madre llamado diafragma sillar, el cual separa la pituitaria del cerebro. Embriológicamente, el lóbulo posterior de la pituitaria (neurohipófisis) se desarrolla como una proyección hacia abajo de neuroectodermo de la base del cerebro. La más grande, el lóbulo anterior (Adenohipófisis), se desarrolla separadamente como un desplazamiento hacia arriba de un grupo de células del endotelio bucal primitivo.

Una tercera porción de la pituitaria, el lóbulo intermedio, que está presente en otros animales, pero pobremente desarrolla-

do en humanos. El peso normal de la pituitaria es de 0.5 a 1.0 - gramos y mide aproximadamente 6 a 13 mm., en cada dimensión.

Las funciones de la pituitaria anterior y posterior son reguladas por el hipotálamo, pero por diferentes mecanismos. La neurohipófisis es una extensión de largas neuronas originadas del núcleo supraóptico y para-ventricular de las células neurosecretores del hipotálamo.

Las hormonas de la neurohipófisis: vasopresina (hormona antidiurética -ADH-), y oxitocina son producidas por células del hipotálamo. Esas hormonas son transportadas en vesículas dentro del lóbulo posterior de la pituitaria en asociación con transporte específico (y posible precursor): proteínas llamadas neurofisinas. En respuesta a un estímulo apropiado de despolarización que ocurre en esas grandes neuronas, la vasopresina y oxitocina son liberadas dentro de la circulación sistémica de la neurohipófisis.

En contraste a esta forma directa de control, las hormonas de la pituitaria anterior son sintetizadas dentro de la adenohipófisis, y la secreción es regulada por péptidos hipotálamicos y posiblemente por otros factores formados en el hipotálamo.

Los factores regularmente son liberados dentro de los capilares del sistema venoso portal que conecta el hipotálamo y el lóbulo anterior de la pituitaria. El suministro sanguíneo de la eminencia media viene de las arterias hipofisarias superiores que provienen de la arteria carótida interna. El sistema capilar del hipotálamo drena dentro de las venas portales largas que atraviesan el tallo pituitario supliendo el lóbulo anterior con sangre venosa portal. Una pequeña cantidad de sangre podría alcanzar la pituitaria anterior a través de pequeñas arterias contenidas en una banda de tejido conectivo sobre la porción superior del lóbulo

anterior (la trabécula) o de ramas de la capilar inferior o arterias hipofisarias. Sin embargo el mayor suministro sanguíneo de la adenohipófisis es a través del sistema venoso portal. La sangre puede viajar en forma retrógrada de pituitaria al hipotálamo. El hecho de que la presión de perfusión de la pituitaria anterior es del sistema venoso, quizás sea una razón para que el agrandamiento de la pituitaria en el embarazo sea susceptible al infarto durante el shock hipovolémico. En contraste al lóbulo anterior, la neurohipófisis tiene un suministro arterial directo de las ramas hipofisarias inferiores de la carótida interna.

Otra característica extraordinaria del suministro sanguíneo al hipotálamo es importante con respecto a su función; la barrera hemato-encefálica está incompleta en la eminencia media donde se origina el plexo mayor del sistema venoso portal y los capilares en asa del plexo; en esta región poseen fenestraciones endoteliales. Como consecuencia, grandes moléculas tales como las hormonas pueden cruzar la barrera hemato-encefálica consiguiendo acceso al hipotálamo e hipófisis y proporcionando así la regulación en la retroalimentación de la función pituitaria (8).

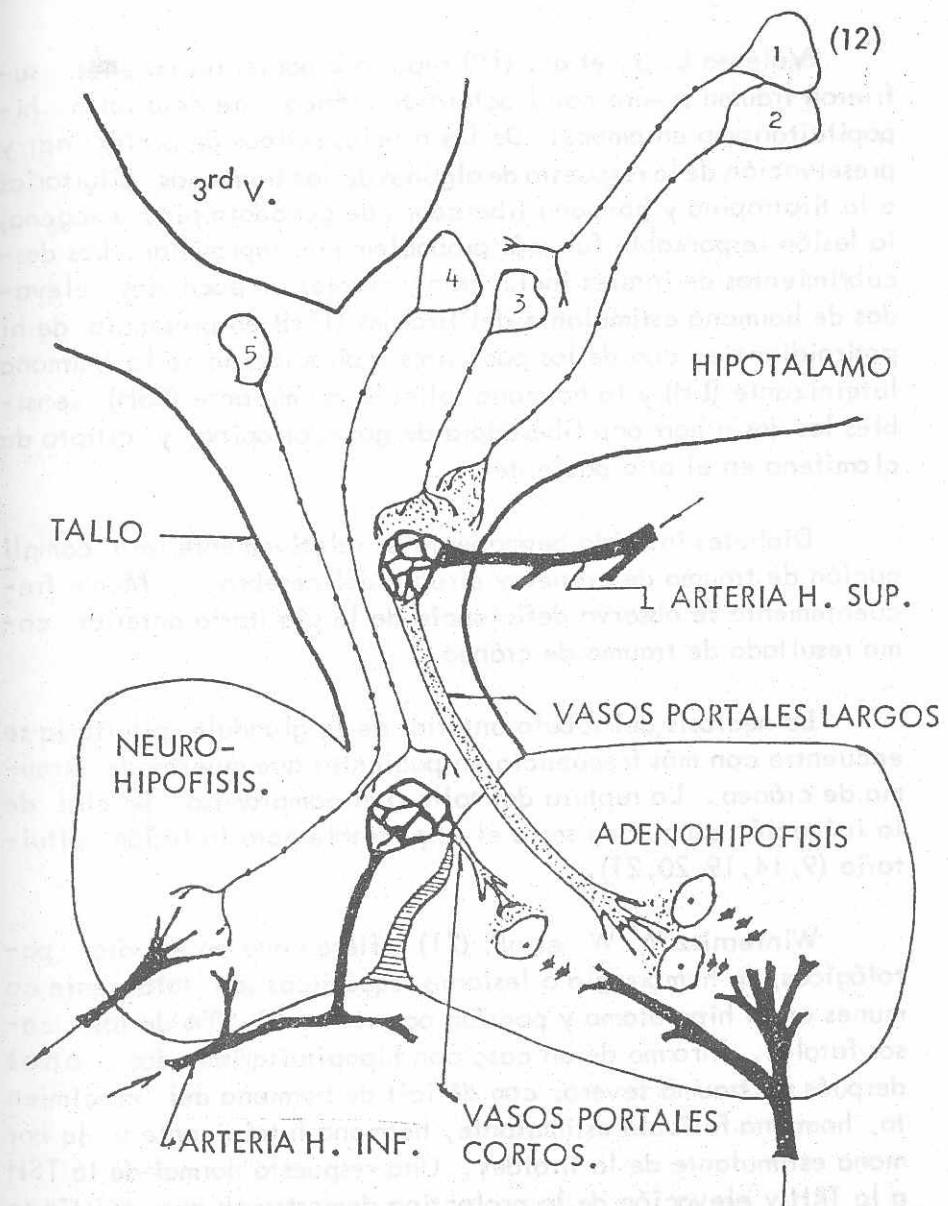
Las células neuroendocrinas que regulan la pituitaria anterior están distribuidas y relativamente extendidas en todas partes del hipotálamo como se ha demostrado por métodos inmunohistoquímicos que utilizan antisueros de las hormonas hipotalámicas. Sus axones se proyectan de la eminencia media al hipotálamo. De la eminencia media las secreciones hipofisiotrópicas del hipotálamo (llamados factores liberadores) extienden completamente de la pituitaria anterior a un sistema especializado de capilares y venas: la circulación portal hipofisaria. Neuronas neurohipofisiotrópicas parecidas a las neuronas hipofisarias, poseyendo actividad eléctrica y farmacológicamente excitables, y respondiendo a una extensa variedad de impulsos nerviosos provenientes de otros sitios del cerebro. Ellas también responden a estímulo hor-

monal de "retroalimentación". Neuronas finales de la región del tallo-eminencia media (neuronas tuberohipofisales) y los vasos sanguíneos asociados pueden, estar vistas arriba como una "glándula de la eminencia media"; tomadas conjuntamente, esas estructuras constituyen la "trayectoria final común", para control de la glándula pituitaria anterior.

Lesiones del hipotálamo (y del complejo vascular del tallo) reducen mucho la función de la pituitaria anterior causado por la deficiencia de factores liberadores. La estimulación directa, de las neuronas tuberohipofisarias o activación refleja de éstas causadas por ejemplo, por el stress emocional, activa la pituitaria anterior, por la liberación de una o más hormonas hipofisiotrópicas.

Sustancias hipotalámicas que estimula la liberación de cada una de las hormonas conocidas de la pituitaria anterior han sido reconocidas. Estas son CRF (factor liberador de corticotropina), TRH (hormona liberadora de tirotropina), GHRF (factor liberador de hormona del crecimiento), LHRH (hormona liberadora de hormona luteinizante), GnRH (hormona liberadora de gonadotropina), y PRF (factor liberador de prolactina). Las hormonas hipofisiotrópicas inhibidoras PIF (factor inhibidor de prolactina), y somatostatina (SRIF, factor inhibidor-liberador de la prolactina), han sido aislados. El término factor es utilizado cuando la naturaleza química de la sustancia hipofisiotrópica es desconocida, y el término hormona después que se identifica químicamente (25).

El hipopituitarismo es raro, ya que en una población urbana, la incidencia anual es quizás de 20 por millón (12). Más raro aún lo es secundario a trauma de cráneo (5,8,12,13,14,20, -21), reportándose 20 casos en la literatura hasta 1976 (21,19) y 28 casos para 1980 (14).



GLANDULA HIPOFISIARIA (18)

Valenta L. J. et al. (19) reportó 2 pacientes quienes sufrieron trauma severo con fractura de cráneo. Se desarrolló hipopituitarismo en ambos. De los niveles séricos de prolactina y preservación de la respuesta de algunas de las hormonas pituitarias a la tirotropina y hormona liberadora de gonadotropina exógena, la lesión responsable fue más probablemente suprasillar. Los descubrimientos de interés incluyeron: niveles un poco más elevados de hormona estimulante del tiroides (TSH) en presencia de hipotiroidismo en uno de los pacientes y disociación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) sensibles las dos a hormona liberadora de gonadotropina, y citrato de clomifeno en el otro paciente.

Diabetes insípida permanente es relativamente rara complicación de trauma de cráneo y cirugía del cerebro. Menos frecuentemente se observa deficiencia de la pituitaria anterior como resultado de trauma de cráneo.

La necrosis del lóbulo anterior de la glándula pituitaria se encuentra con más frecuencia en pacientes que mueren de trauma de cráneo. La ruptura del tallo o el compromiso parcial de la irrigación sanguínea sería el responsable para la lesión pituitaria (9, 14, 19, 20, 21).

Winternitz W. W. et al. (21) refieren que en estudios patológicos, la hemorragia o lesiones isquémicas son totalmente comunes en el hipotálamo y podrían ocurrir en 40-50% de los casos fatales. Informó de un caso con hipopituitarismo dos años después de trauma severo, con déficit de hormona del crecimiento, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante y la hormona estimulante de la tiroides. Una respuesta normal de la TSH a la TRH y elevación de la prolactina demostraron que existía tejido pituitario anterior viable con inadecuado control hipotalámico. Recientemente se sabe de casos en los cuales hay una le-

sión hipotalámica antes que pituitaria (2, 5, 9, 19, 21).

Girard J. et al. (5) concluyó que la insuficiencia hipotalámico-pituitaria es común, haciendo notar lo difícil y complicado que es establecer un diagnóstico propio. Refiere el caso de un niño que a los 3 años 8 meses sufrió un accidente automovilístico, presentando retardo del crecimiento poco después del accidente (6 años 10 meses de edad), indicador sensible de disfunción hipotalámico-pituitaria; habiendo deterioro en la secreción de la hormona de crecimiento y un trastorno en el eje hipotalámico-ACTC-adrenal.

Paxon et al. (14) informó de un caso de insuficiencia de la pituitaria anterior en una niña de 14 años seguida de trauma cerrado de cráneo. La evaluación endocrina un año después de su accidente reveló hipopituitarismo manifiesto por caquexia, hipotiroidismo, hipogonadismo e hipoadrenocortisolismo. Estudios de laboratorio demostraron deficiencias de hormona adrenocorticotropa, hormona estimulante del tiroides (TSH), hormona de crecimiento, y hormonas gonadotropicas (hormona folículo estimulante y hormona luteinizante). Concluyó que el hipopituitarismo fue debido a destrucción de la glándula pituitaria anterior más bien que sección del tallo o daño hipotalámico.

Midiendo tempranamente las concentraciones séricas de prolactina seguidas de estimulación provocada con hormona liberadora de tirotropina (TRH), los resultados fortalecieron la evidencia de la destrucción de la glándula pituitaria anterior y suministraron una más completa delimitación de la función endocrina.

Miller et al. (13) menciona también lo raro que son los disturbios irreversibles de la insuficiencia hipotalamo-hipofisario como complicación del trauma cerrado de cráneo, teniendo el cono

cimiento de tres casos de niños que fueron víctimas de abuso físico. Fueron resultado de la violencia de la infancia: hematomas subdurales, lesión del cerebro, hipopituitarismo anterior con compromiso de crecimiento. Esas lesiones probablemente no están directamente relacionadas a los trastornos del eje hipotálamo-hipofisario en sí mismo, pero ellos reflejan la severidad del trauma de cráneo sufrido por esos niños.

Otras formas de trauma además del golpe directo al cráneo podría causar hematoma subdural y daño del cerebro, sacudidas o tiros súbitos de las extremidades de los infantes están bien documentados como causa de lesión intracraneana y hematoma subdural, podría ser causa también de disfunción pituitaria.

Majundar y Bhushan (12) presentaron un caso de hipopituitarismo después de 16 años de haber sufrido lesión de cráneo en un accidente de automóvil, habiendo dificultad para la eyaculación, pérdida de la libido y desaparición del vello facial, axilar y púbico; la hipofunción secundaria del tiroides, corteza adrenal y gónadas debido a fallo pituitario fue evidente; había indudablemente insuficiencia pituitaria. La historia indicaba que fue desarrollado seguido del trauma de cráneo, quedando sin diagnóstico y tratamiento por 16 años. La insuficiencia pituitaria fue probablemente resultado de el infarto pituitario al momento del accidente (fractura apreciable de la base, consolidada posteriormente?).

Landau et al. (11) menciona el caso de un hombre de 32 años de edad que desarrolló panhipopituitarismo y diabetes insípida, poco después de sufrir trauma craneo-encefálico con déficit hormonal y una respuesta apropiada a las pruebas de estimulación de la tiroide, corteza adrenal y testicular. Esos resultados fueron compatibles con una lesión del tallo pituitario, con daño del tracto neurohipofisario y menoscabo del suministro san-

guíneo a la glándula pituitaria.

En caso de hipopituitarismo post-traumático, no se podría diferenciar clínicamente si las lesiones están en el hipotálamo, - tallo pituitario o glándula pituitaria. La insuficiencia hipofisaria-portal es sugerida por la observación de niveles elevados de prolactina (PRL), así como la liberación de PRL y tirotropina (hormona estimulante del tiroides TSH) con participación de la hormona liberadora de tirotropina.

Kornblun y Fisher (9) efectuaron un estudio post mortum de 100 glándulas pituitarias de pacientes que tuvieron traumas craneo cerebrales; examinándolas, se encontraron diversos tipos de lesiones dentro de las que incluían: hemorragia capsular, hemorragia y laceración del tallo hipofisario, hemorragia y necrosis isquémica del lóbulo anterior.

La necrosis del lóbulo anterior fue demostrada en 22 casos (22%) correlacionándose con los que presentaron Shock y edema de la glándula. De los 100 casos de trauma examinados en esa serie 62 (62%) mostraron una o más lesiones en la glándula pituitaria mientras que el 38 no lo evidenciaron. La hemorragia dentro de la cápsula se encontró en 59 casos y representó la lesión más común. Esas lesiones comúnmente son observadas junto con otras lesiones traumáticas pero también se observa como hallazgo aislado. Ocasionadamente la hemorragia podría ser vista extensamente, pero en la mayoría de los casos son pequeñas y poco uniformes y solamente detectadas microscópicamente.

Hemorragia dentro de la cápsula fue también hallazgo en algunos de los casos control, los cuales no murieron por trauma craneo-encefálico; enfermedad cardiovascular hipertensiva con hemorragia sub aracnoidea por ruptura de aneurisma del polígono de Willis; enfermedad cardiovascular arterioesclerótica, meta-

morfosis grasa del hígado, estrangulación, ahogados, electrocución y muerte durante una convulsión epiléptica, y a sobredosis de narcóticos.

Hemorragia dentro del tallo hipofisario sucede con mucho menos frecuencia y fue vista únicamente en 6 casos. Estas hemorragias son pequeñas y no pueden ser vistas macroscópicamente y no se evidencian en el grupo de control. La lesión consiste en pequeñas áreas de hemorragia alrededor de las venas del tallo; mucha de la sangre es localizada cerca de la unión del tallo y lóbulo posterior.

Unicamente un caso de laceración del tallo fue encontrado. Al tiempo de la autopsia la glándula pituitaria fue localizada libre en la cavidad craneana.

Lesiones del lóbulo posterior se vieron en 42 casos. El hallazgo más frecuente consistió en pequeños focos poco uniformes de hemorragia alrededor de los vasos sanguíneos a lo largo de áreas de hemorragia y necrosis los cuales podrían ser vistos macroscópicamente. Focos de gliosis y fibrosis se observaron en los casos que sobrevivieron; ellos presentaban depósitos de grasa los cuales daban una reacción positiva al hierro; lesiones similares se vieron en el grupo control. Dos casos de diabetes insípida se presentaron con necrosis masiva del lóbulo anterior, con una extensión agregada de la necrosis al lóbulo posterior. Ambos casos también exhibían lesiones en el cerebro medio e hipotálamo.

Un interesante e inesperado descubrimiento consiste en la necrosis isquémica del lóbulo anterior. Esta lesión fue encontrada en 22 casos. Las lesiones mayores podrían detectarse macroscópicamente, el lóbulo anterior aparece blando, edematizado y hemorrágico. Las lesiones pequeñas pueden ser apreciadas

microscópicamente.

El límite de las lesiones usualmente contiene capilares dilatados y congestivos, y sinusoides alargados, con apreciable respuesta inflamatoria. Muchos no presentan reacción inflamatoria, sin embargo casos que sobreviven algunos días o semanas, la lesión de la periferia demuestra, proliferación fibroblástica y tejido de granulación, mientras el centro del área complicada consiste de una masa estructural de restos eosinófilos. No se evidenció regeneración de los elementos glandulares en estos pacientes.

Esto es contrario de lo que refiere Paxon et al. (14) en sus estudios. Tales infartos resultaron del daño isquémico localizado en el tallo de la pituitaria. A pesar de tratarse de infartos, se observó que ocurre revascularización de la glándula, y por consecuencia del lóbulo anterior; esto podría explicar por qué se observaron únicamente manifestaciones tempranas de insuficiencia del lóbulo posterior.

Necrosis del lóbulo anterior fue apreciada en algunos de los casos que sobreviven menos de 12 horas después de la lesión. De los pacientes que viven por 12 horas o más después de la lesión, el 35% demostró necrosis isquémica de la pituitaria anterior. Un paciente sobrevivió 21 horas y un segundo 16 días; en ambos casos se encontraron pequeños focos de necrosis en las porciones laterales del lóbulo anterior. Excepto por esos dos casos, todos los pacientes con necrosis del lóbulo anterior murieron dentro de los 7 días después de la ya referida necrosis (9).

La hemorragia capsular es descrita en la mitad de los casos. La cápsula consiste de tejido dural con adición de una pequeña cantidad de aracnoide situado entre el diafragma de la silla y el dorso de la glándula. Esta área está contigua al espacio sub-aracnoidal y contiene numerosos vasos sanguíneos peque-

ños. La hemorragia resulta del rompimiento de esos pequeños vasos al momento del impacto. Hemorragia podría también ocurrir de la filtración de sangre hacia abajo a las cisternas sub-aracnoideas de la base del cerebro.

Cosa similar se ve en casos de hemorragia sub-aracnoidea de origen traumático o no traumático, no estando considerado como una lesión traumática específica sino más bien como una manifestación de hemorragia sub-aracnoidea.

No se pudo encontrar correlación entre el aparecimiento de esas hemorragias, el tipo y severidad de la lesión de cráneo o la duración de sobrevida seguida de la lesión.

Todos los ejemplos de hemorragia del tallo se presentan en los más severos casos de lesión de cráneo, y ninguna de las víctimas sobrevive más que algunas horas del accidente. La hemorragia resulta de un efecto cortante sobre el tallo al momento de impacto. El desplazamiento de una gran distancia del cerebro dentro de la cavidad craneana hace que la glándula pituitaria dentro de la silla turca se mueva. Por esta razón, el tallo, que conecta el cerebro y la glándula pituitaria, es el lugar que está más vulnerable. Lógicamente del corto período de sobrevida de estos pacientes, es por lo que no permite la manifestación de trastornos clínicos de la función pituitaria (9, 21).

Un intento de hacer una correlación en la incidencia de la necrosis de la pituitaria anterior con la severidad de la lesión intracraneana, el tipo y localización de las lesiones fue realizada, no encontrándose. La presencia o ausencia de fractura de cráneo, la localización de la fractura, o la dirección del impacto, no tuvieron efecto sobre la extensión de la lesión. Necrosis isquémica se presentó consistentemente sólo en casos de Shock - acompañándose de edema cerebral y de la pituitaria.

La glándula pituitaria está dentro de un rígido compartimiento óseo de la silla turca y es cubierta por un fuerte repliegue de dura, el diafragma siller. Unicamente un pequeño círculo abierto en el diafragma siller que sirve de paso para el tallo hipofisario permitiendo alojamiento para la expansión de la glándula cuando existe edema, con el aumento de la glándula expandiéndose hacia arriba a través de este orificio abierto. Durante este proceso, las venas portales hipofisarias frágiles sobre la superficie dorsal expuesta del lóbulo anterior y la superficie anterior y la superficie anterior del tallo están forzados contra el borde libre del diafragma siller, porque este repliegue de dura es rígido como ya se dijo, las venas están comprimidas y el flujo sanguíneo del lóbulo anterior cesa. El resultado inevitable es necrosis. Además las venas portales hipofisarias presentes por abajo del diafragma siller no están comprometidas y esta porción de la glándula suplida por esas venas no está infartada. El estrato periférico de las células adyacentes a la cápsula también escapan a la lesión ya que esas células reciben sangre arterial de la cápsula.

Debe enfatizarse pues, que el suministro sanguíneo del lóbulo anterior es derivado casi exclusivamente del sistema venoso portal hipofisario. El lóbulo anterior humano no recibe virtualmente sangre arterial. Las venas portales provienen de dos grupos de capilares dentro del tallo hipofisario.

Un grupo es referido como venas portales hipofisarias largas y provienen de la eminencia media, porción superior del tallo y cursa hacia abajo a lo largo de su superficie anterior y lateral conectando con el dorso del lóbulo anterior. El segundo es conocido como las venas portales hipofisarias cortas y provienen de los capilares de la porción baja del tallo. Estos vasos se originan por debajo del nivel del diafragma siller.

Este segundo grupo suple de sangre a esa porción del lóbulo anterior que recibe sangre arterial que es la capa delgada periférica de células adyacentes a la cápsula. Esas células obtienen sangre por vía de las arterias pequeñas capsulares.

De este breve informe del suministro vascular del lóbulo anterior, se hace aparente que la parte del lóbulo que sufre necrosis es suplida por las venas portales hipofisarias largas. Igualmente estos casos con necrosis más extensa, un delgado borde de células adyacentes a la cápsula así como la zona anterior más grande del lóbulo posterior escapa a la lesión.

Mucha de la evidencia patológica obtenida indica que lesiones a alta velocidad, producen fuerzas mayores que resultan en ruptura de las principales vías hipotalámico-neurohipofisaria - produciendo aberraciones en la secreción de hormona antidiurética (14).

Contrario a lo informado por Paxon y Brown (14). Kornbun y Fisher (9), reportaron que no se pudo encontrar correlación entre el aparecimiento de esas hemorragias y el tipo de severidad - de la lesión de cráneo o la duración de la sobrevida seguida a la lesión.

Debe pasar un intervalo de 12 a 15 horas seguido de un episodio de Shock, antes que los cambios necróticos estén suficientemente avanzados para ser reconocidos histológicamente (6).

Una razón para esa diferencia entre reconocer clínicamente la disfunción de la pituitaria anterior y la extensión como se ve patológicamente es que más de dos tercios a tres cuartos (75%) del lóbulo anterior debería estar destruido antes que el trastorno pueda ser reconocido clínicamente (9, 20, 22). Lesiones que destruyen menos tejido, no producen manifestaciones clínicas.-

Una segunda y más importante razón para esa disparidad es la frecuente preocupación de la sobrevida del paciente. La combinación de la lesión de cráneo y el daño pituitario causa la muerte o la muerte resulta únicamente de la lesión cráneo-encefálica.

Es importante pensar acerca de hipopituitarismo post-traumático, ya que la deficiencia de cortisol podría contribuir a la patología y pronóstico del trauma agudo, y panhipopituitarismo; lo que puede incrementar la morbilidad del paciente tardeamente. (19, 22).

Esto indica que el diagnóstico de hipopituitarismo post-traumático debe ser considerado en paciente con trauma de cráneo y pruebas apropiadas de laboratorio, deben hacerse para confirmar el diagnóstico (19).

Winternitz y Dzur (21) sugirieron las siguientes precauciones:

- 1) Todos los pacientes con trauma severo de cráneo deberían tener determinaciones diarias por 2 ó 3 días. Pacientes con fracturas basales o diabetes insípida deben ser seguidos más cuidadosamente.
- 2) Paciente recibiendo terapia esteroidea (dexametazona) debería tener seguimiento de cortisol cuando sea descontinuada.
- 3) Pacientes que muestran pobre recuperación, Psicosis post traumática, o malestar general e insuficiencia del crecimiento deberían tener pruebas para asegurar que su eje hipotálamo-hipofisario está intacto.

La presentación sutil de esta complicación hace extremada

mente difícil el diagnóstico; sin embargo, la morbilidad y la alta mortalidad de estos pacientes, hace imperativo que el médico general y pediatra estén enterados de la manifestación de esto en los pacientes con trauma de cráneo (14).

La eventual manifestación del desarrollo de los síntomas de hipopituitarismo post traumático es insidioso; pudiendo escapar esto a la atención del clínico y del paciente o los síntomas son atribuidos a neurosis post traumática.

Por lo tanto, es importante pensar acerca de la existencia de esta entidad y hacer estudios hormonales de laboratorio periódicamente y precozmente en el período post traumático (19).

Majundar y Bhushan (12) sugiere que la investigación de hipofunción de la pituitaria anterior debe hacerse inmediatamente y luego seguida periódicamente por algunos años a fin de detectar alguna hipofunción que podría desarrollarse.

VI. MATERIAL Y METODO

- 1.- Se seleccionaron un máximo de 30 pacientes, todos adultos con diagnóstico radiológico de fractura de cualquiera de los huesos del cráneo o evidencia de lesión neurológica que ameritó tratamiento médico quirúrgico.
- 2.- Se determinaron niveles séricos de hormonas hipofisarias a intervalos irregulares de 3 a 78 días en el primer laboratorio y 7 a 88 días en el segundo laboratorio después del trauma de cráneo.
- 3.- La primera muestra se logró tomarla entre la primera y segunda semana en la mayoría de pacientes y la segunda entre tercera y cuarta semana. Variando algunas debido a no contarse con el reactivo en el momento indicado.
- 4.- Las hormonas que se determinaron fueron: Hormona Folícu-
lo Estimulante, Hormona Luteinizante, Hormona Estimulan-
te del Tiroides y Prolactina.
- 5.- Se utilizó la Técnica de Radioinmunoensayo (Ver apéndice II).
- 6.- Se descartaron del estudio los pacientes que fallecieron durante el mismo.
- 7.- Se tomó como diagnóstico de hipopituitarismo subclínico cuando dos o más hormonas se encontraron entre límites normales bajos o bajo de los valores normales, en el caso de la prolactina se consideró alterada cuando se encontraron elevaciones por arriba de los valores normales (Ver apéndice III). No se logró evaluar el progreso y la respuesta a la dieta nutricional standard, por la estancia corta de algunos pacientes en el hospital.

CUADRO # 1

Resultados obtenidos de hormonas de la pituitaria anterior de pacientes con diversos grados de trauma de cráneo y su variación entre el primero y segundo laboratorio post TCE.

Pte.	Sexo	Edad	+ FSH mUI/ml		++ LH mUI/ml		+++TSH U/ml		++++ PRL ng/ml	
			Lab 1	Lab 2	Lab 1	Lab 2	Lab 1	Lab 2	Lab 1	Lab 2
MC	M	62a	27	26	76	36	1.9	2.5	8	10
FG	M	22a	21.5	18	46	9.8	2.8	2.3	32	53
PC	M	30a	14	25	47	11	4.8	5	29	50
VM	M	34a	43	45	100	84	17	13	10	11
NL	M	25a	26	12.5	90	49	3.2	1.7	11.5	42
RG	M	45a	25	26	84	84	5	4.5	6	16
FC	M	32a	30	16	86	7.8	2.3	3.1	9.6	17
RM	M	32a	100	138	100	32	4.4	6	13.4	3.8
SA	M	35a	12.5	22	74	96	4.1	5.6	21	15
RC	M	25a	22.5	15	64	50	2.3	1.8	10.2	6.6
LH	M	30a	12.5	14	63	56	2.1	3.5	28	25
MP	M	28a	21.5	16	79	64	3.8	3.5	26	18
dLL	M	36a	2	17.5	42	38	2.5	1.2	42	20
RL	M	36a	8.2	9.4	16.9	15	2.1	1.9	24	32
AP	M	23a	32	7	70	3.8	11	2.7	7.6	12
HD	M	21a	22	8	68	7	2.3	2.4	17	42
CHR	M	30a	12	13.5	61	80	3.7	1.8	80	23
LCh	M	62a	12.5	19	51.5	59	2.2	2.1	4.1	18
RR	M	53a	20	17	100	49	2	1.3	49	3
APe	M	37a	14	6	49	38	1.2	1.6	30	23
dLR	M	56a	13	61	62	100	2.3	5.8	27	5
H	M	51a	36	36	90	100	1.9	2	27	13
MA	M	27a	62	37	100	100	2.9	2.3	5.2	6.8
C	M	32a	28	28.5	90	90	1.7	3	20.5	16
MX	M	27a	25	25	70	100	1.9	1.9	14	12.8
ES	M	23a	31	35	84	80	1.7	4.6	9.2	5
JG	M	21a	20	26	65	76	1.9	1.9	12	13.5
AG	M	46a	31	40	84	96	1.9	6.4	7.6	5.8
UR	M	42a	19.5	100	68	100	4.3	1.9	76	5
RV	M	20a	18.5	12.5	66.5	54	1.8	1.4	13.2	16.2

Fuente: Registros médicos y reportes de laboratorio del Hosp. General de Accidentes del IGSS. 1984.

+ Hormona Folículo Estimulante

++ Hormona Luteinizante.

+++ Hormona Estimulante del Tiroides

++++ Hormona Prolactina.

TCE = Trauma craneo-encefálico

CUADRO # 2
Pacientes que presentaron 2 o más hormonas alteradas después del trauma cráneo-encefálico.

Pre.	Sexo	Edad	FSH mU/ml	LH mU/ml	Lab 1	Lab 2	TSH µU/ml	Lab 1	Lab 2	PRL ng/ml	Lab 1	Lab 2
FG	M	22a	21.5	18	46	9.8	2.8	2.3	32	53		
NL	M	25a	26	12.5	90	49	3.2	1.7	11.5	42		
LH	M	30a	12.5	14	63	56	2.1	3.5	28	25		
MP	M	28a	21.5	16	79	64	3.8	3.5	26	18		
dLL	M	36a	2	17.5	42	38	2.5	1.2	42	20		
RL	M	36a	8.2	9.4	16.9	15	2.1	1.9	24	32		
AP	M	23a	32	7	70	3.8	11	2.7	7.6	12		
HD	M	21a	22	8	68	7	2.3	2.4	17	42		
ChR	M	30a	12	13.5	61	80	3.7	1.8	80	23		
LCh	M	62a	12.5	19	51.5	59	2.2	2.1	4.1	18		
RR	M	53a	20	17	100	49	2	1.3	49	3		
APe	M	37a	14	16	49	38	1.2	1.6	30	23		
dLR	M	56a	13	61	62	100	2.3	5.8	27	5		
H	M	51a	36	36	90	100	1.9	2	27	13		
C	M	32a	28	28.5	90	90	1.7	3	20.5	16		

Fuente: Registros clínicos y reportes de laboratorio del Hosp. General de Accidentes del IGSS. 1984.

CUADRO # 3

Frecuencia de diagnósticos y su relación con pacientes que presentaron 2 o más hormonas anormales en el primero y segundo laboratorio.

No. de casos	DIAGNOSTICO PRIMARIO	No. de casos con 2 o más hormonas anl Lab. # 1	No. de casos con 2 o más hormonas anl Lab. # 2
1	TCE+Fx T-O-P izq.	-	1 *
2	TCE+Fx F-P con hundimiento der.	1	1 *
1	Fx P-O der. + Fx de cráneo antigua+Etil. Agudo+trauma múltiple	1	-
2	Higromas frontales+trauma múltiple	2	2
1	Higroma temporal+Fx P-Tizq.+contusión cerebral	-	-
2	TCE+edema cerebral/severo+Fx F-P-T izq. + Etil. agudo y trauma múltiple	1	1
3	TCE+Hematoma subdural izq+trauma múltiple.	1	-
3	TCE+Fx P-T izq.	2	1
5	TCE+Fx's exp o con Hundimiento +Etil . agudo o trauma múltiple.	1	2 *
2	TCE+Fx de arco cigomático y óbita izq. +trauma múltiple.	1	2 *
1	Secuelas de TCE + Hematoma Subdural crónico der.	1	1
1	Hematoma subdural izq. + Fx P-T izq. + trauma múltiple.	-	-
1	TCE + conmoción cerebral.	-	-
1	TCE +Fx T-O izq + conmoción cerebral	-	-
1	TCE +Fx Base de Cráneo + otorragia	-	-
1	Fx F exp. con hundimiento por arma de fuego +HPAF en Abd izq.	1	1
30		12	12

Fuente: Registros clínicos y estudios radiográficos del Hosp. de Accidentes del IGSS. 1984.

F = Frontal; O = occipital; P = parietal; T = temporal; Fx = fractura
Fx's = fracturas; TCE = trauma cráneo-encefálico; exp = expuesta
HPAF = herida por arma de fuego.

* Persiste anormal el mismo del primer laboratorio.

CUADRO No. 4

Frecuencia de la causa del trauma cráneo-encefálico para el total de la muestra de pacientes y del grupo que presentó más de dos hormonas alteradas.

No. Casos	CAUSA DEL TRAUMA	No. de casos con Lab. alterados
16	Accidente de auto	7
5	Caídas violentas	3
2	Herida x arma blanca	7
4	Motocicleta	2
1	Asalto violento	1
1	Herida x arma de fuego	1
1	Juego de Balón pie	1
30		15

Fuente: Registros clínicos del Hosp. General de Accidentes del IGSS. 1984.

CUADRO # 5

Pacientes que presentaron más de dos hormonas alteradas y el grado de severidad del trauma.

Pte.	DIAGNOSTICO PRIMARIO	Grado de severidad
FG	Conmoción cerebral+Fx. F. der. exp. +Etil. Ag.	M
NL	TCE+Fx. Arco cigomático y piso de la órbita izq. + trauma múltiple	M
LH	Higromas frontales bilaterales +trauma múltiple.	S
MP	TCE+Fx. F-P con hundimiento. der.	M
dLL	TCE+2Fx's T lineales izq. + trauma múltiple	M
RL	Fx. F exp. con hundimiento por arma de fuego + HPAF en abd. izq.	S
AP	Fx.F. der.+conmoción cerebral severo + Fx. de maxilar superior+trauma múltiple.	S
HD	TCE+Fx. orbital, arco cigomático, condilo izq. +trauma múltiple	M
ChR	TCE+edema cerebral severo+Fx. F-P-T. izq.	S
LCh	TCE+Fx. F-P con hundimiento der.	M
RR	TCE+hematoma subdural izq.	S
APe	Higroma frontal +trauma múltiple.	S
dLR	Fx. P-O der. +Fx. de cráneo antigua + Etil agudo + trauma múltiple.	L
H	TCE+Fx. T izq. + otorragia.	M
C	Secuelas de TCE+Hematoma subdural crónico der.	S

Fuente: Registros clínicos y estudios radiográficos del Hosp. General de Accidentes del IGSS. 1984.

CUADRO # 6

Frecuencia y prevalencia del primero y segundo laboratorio según su nivel plasmático clasificados como normal, normal bajo y bajo o anormal, para el total de la muestra de pacientes.

Niveles	FSHmUI/ml		LHmUI/ml		TSHuU/ml		PRLng/ml	
	Lab 1	Lab 2	Lab 1	Lab 2	Lab 1	Lab 2	Lab 1	Lab 2
Normal	29	30	29	24	7	8	14	16*
Normal	-	-	-	-	3	11	8	-
Bajo	-	-	-	-	-	-	-	-
Bajo o	1	-	1	3	12	14	16*	14*
Anormal	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	30	30	30	30	30	30	30	30

CUADRO # 6.1

Frecuencia y prevalencia del primero y segundo laboratorio según su nivel plasmático clasificados como normal, normal bajo y bajo o anormal en pacientes que presentaron 2 o más hormonas alteradas.

Niveles	FSHmUI/ml		LHmUI/ml		TSHuU/ml		PRLng/ml	
	Lab 1	Lab 2	Lab 1	Lab 2	Lab 1	Lab 2	Lab 1	Lab 2
Normal	13	15	14	13	1	-	3	5
Normal	-	-	-	-	-	-	-	-
Bajo	1	-	-	1	10	6	-	-
Bajo o	1	-	1	1	4	9	12*	10*
Anormal	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	15	15	15	15	15	15	15	15

Fuente: Registros médicos y reportes de laboratorio del Hosp. General de Accidentes del IGSS. 1984.

* Se dice que está anormal no bajo, ya que en este caso al tener una alteración a nivel del tallo sufre una elevación al contrario de las otras hormonas.

VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Los 30 pacientes que tuvieron diagnóstico de trauma cráneo-encefálico, que fueron seleccionados al azar, independiente del compromiso y severidad del trauma; a los cuales se les determinaron niveles séricos de hormonas de la pituitaria anterior, excluyendo la hormona del crecimiento y adrenocorticotrópica, - por no contar con dichos reactivos.

A los 30 pacientes se les determinaron niveles séricos, en dos laboratorios que variaron en tiempo de la toma y el trauma con un rango entre 3 a 78 días al primer laboratorio y de 7 a 88 días al segundo laboratorio (Cuadro # 1 y 7).

El sexo predominante fue el masculino y las edades, comprendidas en la segunda y sexta décadas (Cuadro # 1), se atribuye a que la mayoría de conductores son del sexo masculino y a esto más que es utilizado como fuente de trabajo, reflejándose lo mismo a través de la edad, que representan un alto porcentaje de la población económicamente activa.

Del total de la muestra de pacientes estudiados se encontraron que 15 casos (50%), presentaron alteraciones hormonales - en dos o más hormonas; tomándose como alteración hormonal - cuando los niveles séricos se encontraran bajos, o dentro de los límites normales bajos y en el caso de la prolactina elevaciones por arriba de lo normal. (Cuadro # 2).

Se encontró una gran diversidad de trauma cráneo-encefálico dentro de los cuales estuvieron; fracturas de los huesos del cráneo y cara, Higromas, Hematomas subdurales agudo y crónico, Herida por arma de fuego y blanca, conmoción cerebral y además algunos se acompañaron de trauma a otros niveles como fútorax, extremidades y abdomen, en otros se encontró asociado etilismo agudo. Notándose que del total de la muestra y según

CUADRO # 7

Relación entre el diagnóstico y tiempo post TCE al primer y segundo laboratorio, de los pacientes que presentaron 2 o más hormonas alteradas.

Pie.	DIAGNOSTICO	Tiempo d Lab 1		Tiempo d Lab 2		Tiempo d Lab 1		Tiempo d Lab 2		Tiempo d Lab 1		Tiempo d Lab 2		Tiempo d Lab 1		Tiempo d Lab 2	
		mUI/ml	LH mUI/ml	TSH uU/ml	PRL ng/ml	mUI/ml	LH mUI/ml	TSH uU/ml	PRL ng/ml	mUI/ml	LH mUI/ml	TSH uU/ml	PRL ng/ml	mUI/ml	LH mUI/ml	TSH uU/ml	PRL ng/ml
PG	Conmoción cerebral+Fx der exp+Etil. Ag.	4	21.5	24	18	4	46	24	9.8	4	2.8	24	2.3	4	32	24	53
NL	TCF+Fx arco cigomático y piso de la órbita izq. + trauma múltiple.	8	26	11	12.5	8	90	11	49	8	3.2	11	1.7	8	11.5	11	42
LH	Higromas frontales Bilateral+ trauma múltiple.	12	12.5	25	14	12	63	25	56	12	2.1	25	3.5	12	28	25	25
MP	TCF+Fx F-P con hundimiento d.L. TCE+Fx's T lineales izq. + trauma múltiple	70	21.5	84	16	70	79	84	64	70	3.8	84	3.5	70	26	84	18
dlL	Fx F exp con hundimiento x arma de fuego+HPAF en Aod izq	4	2	13	17.5	4	42	13	38	4	2.5	13	1.2	4	42	13	20
AP	Fx F der+conmoción cerebral severa+Fx de maxilar superior+trauma múltiple.	3	8.2	7	9.4	3	16.9	7	15	3	2.1	7	1.9	3	24	7	32
HD	TCF+Fx orbital, arco cigomático, condilo izq+ trauma múltiple.	6	32	10	7	6	70	10	3.8	6	11	10	2.7	6	7.6	10	12
CH	TCF+Fx/cerebral severo +Fx F-P-Tizq.	5	22	15	8	5	68	15	7	5	2.3	15	2.4	5	17	15	42
LC	TCF+Fx F-P con hundimiento RR	55	12	69	13.5	55	61	69	80	55	3.7	69	1.8	55	80	69	23
RR	Higroma F+trauma subdural izq	78	12.5	88	19	78	51.5	88	59	78	2.2	88	2.1	78	4.1	88	18
RR	Higroma F+trauma múltiple	73	20	87	17	73	100	87	49	73	2	87	1.3	73	49	87	3
dlR	Fx P-O der+Fx de cráneo an-	20	14	32	6	20	49	32	38	20	1.2	32	1.6	20	30	32	23
H	TCE+Fx T izq+otorragia.	23	13	38	61	23	62	38	100	23	2.3	38	5.8	23	27	38	5
C	Secuelas de TCE+ hematomas subdurales crónico der.	4	36	7	36	4	90	7	100	4	1.9	7	2	4	27	7	13
		68	28	71	28.5	68	90	71	90	68	1.7	71	3	68	20.5	71	16

Fuente: Registros clínicos, reportes de laboratorio y estudios radiográficos del Hosp. General de Accidentes del IGSS. 1984.

TCE = trauma craneo-encefálico; Fx's = fracturas; Fx = fractura; F = frontal; T = temporal; P = parietal; O = occipital; HPAF = herida por arma de fuego; Etil. Ag. = Etilismo agudo; exp = expuesta.

el diagnóstico primario 12 casos (40%) presentaron dos o más hormonas alteradas en el primer laboratorio, al igual en el segundo laboratorio variando un tanto la población afectada, ya que casos que en el primer laboratorio se presentaron alterados, en el segundo lo presentaron normal o viceversa, mientras que en otros persistieron alterados ambos (Cuadro No. 3).

Se clasificó a los pacientes que presentaron dos o más hormonas alteradas según el grado de severidad del trauma cráneo-encefálico, observándose que tanto el trauma severo (7 casos) y el moderado (7 casos) predominaron, encontrándose un caso de trauma leve (Cuadro No. 5). Lo que se correlaciona con lo referido por otros autores que no existe correlación con la localización y severidad del trauma con el compromiso hipofisario (9).

Dentro de las causas del trauma cráneo-encefálico se observó una franca predominancia por los accidentes automovilísticos; 16 casos (53%) para la muestra total, 7 casos (46.7%) para la población afectada, en segundo lugar las caídas violentas con 5 casos (16.7%), 3 casos (20%) respectivamente, en tercer lugar tenemos los accidentes por motocicleta con 4 casos (13.3%), 2 casos (13.3%) respectivamente. Existiendo además otras causas que se ven con menor frecuencia como: herida por arma de fuego, herida por arma blanca, juego de balón pie pero que pueden producir alteraciones hormonales y comprometer el funcionamiento hipofisario (Cuadro No. 4). Si bien es importante hacer notar que los accidentes automovilísticos junto con los accidentes producidos por motocicleta, ocupan lugares predominantes en la causa del trauma cráneo-encefálico, es importante tomarlo en cuenta ya que según estadísticas en los Estados Unidos reportan que en el 72% de estos accidentes se presentan trauma cráneo-encefálico.

Tanto para el total de la muestra como para el grupo afec-

tado según el parámetro de normales la Hormona Folículo Estimulante y la Hormona Luteinizante fueron las que predominaron, tanto para el primero como para el segundo laboratorio. En el parámetro normal bajo se observó predominancia de la Hormona Estimulante del Tiroides en el total de la muestra (36.7%-11 casos- 26.7%-8 casos- para el primero y segundo laboratorio respectivamente); en el grupo afecto (66.6%-10 casos- 40%-6 casos- respectivamente para el primero y segundo laboratorio), encontrándose para la Hormona Luteinizante (10%-3 casos- en el segundo laboratorio para la muestra total y 6.6%-1 caso- para el grupo afecto en segundo laboratorio), así como 6.6%-1 caso- para la Hormona Folículo Estimulante en el primer laboratorio en el grupo afecto. En el parámetro bajo o anormal; la predominancia estuvo para la Prolactina, en la muestra total con (53.3%-16 casos- 46.7%-14 casos- para el primero y segundo laboratorio respectivamente), en la población afectada (80%-12 casos- 66.6%-10 casos- para el primero y segundo laboratorio respectivamente). Hormona Estimulante del Tiroides en la muestra total (40%-12 casos- 46.7%-14 casos- en el primero y segundo laboratorio respectivamente), en el grupo afecto (26.6%-4 casos- 60%-9 casos- para el primero y segundo laboratorio respectivamente). La Hormona Folículo Estimulante (3.3%-1 caso- para la muestra total en el primer laboratorio) en el grupo afectado (6.6%-1 caso- para el primer laboratorio). La Hormona Luteinizante, para la muestra total (3.3%-1 caso- 10%-3 casos- para el primero y segundo laboratorio respectivamente), en el grupo afectado (6.6%-1 caso- 6.6%-1 caso- en el primero y segundo laboratorio respectivamente), (Cuadro No. 6 y 6.1).

En la población que presentó 2 o más hormonas alteradas, el intervalo de ocurrencia del trauma cráneo-encefálico y la toma del primer laboratorio fue muy variada teniendo un rango entre 3 a 78 días, y para el segundo laboratorio de 7 a 88 días. Existiendo una gran diversidad entre la ocurrencia del trauma cráneo-encefálico y entre el abordaje y tratamiento para su manejo y evolución el abordaje debe ser exhaustivo y agresivo.

neo-encefálico y la alteración hormonal (Cuadro No. 7). No lo grándose precisar la correlación exacta en cuanto a diagnóstico y tiempo de aparición de los cambios hormonales.

La significancia del trabajo fue representada, por la aplicación del contraste T de Wilconxon en cual demostró un rechazo de la hipótesis nula para las hormona Folículo Estimulante, Prolactina, Hormona Estimulante del Tiroides, no así para la Hormona Luteinizante.

Teniendo que el valor crítico para un contraste bilateral de $\infty = 0.05$ es de 137.20792, por lo tanto un valor de T no superior a este es significativo a dicho nivel para aceptar la hipótesis nula (no existe ninguna diferencia o alteración en determinada hormona). Los valores obtenidos para cada hormona son los siguientes: Hormona Folículo Estimulante 178; Prolactina -192.5; Hormona Estimulante del Tiroides -222.5; y Hormona Luteinizante -125. lo que refiere que en las primeras tres hormonas se presentó una diferencia significativa sobre el valor crítico calculado. (Ver apéndice I Cuadros # 1.1; 1.2; 1.3; 1.4.).

IX. CONCLUSIONES

- 1.- El 50% de pacientes con trauma cráneo-encefálico presentaron algún grado de compromiso hipofisario, demostrado por medio de determinaciones séricas de hormonas de la pituitaria anterior.
- 2.- El sexo predominante fue el masculino y la edad incluida entre la segunda a sexta décadas.
- 3.- No existe correlación entre la localización y severidad del trauma cráneo-encefálico y el compromiso hipofisario.
- 4.- La principal causa del trauma cráneo-encefálico fue, el causado por accidentes automovilísticos con un 53.3% para el total de la muestra, 46.7% para la población que presentó alteraciones hormonales, conjuntamente con accidentes por motocicletas presentó 13.3% para el total de la muestra, 13.3% para la población afectada. Representando un 66.6% para la muestra total y 60% para la población que presentó alteración hormonal. Traduciéndose a un factor causal de tipo automotor.
- 5.- Las hormonas que predominaron alteradas para la muestra total como para la población afectada fueron: la Hormona Estimulante del Tiroides 76.7%; 73.4% en el primero y segundo laboratorio respectivamente para el total de la muestra, 93.2%; 100% para la muestra afectada para el primero y segundo laboratorio respectivamente. La Prolac-

tina presentó un 53.3%; 46.7% para la muestra total en el primero y segundo laboratorio respectivamente y 80%; 66.6 % para la población afectada en el primero y segundo laboratorio respectivamente. La Hormona Folículo Estimulante 3.3% para la muestra total, 13.3% para la población afectada. La Hormona Luteinizante 23.3% para la muestra total y 20% para la muestra afectada.

- 6.- No existe correlación entre el grado de severidad, compromiso hipofisario en relación a tiempo de aparición de los cambios hormonales.

X. RECOMENDACIONES

- 1.- En todos los pacientes que presenten trauma cráneo-encefálico, es importante realizar un estudio hormonal hipofisario completo inmediatamente, en un período temprano - después del trauma; 24 a 36 Hrs., luego a la segunda y cuarta semana (19,21).
- 2.- Los pacientes que presenten alteraciones hormonales en un período temprano, deberán ser seguidos en forma protocolizada, cada 3 meses después del último control durante 1 año, luego evaluar su evolución.
- 3.- Aquellos pacientes que presenten persistencia de sus alteraciones hormonales, se les realizarán estudios especializados (estimulación con Hormona Liberadora de Tirotropina, Hipoglicemia, Dopamina, Arginina, Clorpromazida, etc.), para evaluar el grado de compromiso hipotálamo-hipófisis - y determinar a qué nivel se encuentra la hipofunción (Hipotálamo, Tallo o Hipófisis).
- 4.- Requerirán estudios clínicos periódicos para determinar hallazgos físicos.
- 5.- Los pacientes que no obtengan mejoría en sus valores séricos, luego de estudios especializados y que se presenten manifestaciones clínicas, deberán recibir tratamiento con sustratos hormonales de soporte.

XI. RESUMEN

El presente estudio fue realizado en forma prospectiva, con 30 pacientes que presentaron trauma cráneo-encefálico, en el Hospital General de Accidentes del IGSS; en los servicios de la Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de Cuidados Intermedios y Neurocirugía durante el período de junio a septiembre de 1984.

A todos los pacientes se les realizaron determinaciones séricas de hormona Folículo Estimulante, Hormona Estimulante del Tiroides, Prolactina y Hormona Luteinizante, en un rango de 3 a 78 días para el primer laboratorio y 7 a 88 días para el segundo laboratorio después del trauma de cráneo-encefálico.

Encontrando que dentro de nuestros pacientes el 50% presentó alteraciones en 2 o más hormonas; algunos quienes en el primer laboratorio estuviera normal en el segundo se presentó alterado o viceversa.

Las hormonas que predominaron y prevalecieron alteradas fueron Hormona Estimulante del Tiroides; 76.7% y 73.4% para el primero y segundo laboratorio respectivamente de la muestra total, 93.2% y 100% en el primero y segundo laboratorio respectivamente para la población afectada, del mismo modo la Prolactina se encontró con valores de 53.3% y 46.7% para la muestra total en el primero y segundo laboratorio respectivamente, 80% y 66.6%, para la población afectada respectivamente para cada laboratorio, mientras que la Hormona Folículo Estimulante presentó un 3.3% para el total de la muestra y 13.3% para la población afectada; Hormona Luteinizante y 23.3% para la muestra total y 20% para la población afectada.

No encontrándose correlación significativa, dentro de la

localización y severidad del trauma cráneo-encefálico con estas alteraciones hormonales.

Además el sexo predominante fue el masculino y las edades comprendidas entre la segunda y sexta décadas.

No lográndose precisar ninguna correlación exacta en cuanto al diagnóstico y el tiempo de aparición de los cambios hormonales.

Al presente estudio se le aplicó el método estadístico no paramétrico; Contraste T de Wilcoxon el cual demostró que, a un contraste bilateral de $\alpha = 0.05$, se obtuvo un valor crítico de 137.20792, teniendo que un valor de T no superior a este es significativo de dicho nivel.

Por lo tanto los valores obtenidos para las diferentes hormonas fueron las siguientes: Hormona Folículo Estimulante 178, Prolactina -192, Hormona Estimulante del tiroides -222.5 y Hormona Luteinizante -125. Lo cual demuestra que para las primeras 3 hormonas hubo un rechazo de la hipótesis nula, lo que significa que existen cambios hormonales en éstas, no así, la última que se encontró dentro del valor crítico calculado; esto demuestra que es significativo a dicho nivel y se acepta la hipótesis nula, y representa que no hubo cambios considerables en esta (Ver apéndice I).

Lo anterior se traduce que las Hormonas Prolactina, Folículo Estimulante y Estimulante del Tiroides sufrieron alteraciones significativas en sus valores normales; para decir que existe un daño parcial o temporal del funcionamiento hipofisario, como se menciona arriba, se rechaza la hipótesis nula cuando hay diferencia entre el valor sérico normal y el valor sérico obtenido, comparando esto a lo que es el valor crítico calculado(137.20792),

y el valor inferior (T de Wilcoxon) obtenido de la suma de los rangos (prolactina -192.5; Estimulante del Tiroides -222.5; Folículo Estimulante 178; y Luteinizante -125). Ver apéndice I. Entre tanto la Hormona Luteinizante no sufrió alteraciones significativas.

y el valor inferior (T de Wilcoxon) obtenido de la suma de los rangos (prolactina -192.5; Estimulante del Tiroides -222.5; Folículo Estimulante 178; y Luteinizante -125). Ver apéndice I. Entre tanto la Hormona Luteinizante no sufrió alteraciones significativas.

En lo que respecta a los niveles de las hormonas, se observó un aumento al drenaje en el caso de la Prolactina, y una disminución en el caso de la LH.

Algunas diferencias fueron observadas en el caso de la Prolactina (-27.5%), la LH (-20%) y el FSH (+20%) en el drenaje.

En lo que respecta a las hormonas esteroidales, se observaron cambios más fuertes en el caso de la Prostaglandina (-25%), Prolactina (-23%), Hormona Estimulante del Tiroides (-20%) y la LH (-18%). Los cambios meno s fuertes fueron observados en el caso de la progesterona (-10%) y la estradiol (-7%). Se observó una disminución en el caso de la LH y una elevación en el caso de la Prolactina. Sin embargo, es importante mencionar que en este grupo de sujetos, en el drenaje se observó una disminución que no es significativa en el caso de la LH, y una elevación que no es significativa en el caso de la Prolactina. Ver apéndice II.

En cambio en los sujetos donantes de sangre se observó una disminución en el caso de la LH (-10%) y la Prolactina (-10%) y una elevación en el caso de la FSH (+10%). Sin embargo, las diferencias no fueron significativas en el caso de la LH y la FSH. En el caso de la LH, se observó una disminución parcial o temporal del nivel, seguida de una elevación parcial o temporal arriba, en comparación con el valor normal. La diferencia entre el valor teórico normal y el valor teórico se obtuvo en la comparación visto a lo que el efecto drenaje el efecto de la estimulación.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Alosi, R.M. et al. *Principles of immunodiagnosis*. Saint Louis, Mosby, 1979. 172 p. (pp. 140-149)
- 2.- Bishop, W. et al. Acute and chronic effects of hypothalamus lesion on the release of TSH, LH and prolactin in intact and castrated rats. *Endocrinology* 1972 Sep; 91(3): 643-656
- 3.- Brown, D.R. et al. Post-traumatic anterior hypopituitarism revisited: the role of TRH provocative release of prolactin in the confirmation of anterior pituitary damage. *Pediatrics* 1977 Jun; 59(6): 948-950
- 4.- Coscia, A.M. et al. The effect of synthetic luteinizing hormone-releasing factor on plasma LH levels in pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 Jan; 38 (1): 83-88
- 5.- Girard, J. et al. Post-traumatic hypothalamus-pituitary insufficiency diagnostic and therapeutic in a prepuberal child. *J Pediatr* 1977 Feb; 90(2): 241-242
- 6.- Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. *Exámenes que se practican en el laboratorio del Hospital General del IGSS*. Guatemala, 1984; 17p. (p. 13)
- 7.- Isselbacher, K.J. et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 9th. ed. New York, McGraw-Hill 1980, 2070p. (pp. 1657-1680)

- 8.- Keeler, R. Natriuresis after preoptic lesions in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1972 Jun; 50:561-567
- 9.- Kornblun, R.N. et al. Pituitary lesions in cranocerebral injuries. *Arch Path* 1969 Sep; 88(3):242-248
- 10.- Kreisberg, R.A. et al. Nutrition and endocrine disease. *Med Clin North Am* 1970 Nov; 54(6):1473-1493
- 11.- Landau, H. et al. Pituitary insufficiency following head injury. *Isr J Med Sci* 1978 Jul; 14(7):785-789
- 12.- Majundar, S.V. et al. Hypopituitarism diagnosed long after head injury. *Practitioner* 1975 Sep; 215(1287): 345-347
- 13.- Miller, W.L. et al. Child abuse as a cause of post-traumatic hypopituitarism. *N Engl J Med* 1980 Mar 27; 302(13):724-728
- 14.- Paxson, C.L. et al. Post-traumatic anterior hypopituitarism. *Pediatrics* 1976 Jun; 57(6):893-896
- 15.- Pittman, J.A. et al. Hypothalamic hypothyroidism. *N Engl J Med* 1971 Oct 7; 285(15):844-845
- 16.- Radó, J.P. Combination of carbamazepine and chlorpropamide in the treatment of "hyporesponder" pituitary diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 Jan; 38(1):1-7
- 17.- Spitz, I.M. et al. Diminished prolactin reserve: a case report. *J Clin Endocrinol Metab* 1977 Jul; 45(3): 412-8
- 18.- Symposium the brain and the endocrine system, 1o., California, 1976. The brain and the endocrine system. 18 and 19 of june 1976. *Med Clin North Am* 1978 March; 62(2):227-426
- 19.- Valenta, L.J. et al. Post-traumatic hypopituitarism due to a hypothalamic lesions. *Am J Med* 1980 Apr; 68 (4):614-617
- 20.- Weiss, S.R. et al. Hypopituitarism following head trauma. *Am J Obstet Gynecol* 1977 Mar 15; 127(6):678-679
- 21.- Wintenitz, W.W. et al. Pituitary failure secondary to head trauma. *J Neurosurg* 1976 Apr; 44(4):504-505
- 22.- Williams, R.H. *Tratado de endocrinología* 4a ed. Barcelona Salvat, 1981. 640p (pp. 40-99)
- 23.- Woolf, P.D. et al. Secondary hypopituitarism: evidence for continuing regulation of hormone release. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 Jan; 38(1):71-76
- 24.- Woolf, P.D. et al. Hypopituitarism secondary to hypothalamic insufficiency. *Ann Intern Med* 1973 Jan; 78(1):88-90
- 25.- Wyngaarden, B.J. and LL.H. Smith. *Cecil textbook of medicine*!.. 16th. ed. Philadelphia, Saunders, 1982. - 2320p. (pp.1164-1191)
- do do*
- Eduardo*

A P E N D I C E I (*)

- (*) Método estadístico aplicado.
Donde "X" es el primer laboratorio, y "Y" el segundo laboratorio con sus respectivas diferencias, y rangos de las diferencias en sus valores absolutos, divididos en positivos y negativos.

(*) APENDICE I

Método Estadístico:

Contraste T de Wilcoxon:

Al presente trabajo por pasar de 20 casos se le aplicaron las siguientes fórmulas:

Donde

$$M = 1.96 \sqrt{N} \text{ para } \alpha = 0.05 \text{ y } M = 2.58 \sqrt{N} \text{ para } \alpha = 0.01$$

$$M = \frac{m(m+1)}{4}$$

$$N = \frac{(2m+1)(m+1)m}{24}$$

Tomando $\alpha = 0.05$

$$M = \frac{30(30+1)}{4} = 232.5$$

$$N = \frac{(2(30)+1)(30+1)(30)}{24} = 2363.75$$

$$T_c = 232.5 - 1.96 \sqrt{2363.75}$$

$$T_c = \underline{137.20792}$$

CUADRO #1.1

Aplicación del contraste T de Wilcoxon para la Prolactina del total de la muestra de pacientes con TCE.

X	Y	Diferencia	Rango de las Dif. en valor absoluto	R (+)	R (-)
8	10	-2	6	6	22.5
32	53	-21	22.5	22.5	22.5
29	50	-21	1	1	27
10	11	-1	27	19	19
11.5	42	-30.5	19	15	18
6	16	-10	15	12	12
9.6	17	7.4	18	8	8
13.4	3.8	9.6	12	7	7
21	15	6	8	16.5	16.5
10.2	6.6	3.6	7	24.5	24.5
28	25	3	16.5	16.5	16.5
26	18	8	24.5	11	11
42	20	22	16.5	26	26
24	32	-8	11	29	20
7.6	12	-4.4	29	28	14
17	42	-25	20	21	4
80	23	57	28	28	9.5
4.1	18	-13.9	24.5	24.5	9.5
49	3	46	21	21	2
23	30	-7	9.5	9.5	3
27	5	22	5	5	30
27	13	14	30	13	13
5.2	6.8	-1.6	137.20792	R(+272.5) R(-192.5)	
20.2	16	4.2			
14	12.8	1.2			
9.2	5	4.2			
12	13.5	-1.5			
7.6	5.8	1.8			
76	5	71			
13	6.2	6.8			

Tomamos el rango menor; el cual es 192.5 de los datos anteriores tenemos que nuestro valor crítico para un contraste bilateral del $\alpha = 0.05$ es de 137.20792 por lo tanto un valor de T no superior a éste es significativo a dicho nivel.

Como el valor obtenido en la muestra es de 192.5 (mayor que nuestro Tc) se rechaza la hipótesis al nivel de 5 por 100, deduciendo que hubo alteración significativa en la Prolactina.

Fuente: Cuadro No. 1

CUADRO No. 1.2

Aplicación del contraste T de Wilcoxon para Hormona Folículo Estimulante del total de la muestra de pacientes con TCE.

HORMONA ESTIMULANTE DEL FOLICULO mUI/ml					
X	Y	Diferencia	Rango de las Dif. en valor Absoluto	R (+)	R (-)
27	26	1	2.5	2.5	
21.5	18	3.5	9	9	
14	25	-11	19		19
43	45	-2	7		7
26	12.5	-13.5	20		20
25	26	-1	2.5		2.5
30	16	14	21.5	21.5	
100	38	62	27	27	
12.5	22	-9.5	18		18
22.5	15	7.5	15	15	
12.5	14	-1.5	5.5		5.5
21.5	16	5.5	11	11	
2	17.5	-15.5	23		23
8.2	9.4	-1.2	4		4
32	7	25	24.5	24.5	
22	8	14	21.5	21.5	
12	13.5	1.5	5.5		5.5
12.5	19	-6.5	13.5		13.5
20	17	3	8	8	
6	14	-8	16		16
13	61	-48	26		26
36	36	0.0	-		-
62	37	25	24.5	24.5	
28	28.5	-0.5	1		1
25	25	0.0	-		-
31	35	-4	10		10
20	26	-6	12		12
31	40	-9	17		17
19.5	100	-80.5	28		28
18.5	12	6.5	13.5	13.5	

R(+)178 R(-)228

Trabajando con un contraste bilateral de $\alpha = 0.05$ tenemos que el valor crítico es de 137.20792 el valor de "T" no superior a éste es significativo a dicho nivel.

Como el valor obtenido en la prueba es de 178 (mayor que Tc) se rechaza la hipótesis al nivel de 5 por 100, deduciendo que en la Hormona Folículo Estimulante hubo alteración significativa.

Fuente: Cuadro No. 1

CUADRO # 1.3

Aplicación del contraste T de Wilcoxon para la Hormona Luteinizante en el total de la muestra de pacientes con TCE.

HORMONA LUTEINIZANTE mUI/ml					
X	Y	Diferencia	Rango de las Dif. en valor absoluto	R (+)	R (-)
76	36	40	22	22	
46	9.8	36.2	20	20	
47	11	36	19	19	
100	84	16	13	13	
90	49	41	23	23	
84	84	0.0	-	-	
86	7.8	78.2	28	28	
100	32	68	27	27	
74	96	-22	16	16	
64	50	14	11	11	
63	56	7	3	3	
79	64	15	12	12	
42	38	4	1.5	1.5	
6.2	15	-8.8	5	5	
70	3.8	66.2	26	26	
68	7	61	25	25	
61	80	-19	14	14	
51.5	59	-7.5	4	4	
100	49	51	24	24	
38	49	-11	7.5	7.5	
62	100	-38	21	21	
90	100	-10	6	6	
100	100	0.0	-	-	
90	70	20	15	15	
70	100	-30	17	17	
84	80	4	1.5	1.5	
65	76	-11	7.5	7.5	
84	96	-12	9	9	
68	100	-32	18	18	
66.5	54	12.5	10	10	

R(+)281 R(-)125

Tomamos el rango menor; el cual es de 125 de los datos anteriores tenemos que nuestro valor crítico para un contraste bilateral de $\alpha = 0.05$ es de 137.20792 por lo tanto un valor de T no superior a éste es significativo a dicho nivel.

Como el valor obtenido en la muestra es de 125 (menor que nuestra Tc) se acepta la hipótesis nula al nivel 5 por 100. Deduciendo que en la hormona Luteinizante no se encontraron alteraciones significativas.

Fuente: Cuadro No. 1

CUADRO # 1.4

Aplicación del contraste T de Wilcoxon para la Hormona Estimulante del Tiroides en el total de la muestra de pacientes con TCE.

HORMONA ESTIMULANTE DEL TIROIDES uU/ml					
X	Y	Diferencia	Rango de las Dif. en valor absoluto	R (+)	R (-)
1.9	2.5	-0.6	13.5		13.5
2.8	2.3	0.5	11	11	
4.3	5	-0.2	4		4
17	13	4	26	26	
3.2	1.7	1.5	19.5	19.5	
5	4.5	0.5	11	11	
2.3	3.1	-0.8	16		16
4.4	6	-1.6	21		21
4.1	5.6	-1.5	19.5		19.5
2.3	1.8	0.5	11	11	
2.1	3.5	-1.4	18		18
3.8	3.5	0.3	6		6
2.5	1.2	1.3	17	17	
2.1	1.9	0.2	4		4
11	2.7	8.3	28	28	
2.8	2.4	0.4	8		8
3.7	1.8	1.9	22	22	
2.2	2.1	0.1	1.5		1.5
2	1.3	0.7	15	15	
1.6	1.2	0.4	8		8
2.3	5.8	-3.5	25		25
1.9	2	-0.1	1.5		1.5
2.9	2.3	0.6	13.5	13.5	
1.7	1.9	-0.2	4		4
1.9	1.9	0.0	-		-
1.7	4.6	-2.9	24		24
1.9	1.9	0.0	-		-
1.9	6.4	-4.5	27		27
4.3	1.9	2.4	23	23	
1.8	1.4	0.4	8		8

R(+)242.5 R(-)222.5

Tomamos el rango menor; el cual es 222.5 de los datos anteriores tenemos que nuestro valor crítico para un contraste bilateral del $\alpha=0.05$ es de 137.20792 por lo tanto un valor de T no superior a éste es significativo de dicho nivel.

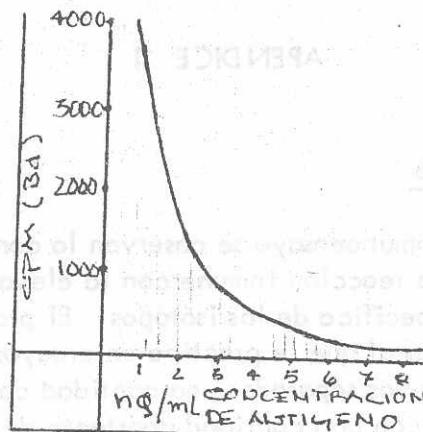
Como el valor obtenido en la muestra es de 222.5 (mayor que nuestra Tc) se rechaza la hipótesis al nivel de 5 por 100. Deduciendo que hubo alteración significativa en la Hormona Estimulante del Tiroides.

A P E N D I C E II (*)

(*) Técnica de laboratorio utilizada.

Radioinmunoensayo

En el radioinmunoensayo se observan la combinación de la especificidad de la reacción inmune con la elevada sensibilidad de la actividad específica de los isótopos. El proceso básico usado en RIA es similar al que se practica en ensayos de fijación competitiva. En tuvos separados una cantidad constante de anti-suero es mezclado con una cantidad constante de antígeno marcado. Cada uno de esos tubos se mezcla con la muestra del paciente. Durante la incubación del antígeno homólogo no marcado tiende a desplazar al antígeno marcado de los sitios ligados. Una vez que un equilibrio es alcanzado, la próxima etapa crítica es determinar la radioactividad; es igualmente cuantificada en ambas fracciones, siendo necesario separar rápida y completamente el antígeno libre del antígeno ligado. Una vez separados es necesario determinar el ritmo de decaimiento de la radioactividad de las fracciones libres y ligadas (algunas veces ambas son determinadas). El método para determinar la radioactividad depende del instrumento disponible, el número de ensayos, y el isótopo usado. Una curva de calibración o curva de dosis-respuesta es producida por un cuadro de parámetros de radioactividad versus la concentración de antígeno. Esta curva puede utilizar el ritmo de decaimiento (cuentas por minuto) de la fracción ligada, el porcentaje ligado, el radio ligado sobre el libre, o la fracción libre. La curva de dosis-respuesta. fig. 1.1



Purificación del antígeno: La especificidad del antisuero usado en los ensayos obviamente es importante. Uno puede mejorar la calidad de un antisuero a través de varios procesos tales como absorción. Sin embargo la mejor vía de asegurar la calidad de un antisuero es a través de antígeno purificado cuando el antisuero sea obtenido. Previo la inmunización del animal el antígeno es purificado usando varias técnicas de separación por ejemplo, Gel e intercambio iónico cromatográfico. Despues de terminada la purificación, parte del antígeno es usado para obtener una respuesta del anticuerpo y parte es marcado y usado en ensayos de antígenos homólogos.

Marcación del antígeno: La principal preocupación en la marcación del antígeno es la elección del isótopo. Antes del procedimiento hay que considerar la actividad específica del radionucleótido. La actividad específica expresa la cantidad de actividad por minuto de la muestra del isótopo.

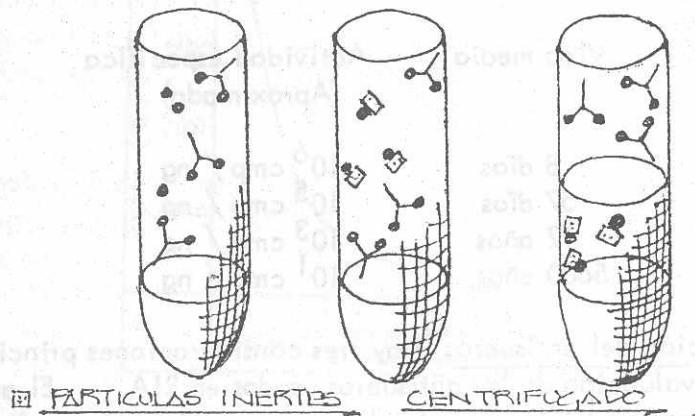
Algunas unidades pueden ser usadas para expresar la actividad específica tales como el decaimiento por minuto, por mola. La sensibilidad del ensayo depende altamente de la actividad específica.

Características comparativas de isótopos usados en RIA

Isótopo	Vida media	Actividad específica (Aproximada)	Emisión
I^{131}	8 días	10^6 cpm / ng	gamma
I^{125}	57 días	10^5 cpm / ng	gamma
H^3	12 años	10^3 cpm / ng	Beta
C^{14}	5600 años	10^1 cpm / ng	Beta

Evaluación del antisuero: Hay tres consideraciones principales en la evaluación de los antisueros usados en RIA. El antisuero debe tener un título elevado, buena especificidad, y afinidad razonable.

Técnicas de separación: Como se mencionó anteriormente, la rápida separación del antígeno libre y ligado es un punto crítico en todos los procesos de RIA. Ya que el anticuerpo del antígeno ligado y libre son física y químicamente diferentes, esta separación es posible llevarla a cabo por una variedad de técnicas. El anticuerpo-antígeno ligado es separado rápidamente del antígeno libre por muchos métodos cromatográficos, incluyendo, electroforesis, intercambio iónico o técnicas de selección molecular. Sin embargo en esas técnicas de medida, el pH y las fuerzas iónicas son críticas y mayores fuentes de error. La absorción de antígenos libres por partículas inertes seguidas de centrifugación es el método más usado. Partículas tales como el dextrán, talcos o carbon son frecuentemente utilizadas en técnicas de absorción.



Curvas Standard: Después que la separación es completa; la próxima etapa en todo proceso de RIA es producir una curva de dosis-respuesta más comúnmente conocida como curva Standar. La técnica de medición depende principalmente del tipo de isótopo usado como marcador. Los isótopos radioactivos que emiten rayos gamma (I^{125}) son contados en un cristal brillante. El tubo de RIA que contiene isótopo ligado o libre, es introducido en un cristal de yoduro sódico bañado con talio. La única característica de este cristal de yoduro es que cuando interactúa con los rayos gamma libera un rayo de onda corta. El cristal es envuelto en una hojuela de metal para protegerlo de luz extraña. Los rayos de luz son detectados por un tubo fotomultiplicador detectora, convierte y amplifica los impulsos de luz dentro de impulsos cuantificados de electricidad, que luego son medidos.

Muchos isótopos de emisión Beta son evaluados de diferente manera. La partícula Beta es enorme en tamaño comparativo con el rayo Gamma. El efecto de las partículas Beta tiene pobre poder de penetración y no penetran el tubo de vidrio utilizado en el ensayo.

Sobreviniendo este problema al seleccionar la fracción del ensayo ligado o libre, mezclándolo con fluor líquido en un proceso conocido como cintillación líquida. Las emisiones Beta interactúan con el fluor produciendo rayos de luz.

Los rayos de luz son seleccionados por los tubos fotomultiplicadores y medio. En el líquido centallante cualquiera de las dos emisiones Beta o Gamma del isótopo pueden ser evaluadas. Incluido en cada ensayo la trayectoria es un Standar cero y cinco concentraciones standard diferentes en duplicado junto con controles pareados y muestras duplicadas para cada paciente. Las lecturas para el tubo cero son usados cuando se está calculando el porcentaje del antígeno, el cual es ligado al anticuerpo como se muestra en la ecuación.

$$\% \text{ ligado} = \frac{\text{actividad de la muestra} - \text{actividad de fondo}}{\text{actividad en tubo cero} - \text{actividad de fondo}}$$

La curva dosis-respuesta es luego preparada por el cuadro de porcentaje ligado (B/F) o libre para cada standard versus la concentración del standard. La curva de dosis respuesta muestra en la figura 1.2 cómo preparar el cuadro de porcentaje ligado para cada standard versus su concentración.

Calidad de Control: Un alto grado de precisión y exactitud puede ser logrado con RIA. Varios estudios demostraron que ni la precisión ni la exactitud es afectada con alguna importancia por usar marcadores con emisión Beta en vez de marcadores con emisión Gamma. Existen algunos peligros importantes con el RIA. Uno de los mayores problemas es en relación con el mismo concepto. Todos los inmunoensayos miden inmunoreactividad o antigenicidad y no actividad biológica.

La degradación de productos hormonales o moléculas anormales no activas pueden medirse por el proceso de RIA. Además

esto no es un problema que pueda ser controlado en los laboratorios de rutina de RIA, toda la gente preocupada con el RIA está mucho más consciente del problema.

Hay 3 características externas que requieren monitorizaje cuando se realiza RIA:

- 1.- El dato de la curva standard.
- 2.- El dato del control del suero.
- 3.- Calidad del reactivo e instrumentación.

La colección de los datos sobre la curva standard puede ser un proceso fructífero. Para comparación de las curvas en un Kit de RIA es preferible detectar pérdida de sensibilidad.

este no es un problema de control de la gente, sino de los fabricantes de los Kit de rutina de RIA. Una importante diferencia entre el RIA y el EIA es mucho más constante en el primero.

May 3, 1970, I am going to do a control sample
cuando se realizó el análisis.

- 1.- TSH
- 2.- FSH
- 3.- LH

La muestra de control se realizó en un procedimiento similar al que se realizó en el Kit de FSH, que es el que se utilizó para la muestra de sangre.

A P E N D I C E III (*)

(*) Valores normales de las hormonas utilizadas.

A P E N D I C E III

<u>DETERMINACION</u>	<u>MATERIAL ANALIZADO</u>	<u>VALORES NORMALES</u>
TSH	suero	2.1-9.5 uU/ml
LH	suero	HOMBRES 9-22 mUI/ml
FSH	suero	HOMBRES 3-16 mUI/ml
PROLACTINA	suero	15 ng/ml

IGSS	SOLICITUD/INFORME DE LABORATORIO CLINICO		DGS MH-37																																																											
PACIENTE:			FECHA DE SOLICITUD:																																																											
AFILIADO No.:			No DE LABORATORIO:																																																											
UNIDAD	PUTINA <input type="checkbox"/> PRE-OP <input type="checkbox"/> EMERGENCIA <input type="checkbox"/> STAT <input type="checkbox"/>		TECNICO:																																																											
SERV/CLINICA:	CAMA:	EXAMENES SOLICITADOS:																																																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">INMUNOLOGIA</th> <th rowspan="2" style="text-align: right; vertical-align: bottom;">FECHA DE PROCESO:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/> HLA - B27:</td> <td><input type="checkbox"/> MONONUCLEOSIS:</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA A:</td> <td><input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA D:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA E:</td> <td><input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA G:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA M:</td> <td><input type="checkbox"/> INFECCIONES:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> PRUEBA DE EMPARAZO:</td> <td><input type="checkbox"/> TOXOPLASMA GONDII:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> CANDIDIASIS:</td> <td><input type="checkbox"/> CHAGAS:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> AMEGIASIS:</td> <td><input type="checkbox"/> CITOMEGALOVIRUS:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> RUBCOLA:</td> <td><input type="checkbox"/> ANTIHERPES AUSTRALIANO:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> HERPES VIRUS:</td> <td><input type="checkbox"/> TRIYODOTIRONINA:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> CITOMEGALOVIRUS:</td> <td><input type="checkbox"/> TETRAYODOCTIRONA:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> T 4 N:</td> <td><input type="checkbox"/> T 3 N:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> H. ESTIMULANTE DE TIROIDES:</td> <td><input type="checkbox"/> ACIDO FOLICO:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> VITAMINA B₁₂:</td> <td><input type="checkbox"/> VITAMINA B₆:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> GASTRINA:</td> <td><input type="checkbox"/> PROLACTINA:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> INIBUMA:</td> <td><input type="checkbox"/> CORTICOL:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> DROXIMA:</td> <td><input type="checkbox"/> DROGAS:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> M. LACTOSERO PLACENTARIA:</td> <td><input type="checkbox"/> ALFA FETO PROTEINA:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> ANTIGENO CARCINOEMBRIONICO:</td> <td><input type="checkbox"/> ESTRIOL:</td> <td style="text-align: right; vertical-align: bottom;">N/A/DL</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> OBSERVACIONES:</td> <td colspan="2"></td> </tr> </tbody> </table>				INMUNOLOGIA		FECHA DE PROCESO:	<input type="checkbox"/> HLA - B27:	<input type="checkbox"/> MONONUCLEOSIS:	<input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA A:	<input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA D:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA E:	<input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA G:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA M:	<input type="checkbox"/> INFECCIONES:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> PRUEBA DE EMPARAZO:	<input type="checkbox"/> TOXOPLASMA GONDII:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> CANDIDIASIS:	<input type="checkbox"/> CHAGAS:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> AMEGIASIS:	<input type="checkbox"/> CITOMEGALOVIRUS:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> RUBCOLA:	<input type="checkbox"/> ANTIHERPES AUSTRALIANO:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> HERPES VIRUS:	<input type="checkbox"/> TRIYODOTIRONINA:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> CITOMEGALOVIRUS:	<input type="checkbox"/> TETRAYODOCTIRONA:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> T 4 N:	<input type="checkbox"/> T 3 N:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> H. ESTIMULANTE DE TIROIDES:	<input type="checkbox"/> ACIDO FOLICO:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> VITAMINA B ₁₂ :	<input type="checkbox"/> VITAMINA B ₆ :	N/A/DL	<input type="checkbox"/> GASTRINA:	<input type="checkbox"/> PROLACTINA:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> INIBUMA:	<input type="checkbox"/> CORTICOL:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> DROXIMA:	<input type="checkbox"/> DROGAS:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> M. LACTOSERO PLACENTARIA:	<input type="checkbox"/> ALFA FETO PROTEINA:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> ANTIGENO CARCINOEMBRIONICO:	<input type="checkbox"/> ESTRIOL:	N/A/DL	<input type="checkbox"/> OBSERVACIONES:		
INMUNOLOGIA		FECHA DE PROCESO:																																																												
<input type="checkbox"/> HLA - B27:	<input type="checkbox"/> MONONUCLEOSIS:																																																													
<input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA A:	<input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA D:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA E:	<input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA G:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> INMUNOGLOBULINA M:	<input type="checkbox"/> INFECCIONES:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> PRUEBA DE EMPARAZO:	<input type="checkbox"/> TOXOPLASMA GONDII:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> CANDIDIASIS:	<input type="checkbox"/> CHAGAS:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> AMEGIASIS:	<input type="checkbox"/> CITOMEGALOVIRUS:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> RUBCOLA:	<input type="checkbox"/> ANTIHERPES AUSTRALIANO:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> HERPES VIRUS:	<input type="checkbox"/> TRIYODOTIRONINA:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> CITOMEGALOVIRUS:	<input type="checkbox"/> TETRAYODOCTIRONA:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> T 4 N:	<input type="checkbox"/> T 3 N:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> H. ESTIMULANTE DE TIROIDES:	<input type="checkbox"/> ACIDO FOLICO:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> VITAMINA B ₁₂ :	<input type="checkbox"/> VITAMINA B ₆ :	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> GASTRINA:	<input type="checkbox"/> PROLACTINA:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> INIBUMA:	<input type="checkbox"/> CORTICOL:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> DROXIMA:	<input type="checkbox"/> DROGAS:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> M. LACTOSERO PLACENTARIA:	<input type="checkbox"/> ALFA FETO PROTEINA:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> ANTIGENO CARCINOEMBRIONICO:	<input type="checkbox"/> ESTRIOL:	N/A/DL																																																												
<input type="checkbox"/> OBSERVACIONES:																																																														

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:

Dr. Oswaldo Daetz Caal
ASESOR.



Dr. A. Hugo Salguero

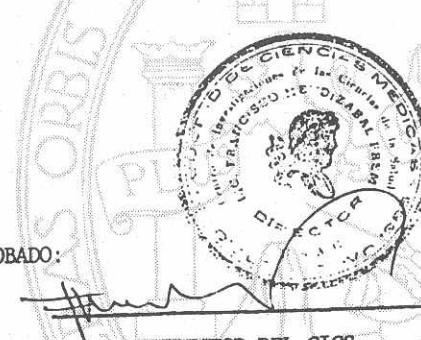
SATISFECHO:

Dr. Rafael Roca B.
REVISOR.

Dr. RAFAEL ROCA B.
CO-EX-1595

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS



IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cambara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 5 de Marzo de 1985.-

Los conceptos expresados en este trabajo
son responsabilidad únicamente del Autor.
(Reglamento de Tesis, Artículo 44).