

**NEUROENDOCRINE DYSFUNCTION
AND BRAIN DAMAGE. A CONSENSUS
STATEMENT**

This consensus statement aims to enhance awareness of the incidence and risks of hypopituitarism in patients with traumatic brain injury (TBI) and/or brain hemorrhages among physicians treating patients with brain damage. The importance of this problem is related not only to the frequency of TBI but also to its prevalence in younger populations. The consequences of TBI are characterized by a series of symptoms that depend on the type of sequels related to neuroendocrine dysfunction. The signs and symptoms of hypopituitarism are often confused with those of other sequels of TBI. Consequently, patients with posttraumatic hypopituitarism may receive suboptimal rehabilitation unless the underlying hormone deficiency is identified and treated. This consensus is based on the recommendation supported by expert opinion that patients with a TBI and/or brain hemorrhage should undergo endocrine evaluation in order to assess pituitary function and, if deficiency is detected, should receive hormone replacement therapy.

Key words: Traumatic brain injury. Hypopituitarism. Growth hormone deficiency.

Disfunción neuroendocrina y agresión cerebral. Reunión de consenso

ALFONSO LEAL-CERRO^a, MARÍA DOLORES RINCÓN^b, MANEL PUIG DOMINGO^c Y GRUPO DE TRABAJO DE DISFUNCIÓN NEUROENDOCRINA Y AGRESIÓN CEREBRAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN (SEEN)

^a*Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.*

^b*Departamento de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.*

^c*Servicio de Endocrinología. Hospital Clínic. Barcelona. España.*

El principal objetivo de este consenso es aumentar entre los médicos que tratan a pacientes con lesiones cerebrales la percepción sobre la incidencia y los riesgos de hipopituitarismo en pacientes con traumatismo craneoencefálico (TCE) y/o hemorragia cerebral. La importancia de este problema no sólo está relacionado con el TCE —que es frecuente—, sino porque es muy prevalente en la población joven. Las consecuencias del TCE se caracterizan por una serie de síntomas que dependen del tipo de secuelas en relación con la disfunción neuroendocrina. Los signos y síntomas del hipopituitarismo a menudo se confunden con las secuelas del TCE. La deficiencia de hormonas hipofisarias conlleva una capacidad de rehabilitación subóptima como consecuencia de no haberse reconocido y tratado las deficiencias hormonales subyacentes. Este consenso se basa en opiniones de expertos sobre pacientes que han sufrido TCE o hemorragia cerebral que deberían ser evaluados con la finalidad de explorar la función hipofisaria y, si fuese necesario, administrar el tratamiento sustitutivo.

Palabras clave: Traumatismo craneoencefálico. Hipopituitarismo. Deficiencia de hormona de crecimiento.

INTRODUCCIÓN

La evidencia de que el hipopituitarismo es una complicación del traumatismo craneoencefálico (TCE) es conocida desde hace mucho tiempo. Esta evidencia se sustenta, por un lado, en la bibliografía que, aunque escasa hasta el inicio del siglo XXI, demuestra la relación de hipopituitarismo con lesiones traumáticas del cerebro. La primera descripción conocida de hipopituitarismo post-traumático la hizo Simmonds¹ en 1914. Cuatro años más tarde, Cyran fue el primero que informó sobre el hipopituitarismo asociado al TCE². En 1942, Escamilla et al³ publicaron un estudio y una revisión bibliográfica completa sobre el hipopituitarismo. Encontraron que sólo 4 casos de un total de 595 (0,7%) estaban relacionados con un TCE. En 1986, Edwards et al⁴ hicieron una

Correspondencia: Dr. A. Leal Cerro.
IBiS. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: aleal@ibis-sevilla.es

Manuscrito recibido el 2-4-2009 y aceptado para su publicación el 11-5-2009.

revisión bibliográfica e informaron sobre 53 pacientes con hipopituitarismo postraumático. Es en el año 2000 cuando Benvenga et al⁵, a raíz de una revisión de la literatura, pusieron de manifiesto 367 casos de hipopituitarismo postraumático y a partir de entonces se considera al TCE como una de las causas de hipopituitarismo de mayor relevancia en la sociedad actual.

La otra evidencia se fundamenta en estudios realizados en la década de los sesenta y comprobados posteriormente sobre autopsias de pacientes que habían sobrevivido al menos 12 h tras el TCE; demostraron que se producen daños en la hipófisis, tales como hemorragia capsular, necrosis del lóbulo anterior y hemorragia posterior en aproximadamente un tercio de los pacientes⁶⁻¹¹.

Pero es en los últimos 5 años cuando se ha confirmado que el hipopituitarismo es una complicación muy frecuente del TCE. Cada vez hay más publicaciones que establecen que la incidencia y prevalencia de hipopituitarismo tras un TCE o una hemorragia cerebral son elevadas. Del análisis de una muestra que reúne un total de 1.137 pacientes estudiados en fase tardía tras un TCE o hemorragia subaracnoidea (HSA), el 27,5 y el 47%, respectivamente, presentan algún déficit de la función hipofisaria¹².

Si nos atenemos a los datos de incidencia mundial del TCE, la prevalencia de hipopituitarismo relacionado con este trastorno cobra una extraordinaria importancia. El promedio de ingresos según los datos referidos en la bibliografía sería de 180-250 casos por 100.000 habitantes, lo que vendría a representar 111 pacientes con algún déficit de la función hipofisaria¹³. El TCE, además, es un problema de importancia capital por las serias repercusiones en la salud pública y en el propio entorno familiar de estos pacientes. En Estados Unidos cada año 1,5 millones de personas sufren un TCE. Aproximadamente 51.000 de esas personas mueren, 290.000 son hospitalizadas y 1,2 millones reciben asistencia en los servicios de urgencias¹⁴. Estas cifras no incluyen los 439.000 TCE que se calcula que los médicos tratan en sus consultas o los 89.000 TCE considerados leves y moderados que se tratan en otros ámbitos ambulatorios. Tampoco están representados los datos procedentes de los servicios de la administración militar, federal y de veteranos o los de la población pediátrica, actualmente estimada en una incidencia de 1,1-2,36%/año y una prevalencia de aproximadamente un 30%¹⁵. En España, aunque los datos no son muy fiables, se estima una incidencia de 200-300 casos/100.000 habitantes/año¹⁶.

La importancia de este problema no sólo está relacionada con que el TCE es un proceso muy frecuente, sino sobre todo porque es muy prevalente en jóvenes. En el 56,3% de los datos referidos por Benvenga et al y en el 53% de nuestros propios datos, el TCE tuvo lugar entre los 11 y 29 años. En niños de 1-14 años, el TCE se traduce en unas cifras

anuales estimadas de 2.685 fallecimientos, 37.000 hospitalizaciones y 435.000 consultas en urgencias^{17,18}.

FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN TRAUMÁTICA

Mecanismos lesionales

El TCE se produce como consecuencia de una agresión cerebral por algunos de los mecanismos siguientes: *a)* lesión cerebral difusa que tiene lugar como consecuencia de una amplia y extensa agresión de los tejidos cerebrales producida por un mecanismo de distorsión y colisión del cerebro contra las estructuras óseas del cráneo; *b)* mecanismo de golpe-contragolpe que se produce como consecuencia de una lesión específica del cerebro localizada directamente en la zona opuesta al lugar del impacto, resultante de una colisión lineal del cerebro contra la estructura ósea; *c)* contusión que ocurre cuando, en relación con un golpe directo, se produce una rotura vascular que da lugar a hematoma o hemorragia, dependiendo del territorio vascular lesionado; *d)* lesión penetrante debida al impacto de una estructura afilada que corta el cabello, la piel y el hueso y penetra en la estructura cerebral con parte de las estructuras lesionadas, y *e)* la rotura de un aneurisma o de una estructura vascular no traumática da lugar a una hemorragia cerebral con ocupación o difusión de la hemorragia por la estructura cerebral.

En nuestro medio, las causas y los factores de riesgo de TCE más frecuentes son fundamentalmente los accidentes de tráfico y los accidentes laborales con caídas desde altura. En los niños las causas más frecuentes dependen de la edad, y las caídas son la causa habitual en recién nacidos y lactantes, mientras que los accidentes de tráfico son la causa habitual en edad pospuberal.

Gravedad de la lesión

La Escala de Coma de Glasgow (GCS) es un sistema de medición clínica desarrollado para evaluar el grado de deterioro cerebral e identificar la gravedad de la lesión en relación con sus consecuencias. En la sala de urgencias se realiza una evaluación inicial que sustenta la toma de decisiones inmediatas sobre el tratamiento. La puntuación de la GCS se revisa periódicamente al objeto de controlar el progreso neurológico del paciente. Las puntuaciones del GCS desde el momento en que el paciente está en buena situación hemodinámica y gasométrica (con la reanimación completada) se utilizan para predecir su evolución funcional. La GCS se puntúa de 3 a 15 puntos. Esta escala mide el nivel de conciencia del paciente basándose en tres criterios de respuesta: apertura de ojos, respuestas motrices (movimiento) y respuestas verbales.

Valoración de la situación final

La valoración de las secuelas del TCE se realiza mediante la escala de Glasgow Outcome Scale (GOS), que tiene cinco niveles de gravedad (1 = muerte, 2 = situación vegetativa, 3 = secuelas neurológicas graves, 4 = secuelas neurológicas moderadas, 5 = secuelas mínimas o recuperación total).

Mecanismos de la lesión de la función neuroendocrina

La razón de la elevada prevalencia de hipopituitarismo está relacionada con las características peculiares de la estructura anatómica del hipotálamo y la hipófisis y con las características y los mecanismos lesionales del propio traumatismo. Las agresiones en el hipotálamo son las más frecuentes. Conforme a la información obtenida de las pruebas morfológicas (tomografía computarizada [TC] y resonancia magnética [RM]), los tipos más frecuentes de lesiones anatómicas en pacientes con hipopituitarismo postraumático son las hemorragias del hipotálamo (el 29% de los pacientes), seguidas de las hemorragias del lóbulo hipofisario posterior (el 26%)^{10,11}.

La lesión secundaria cerebral —es decir, la que ocurre minutos, horas o días después de la agresión— se produce por una serie de factores a partir de la lesión primaria que a su vez originan efectores de mayor lesión cerebral, como hipotensión, hiperglucemia, edema cerebral, hipertensión intracraneal, hipertermia, hiponatremia e hipoxemia. Todos ellos conducen a la muerte neuronal a través de diferentes procesos. El fenómeno de la cascada química tiene lugar como consecuencia de las alteraciones metabólicas que se producen tras la agresión traumática o vascular y se caracteriza por aumento de radicales libres, estrés oxidativo, neuroglucopenia, aumento de los aminoácidos excitatorios como glutamato, lactato y adenosina, entre otros, que dan lugar a la muerte celular. La lesión axonal es otro mecanismo por el que se produce la agresión neuronal. La muerte celular representa la consecuencia extrema de la agresión de las neuronas. Aunque la capacidad de regeneración neuronal es hoy un hecho muy controvertido, se asume que las neuronas que están en la zona de penumbra lesional pueden regenerarse a expensas de su estructura axonal. Sin embargo, no está garantizada su recuperación funcional, ya que el axón se regenera uniéndose a las yemas dendríticas de cualquiera de las otras neuronas de su entorno, que no tienen por qué compartir su especificidad funcional.

Otra posible causa de hipopituitarismo referida recientemente estaría relacionada con el desarrollo de autoanticuerpos contra antígenos desarrollados a partir de las estructuras hipotalámicas, hipofisarias o gliales dañadas por el neurotraumatismo¹⁹.

SECUELAS CLÍNICAS DEL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Las consecuencias del TCE se caracterizan por una serie de síntomas que dependen del tipo de secuela²⁰. Existen secuelas físicas, secuelas neurocognitivas, psicosociales y secuelas relacionadas con la disfunción neuroendocrina que origina el hipopituitarismo.

Los signos y síntomas asociados al hipopituitarismo a menudo se confunden con los de otras secuelas del TCE. En consecuencia, el déficit de hormonas hipofisarias podría ocasionar que los pacientes con hipopituitarismo postraumático tuviesen una rehabilitación subóptima como consecuencia de que no se haya reconocido ni tratado el déficit hormonal subyacente.

Los pacientes con TCE pueden presentar diferentes complicaciones secundarias al daño cerebral traumático desde la fase aguda, entre las que cabe destacar por su frecuencia las alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico (SIADH, diabetes insípida y síndrome pierdesal). Las alteraciones endocrinas durante los primeros días después de un TCE también pueden afectar al resto de las hormonas hipofisarias, aunque su gravedad y el número de ejes hormonales afectados dependen de la intensidad del mecanismo lesional. Sin embargo, algunas de estas alteraciones hormonales pueden ser reversibles y corresponder a un epifenómeno relacionado con la situación metabólica del paciente crítico.

Los pacientes que superan la fase aguda, sobre todo los que han tenido un TCE grave, sufren secuelas cuyas manifestaciones clínicas se solapan a las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo, que son de instauración lenta, progresivas e insidiosas. Además, otras secuelas tardías, principalmente de tipo neurocognitivo, pueden influir en que esas alteraciones neuroendocrinas pasen inadvertidas y estén infradiagnosticadas. Se ha publicado que el tiempo transcurrido entre la lesión traumática y el diagnóstico del déficit hormonal puede llegar a ser de varias décadas, aunque en el 71% de los casos el diagnóstico se establece durante el primer año tras el traumatismo.

En los últimos 5 años, bastantes publicaciones han valorado la prevalencia del hipopituitarismo en estos pacientes. La mayoría de ellas demuestran que un 30-50% de los casos de TCE pueden presentar algún grado de disfunción hipofisaria. De especial relevancia en estos trabajos es la variabilidad en la frecuencia del déficit de hormona del crecimiento (GH) (10-37%)²¹⁻³². El déficit de GH en personas adultas se ha asociado a alteraciones en la memoria, en la habilidad motriz y perceptiva, en la inteligencia, mayores niveles de ansiedad y menor calidad de vida^{33,34}. Por otra parte, la calidad de vida de los pacientes que sobreviven a un TCE es muy dependiente del grado de afección neuropsicológica. La posibilidad de que un hipopituitarismo no tratado, especialmente el déficit de GH, contribuya a mantener los problemas neuroconductuales crónicos observados en muchos casos tras un TCE aún está pendiente de aclaración³⁵⁻³⁸.

Estudios dirigidos, por una parte, a establecer qué características iniciales del TCE se comportan como factores de riesgo de hipopituitarismo y, por otra, a conocer realmente la incidencia y el tipo de los déficit hormonales hipofisarios, tanto en la fase aguda como a largo plazo, son necesarios para definir qué pacientes podrían ser en un futuro tributarios de estudios controlados, encaminados a valorar los beneficios de la terapia hormonal sustitutiva.

La incidencia de hipopituitarismo en su conjunto está cifrada en aproximadamente el 42,3%²¹⁻³². El déficit de gonadotropinas aparece en un promedio del 13,3%, con oscilaciones que van del 1% como en el caso de Lieberman et al²² al 21 y el 22,7% de Schneider et al²⁷ y Kelly et al²¹, respectivamente. El déficit de GH es el más frecuente (21,3%), aunque con grandes diferencias entre algunos autores, que van desde el 5,8% (como nuestro caso) o el 10% de Scheneider et al²⁷ o el 37,7 y el 38,6% de Tanriverdi et al²⁸ o Aimairetti et al²⁵. El déficit de tirotropina (TSH) y corticotropina (ACTH), en general, para la mayoría de los autores representa una baja incidencia, con un promedio del 7,1 y el 8,5%, respectivamente. Igual ocurre con el déficit de arginina-vasopresina, cuya incidencia es sólo del 0,5%. Con respecto a la prolactina (PRL), a la que inicialmente se intentó dar un valor predictor de la localización de la lesión, ha sido poco estudiada y no conocemos bien cuál pueda ser su significado. En general, se ha querido explicar las diferencias entre los distintos autores en parte por la falta de homogeneización de las poblaciones estudiadas, el tiempo transcurrido desde el TCE y, sobre todo, el tipo de prueba utilizada para evaluar la reserva de GH.

En general la incidencia de las secuelas de la función hipofisaria depende del momento en que se hace la evaluación; los días inmediatos a la agresión (fase aguda, 24-72 h) es cuando se constata mayor proporción de alteraciones. Si se evalúan en una fase intermedia (3-6 meses) o a partir del año, estos porcentajes disminuyen, aunque es a partir del año (fase tardía) cuando es mayor la probabilidad de que el déficit hipofisario sea estable.

Estos datos respaldan la opinión unánime de que los pacientes que hayan sufrido un TCE deberían someterse a evaluaciones endocrinas y de seguimiento con el fin de evaluar la función hipofisaria y seguir, en el caso de que se demuestre, tratamiento hormonal sustitutivo, excepto para el eje somatotropo, para el que existe la recomendación de no tratar por la posibilidad de normalización de la respuesta fisiológica durante los primeros 12 meses desde el TCE.

DIAGNÓSTICO

Una vez vista la importancia de las secuelas neuroendocrinas que pueden afectar a los pacientes que sufren un TCE, cabe preguntarse cómo debemos abordar su diagnóstico. Dado que en el seguimiento del

paciente con TCE participan muchas especialidades y que, como hemos visto, la posibilidad de que aparezca un déficit hipofisario es alto —y que si este déficit no se trata, puede repercutir en la recuperación a corto plazo y en el desarrollo de comorbilidades tardías a medio plazo—, es necesario sensibilizar a cada uno de los niveles asistenciales con el fin de hacer un diagnóstico lo más precoz posible³⁹.

Como la incidencia del TCE es tan alta, las alteraciones de la función hipofisaria también lo son y, sobre todo, como su mayor o menor incidencia y/o importancia dependen de la fase y la gravedad del trastorno, hay que saber a quién, cómo y cuándo debemos realizar la valoración de las posibles secuelas neuroendocrinas. A todos los pacientes con un TCE que hayan necesitado asistencia especializada se les debe hacer un perfil hormonal basal durante la fase aguda, al alta (3-6 meses) y a los 12 meses. Con la realización de un perfil hormonal basal (hormonas hipofisarias y su hormona periférica), es suficiente para hacer el diagnóstico del déficit de cualquier eje. Un objetivo primordial durante la fase aguda es el estudio de las alteraciones de la secreción de arginina-vasopresina (diabetes insípida, SIADH, síndrome pierdesal, etc.), del eje corticotropo y tirotropo. En esta fase, a la hora de interpretar los resultados hay que tener una extremada precaución con el momento y las condiciones en que se han realizado las determinaciones, ya que es habitual que estos pacientes estén largamente hemodiluidos o bajo el efecto de fármacos que pueden interferir en la respuesta hormonal. Aunque en algunos casos se ha justificado la realización de una prueba de estimulación con ACTH para evaluar la respuesta corticotropa, no hay datos suficientes que respalden la realización sistemática de esta prueba (tabla 1).

Se aconseja realizar el estudio del eje somatotropo sólo a partir de la fase poscrítica si hay clínica u otro déficit asociado o a partir de los 12 meses. Para ello es necesario practicar una prueba que evalúe la reserva hipofisaria de GH, ya que la determinación basal aislada de GH o IGF-I no tiene valor diagnóstico. En los casos en que se consulta por clínica compatible con hipopituitarismo y existe un antecedente de TCE, son obligatorios tanto el estudio hormonal basal como el estudio de la reserva de GH. Por la elevada incidencia del TCE en la población, la alta prevalencia de hipopituitarismo y el bajo coste de las determinaciones hormonales basales en estos pacientes, sería recomendable incluir sistemáticamente en la anamnesis de las historias clínicas si ha habido antecedentes de TCE que justifiquen la realización de este perfil hormonal (lutropina/folitropina, testosterona, ACTH, cortisol plasmático, TSH, T4 libre, prolactina, IGF-I).

Existen muchas formas de estudiar la secreción de GH⁴⁰. Sin embargo, para el estudio del déficit de GH en el adulto las más utilizadas son la hipoglucemia inducida con insulina (HII), considerada el patrón de referencia, la prueba de glucagón o, más recientemente, la estimulación combinada de somatotrelina (GHRH)

TABLA 1. Pruebas específicas de estimulación de la reserva de corticotropina/cortisol

Tipo de estímulo y dosis	Duración de la prueba (min)	Respuesta
Prueba de tolerancia a la insulina (ITT), insulina ordinaria intravenosa a 0,05-0,15 UI/kg en el min 0	0, +30, +45, +60, +90, +120	El cortisol sérico debe aumentar a más de 500 nmol/l (> 18 µg/dl)
Prueba corta con Synacthen (SST), 1 µg intravenoso	0, +30, +60	A los 30 min el cortisol debe aumentar, al menos, a 550 nmol/l (19,9 µg/dl)
Prueba de estimulación con glucagón 1 mg subcutáneo (1,5 mg si > 90 kg)	-30, 0, +30, +90, +120, +150, +180, +210, +240	La glucosa en plasma debe alcanzar su valor máximo a los 90 min; el cortisol sérico debe aumentar a más de 500 nmol/l (> 18,1 µg/dl)

con arginina⁴¹ o con GHRP6^{42,43}. La HII, aunque es una prueba segura cuando se realiza en un entorno adecuado, está contraindicada en pacientes con trastornos del sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de afección cardíaca isquémica. Entre las pruebas clásicas de estimulación, la de glucagón está considerada como una buena alternativa a la HII a efectos de estudio de GH o ACTH y de la secreción de cortisol. No obstante, la combinación de GHRH con arginina o con un secretagogo de GH (un GHS sintético como GHRP-6 o hexarelina o ghrelina GHS natural) ha demostrado ser la mejor prueba alternativa para el diagnóstico de déficit de GH. Sin embargo, en los casos en que se sospeche una lesión hipotalámica estas pruebas pueden dar lugar a falsos negativos. Cuando se solicite una prueba de reserva hipofisaria de GH hay que tener en cuenta la existencia de factores de confusión en la respuesta de GH, fundamentalmente la toma de psicotrópicos y el peso del paciente, que se comportan como bloqueadores de la respuesta de GH. En estos casos se debe suspender previamente la medicación en la medida de lo posible o elegir un estímulo alternativo (tabla 2).

TRATAMIENTO

Fase aguda del traumatismo craneoencefálico

Durante la fase aguda, excepto los ejes corticotropo, tirotrópico y del lóbulo posterior, la valoración de los ejes somatotropo y gonadotropo, actualmente, no tiene interés terapéutico.

Aunque hay criterios bien definidos para justificar el tratamiento sustitutivo con hidrocortisona en esta etapa, no hay suficientes datos que avalen el beneficio de dicho tratamiento frente a la decisión de no tratar. Los criterios de tratamiento se apoyan actualmente en la demostración de valores de cortisol plasmático < 100 nmol/l para tratamiento con dosis continua de hidrocortisona (50 mg/6 h) o < 250 nmol/l para tratamiento con dosis sustitutiva (20-25 mg/24 día). Para justificar tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea se debe demostrar la existencia de valores de T4 bajos al menos en dos ocasiones con un intervalo entre muestras de, al menos, 24 h (< 0,7 ng/ml de 2-4 días). La utilización de desmopresina se fundamenta en la exis-

TABLA 2. Pruebas habituales de valoración hormonal basal en pacientes con hipopituitarismo postraumático

Análisis hormonal basal	Hora del análisis
Cortisol sérico (mañana)	9.00
T4 libre, tirotrópica, T3 libre	9.00
IGF-I	9.00
FSH, LH, testosterona (varones) o 17-betaestradiol (mujeres)	9.00
Prolactina	9.00
Cortisol libre en orina	9.00
Pacientes con poliuria: diuresis, densidad urinaria, Na ⁺⁺ y osmolalidad en plasma	

tencia de osmolalidad urinaria baja con plasmática normal o elevada. En casos de hiponatremia con cortisol plasmático normal, se debe plantear la realización de una prueba de estimulación adrenal con ACTH o HII.

Fase tardía del traumatismo craneoencefálico

Durante la fase poscrítica o intermedia del TCE (3-6 meses) sólo se justificaría tratamiento sustitutivo para todos los déficit en presencia de concentraciones hormonales anormales que se acompañen de clínica compatible con esos déficit.

El tratamiento del déficit de GH merece una consideración particular⁴⁴. Aunque la justificación del estudio de este eje se considera sólo a partir de la fase poscrítica, su tratamiento sólo se plantea a partir de la fase tardía (más de 1 año), cuando coexiste con algún otro déficit. En la mayoría de los casos, el déficit de GH cursa aislado, puede ser de desarrollo temporal, y aunque hay evidencias de alteraciones, sobre todo neurocognitivas, cuando cursa como déficit aislado persistente, no hay datos que hayan demostrado el beneficio del tratamiento sustitutivo. Actualmente se está valorando a escala internacional el beneficio del tratamiento del déficit aislado de GH. De los resultados de este estudio se valorará la justificación de dicho tratamiento.

Finalmente, en caso de que se haya iniciado tratamiento sustitutivo, es necesario reevaluar al menos a los 3 meses del tratamiento debido al carácter temporal de alguno de los déficit, sobre todo el de GH, cuya monitorización se realiza por las concentraciones de IGF-I en función de la edad y el sexo.

DOCUMENTO DE CONSENSO

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), ante la necesidad de emitir un posicionamiento adecuado a esta realidad y poder hacer frente al potencial “del elevado número de pacientes” que este problema puede comportar, ha constituido un Grupo de Trabajo de Disfunción Neuroendocrina y Agresión Cerebral. Este grupo organizó una reunión multidisciplinaria constituida por miembros de las diferentes especialidades implicadas en el manejo y el tratamiento de esta patología (intensivistas, neurocirujanos y rehabilitadores) y por los miembros del Grupo de Trabajo de la SEEN. Como conclusión final, se elaboró un documento de consenso que pretende fundamentar las evidencias de las alteraciones neuroendocrinas en los pacientes que han tenido un TCE o una hemorragia cerebral, establecer a quién, cuándo y cómo hay que realizar las exploraciones pertinentes para identificar estas alteraciones neuroendocrinas, cuándo y cómo realizar el tratamiento sustitutivo y, finalmente, hasta cuándo estaría justificado realizar dicho tratamiento específico.

¿A quién?

Evidencias

Analizadas las repercusiones de la existencia de un déficit hormonal no tratado, la facilidad para hacer el diagnóstico y su bajo coste, como población de riesgo se deben incluir:

Recomendaciones

– Todos los TCE o hemorragias cerebrales moderados y graves (GCS \leq 13) atendidos o no en unidades especializadas.

– En los casos muy graves (GCS \leq 3 y/o midriasis bilateral arreactiva desde su ingreso o signos de muerte cerebral), no estudiar los ejes hormonales no vitales.

– En los casos leves (GCS $>$ 13), sólo estudiar en función de datos clínicos de sospecha y evidencia de lesión intracraneal por TC.

– En la historia clínica endocrinológica, tanto pediátrica como del paciente adulto, debe recogerse la existencia de antecedentes de TCE o hemorragia cerebral. En todos ellos se realizará estudio de función endocrina dependiendo de la gravedad de las lesiones.

Consideraciones adicionales

En cualquier ámbito médico, incluida la atención primaria, cuando se atiende a un paciente debería preguntársele —en la misma forma que sobre si han padecido enfermedades previas— sobre la existencia de algún TCE, por banal que parezca.

¿Cuándo?

Evidencias

Tanto los pacientes que tienen un TCE como los que sufren una hemorragia cerebral presentan un cuadro clínico evolutivo que depende del tiempo transcurrido desde el momento del accidente. En este sentido, la prevalencia y el significado de los déficit hormonales encontrados dependen de si su evaluación se realiza durante la fase aguda (primeras 72 h), intermedia (3-6 meses) o tardía ($>$ 1 año).

Recomendaciones

– Durante la fase aguda, la valoración neuroendocrina se debe centrar en el estudio del eje hipotálamohipofisario posterior (diabetes insípida, secreción inapropiada de vasopresina e hiponatremia), evaluación del eje tirotrópico y fundamentalmente en el eje corticotropo (insuficiencia suprarrenal, síndrome pierdesal). Los datos respecto a la relevancia de la valoración del resto de los ejes en esta fase no han demostrado ningún beneficio terapéutico.

– Durante la fase intermedia tiene interés evaluar a los pacientes en que se hubiera demostrado un déficit hormonal previo y aquellos en que la recuperación de sus secuelas sea tórpida o tengan clínica compatible. La evaluación del eje somatotropo no se justifica en esta fase, excepto en pacientes que tengan otro u otros déficit hormonales y en los que presenten clínica de posible déficit del eje somatotropo (déficit neuropsicológicos).

– Fase tardía: la mayoría de los déficit relacionados con la agresión cerebral se consolidan en esta etapa. En ésta, por lo tanto, se realizará una valoración hipofisaria completa, tanto de los pacientes que se haya seguido desde la fase aguda, como de los que acuden al médico por cualquier otro motivo y se les detecta historia previa de TCE o hemorragia cerebral como de quienes ya realizan tratamiento hormonal sustitutivo (con el fin de evaluar la persistencia o la remisión de un déficit previo). Dado que no existen signos o síntomas particularmente específicos de estos déficit hormonales, el cribado debe ser universal, de todos los casos de TCE/hemorragia cerebral moderados/severos y de todos los pacientes con historia de traumatismos leves con clínica compatible con déficit hormonal. En los pacientes que ya han sido diagnosticados de algún déficit hormonal hipofisario, tratado o no, deberá realizarse el estudio de la reserva hipofisaria de GH.

TABLA 3. Pruebas específicas de estimulación de la reserva de somatotropina

Tipo de estímulo y dosis	Duración de la prueba (min)	Reacción (pico de GH)
Prueba de tolerancia a la insulina (ITT), insulina ordinaria intravenosa a 0,05-0,15 UI/kg en el min 0	0, +30, +45, +60, +75, +90	Normal: > 5 µg/l; déficit grave: < 3 µg/l
Prueba de estimulación con glucagón: 1 mg intramuscular en el min 0	0, +90, +120, +150, +180	Normal: > 5 µg/l; déficit grave: < 3 µg/l
GHRH + arginina (GHRH: 1 µg/kg intravenoso en el min 0; arginina: 0,5 g/kg hasta dosis máxima de 30 g)	0, +30, +45, +60	Normal: > 16,5 µg/l; déficit grave: < 9 µg/l
GHRH + GHRP6 (GHRH: 1 µg/kg intravenoso en el min 0; GHRP-6: 90 µg en dosis intravenosa única en el min 0)	0, +30, +45, +60, +90	Normal: > 20 µg/l; déficit grave: < 10 µg/l

La prueba de tolerancia a la insulina está contraindicada en pacientes con procesos del sistema nervioso central. La arginina HCl (30 g en 100 ml) debe administrarse mediante venoclisis durante 30 min desde el min 0 al +30. En los casos en que se sospeche una lesión hipotalámica reciente, esta prueba puede dar lugar a falsos negativos (nivel de evidencia alto).

Consideraciones adicionales

– A pesar de que los datos respecto a la relevancia de la valoración de todos los ejes en la fase aguda no han demostrado ningún beneficio terapéutico, son necesarios más estudios para establecer mejores criterios diagnósticos que resuelvan las dificultades diagnósticas en esta fase, considerada desde el punto de vista de la metodología analítica interferida por los fenómenos fisiopatológicos y por el uso de los tratamientos asociados en esta fase aguda.

– Se necesitan estudios para encontrar predictores (marcadores bioquímicos o morfológicos) que evalúen el riesgo de hipopituitarismo tras una agresión cerebral.

– Los pacientes con TCE o hemorragia cerebral que sean atendidos en las unidades de cuidados críticos, neurocirugía y/o neurorrehabilitación deberán ser valorados analíticamente durante su ingreso o interconsulta y/o remitidos a endocrinología para evaluación de las secuelas neuroendocrinas.

¿Cómo?

Evidencias

En la mayoría de los casos, con la valoración de las distintas hormonas hipofisarias y su homóloga periférica se puede tener una información suficiente sobre la función de cada uno de los ejes (hormona periférica baja con su homóloga correspondiente hipofisaria baja o normal). Para la evaluación del eje somatotropo y en algunos casos para la valoración del eje corticotropo son necesarias pruebas funcionales.

Recomendaciones

– Fase aguda: entre las 24 y las 72 h debe realizarse la determinación de cortisol plasmático y T4 libre por la mañana, así como la evaluación del metabolismo del agua (anormalidad en plasma y orina, electrolitos,

etc.). La interpretación de los resultados, especialmente el cortisol, debe hacerse teniendo en cuenta circunstancias especiales como la hemodilución, para lo que habrá que establecer criterios de corrección que consideren dichos factores. Ocasionalmente se podrá realizar un test de estimulación corto con ACTH, con el fin de conocer la función suprarrenal, sobre todo en situaciones de hiponatremia persistente.

– Fase intermedia: a los 3-6 meses desde el traumatismo, tiene interés la realización de un perfil hormonal completo mediante una extracción a las 9 de la mañana para determinación de cortisol, TSH, T4L, T3L, FSH, LH, testosterona, PRL e IGF-I en suero. En la mujer, la existencia de una historia menstrual normal excluye un hipogonadismo. La valoración de la reserva de GH en esta etapa debe hacerse sobre la base de que haya otros déficit, clínica compatible con afección del eje somatotropo o concentraciones de IGF-I ≤ 2 desviaciones estándar para edad y sexo del paciente.

– Fase tardía: la mayoría de los déficit relacionados con la agresión cerebral se consolidan en esta etapa, por lo que, cuando se justifique una valoración de la función neuroendocrina en pacientes que reúnan los criterios establecidos, se realizará un perfil hormonal en la forma descrita anteriormente. Para el estudio de la reserva de GH se han empleado distintos estímulos. Aunque los más validados actualmente son la prueba de HII, el uso combinado de GHRH + arginina o GHRH + GHRP6, existen otros como la prueba de glucagón, cuyo uso está plenamente aceptado. En líneas generales, se debe utilizar el que cada centro tenga validado. Con respecto a los riesgos de la utilización de la prueba de hipoglucemia insulínica en pacientes con TCE, cuando se realiza en las condiciones adecuadas, es un test seguro y exento de riesgos.

– Cuando se justifique la valoración de la reserva de GH en presencia de otros déficit hormonales, éstos deben estar adecuadamente sustituidos.

Consideraciones adicionales

– En presencia de un déficit múltiple, la determinación de IGF-I bastará para confirmar o excluir la deficiencia asociada de GH.

– Es necesario validar las pruebas que generan más dificultades de interpretación, sobre todo el eje somatotropo en la fase aguda. La existencia de un déficit de GH aislado se debe confirmar mediante el mismo estímulo o un estímulo diferente.

– Cuando se utilizan estímulos de GH potentes, los valores de corte deberían normalizarse no sólo con la población normal, sino además con la prueba de hipoglucemia insulínica como referencia.

¿Cuándo y cómo debemos tratar un déficit?

Evidencias

En la fase aguda sólo se deben tratar los déficit vitales (corticotropo y déficit de ADH). El tratamiento sustitutivo del resto de los ejes durante la fase aguda no ha sido considerado hasta ahora. El déficit de GH aislado actualmente no se considera una indicación de tratamiento en ningún tipo de paciente, incluido el que ha sufrido un TCE o una hemorragia cerebral.

Recomendaciones

– Fase aguda: valores de cortisol plasmático < 100 nmol/l (3 µg/dl) justifican el tratamiento sustitutivo con 50 mg de hidrocortisona/6 h ajustando el tratamiento en función de la monitorización del cortisol. Con valores de cortisol > 100 y < 200 nmol/l, emplear tratamiento con 25 mg de hidrocortisona /6 h con monitorización posterior de cortisol y con un valor ≥ 550 nmol/l se excluye la existencia de insuficiencia suprarrenal. Cuando los valores están en 200-550 nmol/l, algunos autores aconsejan que se debería hacer tratamiento en presencia de datos clínicos como hiponatremia, hipotensión e hipoglucemia.

– Fases intermedia y tardía: el tratamiento sustitutivo de los déficit hormonales en esta etapa (excluidas PRL y GH) se justifica cuando haya un valor bajo de la hormona periférica con un valor normal o bajo de su homóloga hipofisaria. Para ajustar la dosis se utilizarán los mismos criterios empleados en el hipopituitarismo de otra causa. El tratamiento con GH está indicado cuando haya más de un déficit asociado y debidamente sustituido y la reserva secretora de GH sea inferior al valor de corte de la prueba de estimulación utilizada. La iniciación de tratamiento se hace con la menor dosis disponible (0,2 mg/día) y la monitorización, mediante la determinación de IGF-I (intervalo normal o +1 desviación estándar para edad y sexo).

Consideraciones adicionales

– Dada la posibilidad de normalización de un déficit preexistente (50%), la monitorización de los valores de

las hormonas periféricas es fundamental para justificar la continuidad o la suspensión de un tratamiento.

– IGF-I y esteroides sexuales son factores neuroprotectores del SNC y, por lo tanto, fundamentales para la recuperación de las estructuras de éste. Se necesitan estudios experimentales y clínicos que valoren el efecto del tratamiento con GH/IGF-I y esteroides sexuales durante la fase aguda.

¿Hasta cuándo se debería realizar tratamiento sustitutivo?

Evidencias

El paciente con hipopituitarismo ha de seguir tratamiento hormonal sustitutivo toda la vida. El déficit de GH está sometido a criterios especiales por los que su utilización está restringida a pacientes con contraindicaciones y/o a la edad del paciente (> 70 años). Dada la posibilidad de normalización de déficit previamente instituidos, es necesario monitorizar periódicamente el tratamiento.

Recomendaciones

– Cuando en un paciente con un TCE o una hemorragia cerebral se demuestra un hipopituitarismo y se justifica tratamiento sustitutivo, se debe realizar una monitorización periódica con el fin de ajustar o evaluar esta eventual circunstancia. En el caso del tratamiento con GH, la monitorización se realiza mensualmente durante los primeros 3 meses y después cada 3 meses durante el primer año.

Consideraciones adicionales

Además de los marcadores bioquímicos, de morfología y de calidad de vida con que se determinan los efectos del tratamiento sustitutivo en pacientes con hipopituitarismo, en los pacientes con TCE o hemorragia cerebral se deberían determinar, además, parámetros de función neurocognitiva que se relacionen con cada uno de los déficit y con el efecto del tratamiento como una nueva forma de evaluar el beneficio del tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Esta reunión de trabajo fue organizada por el grupo de trabajo de Traumatismo Cráneo Encefálico y Agresión Cerebral de la SEEN con la colaboración de Pfizer.

Los participantes en esta reunión fueron: Alfonso Muñoz López, Hospital Universitario Carlos Haya, Unidad de Cuidados Intensivos, Málaga; Alfonso Pumar López, Unidad de Gestión de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; Carlos del Pozo Picó, Servicio de Endocrinología, Hospital de Terrasa, Terrasa; Charo Amaya Villar, Servicio

de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; César Varela, Hospital Infanta Luisa, Madrid; Darío Toral Vázquez, Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital 12 de Octubre, Madrid; Elena Torres Vela, Hospital Clínico San Cecilio, Granada; Eva Venegas, Unidad de Gestión de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; Francisco Guerrero López, Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Virgen de las Nieves, Granada; Francisco Javier Maravall Royo, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida; Francisco Murillo Cabezas, Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; Gisela Alamán Laguarda, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de la Ribera, Alzira, Valencia; Honorato García, Servicio de Endocrinología, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca; Javier Pi Barrio, Servicio de Endocrinología, Hospital General Yagüe, Burgos; Javier Romero Pellejero, Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital General Yagüe, Burgos; Juan Antonio Llompert Pou, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca; Juan Manuel Flores, Unidad de Gestión de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; Luisa Bordeje Laguna, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; Luisa Corral, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; Manuel Pérez-Alé, Unidad de Gestión de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; Patxi Fernández Ortega, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Carlos Haya, Málaga; Pedro Forastero Fernández-Salguero, Unidad de Gestión de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; Rosa Cámara Gómez, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario La Fe, Valencia; Alfonso Soto Moreno, Unidad de Gestión de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; Susana García Gómez, Unidad de Gestión de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; Tomas Martin, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; Ainara Madrazo Atutxa, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simmonds M. Ueber Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang. *Deutsch Med Wochenschr.* 1914;40:322-3.
2. Cyran E. Hypophysenschädigung durch Schädelbasisfraktur. *Dtsch Med Wochenschr.* 1918;44:1261.
3. Escamilla RF, Lisser H. Simmonds disease. *J Clin Endocrinol.* 1942;2:65-96.
4. Edwards OM, Clark JDA. Post-traumatic hypopituitarism. Six cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1986;65:281-90.
5. Benvenega S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1353-61.
6. Daniel PM, Prichard MML, Triep CS. Traumatic infarction of the anterior lobe of the pituitary gland. *Lancet.* 1959;2:927-30.
7. Ceballos R. Pituitary changes in head trauma. Analysis of 102 consecutive cases of head injury. *Ala J Med Sci.* 1966;3:185-98.
8. Kornblum RN, Fisher RS. Pituitary lesions in craniocerebral injuries. *Arch Pathol.* 1969;88:242-8.
9. Saleem SN, Said A-HM, Lee DH. Lesions of the hypothalamus: MR Imaging Diagnostic Features. *RadioGraphics.* 2007;27:1087-108.
10. Maiya B, Newcombe V, Nortje J, Bradley P, Bernard F, Chaffield D, et al. Magnetic resonance imaging changes in the pituitary gland following acute traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2008;34:468-75.
11. Makulski DD, Taber KH, Chiou-Tan FY. Neuroimaging in post-traumatic hypopituitarism. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32:324-8.
12. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *JAMA.* 2007;298:1429-38.
13. Mazaux JM, Richer E. Rehabilitation after traumatic brain injury in adults. *Disabil Rehabil.* 1998;20:435-47.
14. Rutland-Brown W, Langlois JA, Thomas KE, Xi YL. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003. *J Head Trauma Rehabil.* 2006;21:544-8.
15. McKinlay A, Grace RC, Horwood LJ, Fergusson DM, Ridder EM, MacFarlane MR. Prevalence of traumatic brain injury among children, adolescents and young adults: prospective evidence from a birth cohort. *Brain Inj.* 2008;22:175-81.
16. Leon-Carrion J, Dominguez-Morales MR, Barroso Martin JM, Murillo-Cabezas F. Epidemiology of traumatic brain injury and subarachnoid hemorrhage. Pituitary. 2005;8:197-202.
17. Hawley CA, Ward AB, Long J, Owen DW, Magnay AR. Prevalence of traumatic brain injury among children admitted to hospital in one health district: a population-based study. *Injury.* 2003;34:256-60.
18. Hartman M, Watson RS, Linde-Zwirble W, Clermont G, Lave J, Weissfeld L, et al. Pediatric traumatic brain injury is inconsistently regionalized in the United States. *Pediatrics.* 2008;122:e172-80.
19. Tanriverdi F, De Bellis A, Bizzarro A, Sinisi AG, Bellastella G, Pane E, et al. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *J Endocrinol.* 2008;159:7.
20. Rothman MS, Arciniegas DB, Filley CM, Wierman ME. The neuroendocrine effects of traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007;19:363-72.
21. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg.* 2000;93:743-52.
22. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison ChR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2752-6.
23. 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;21:685-96.
24. Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, et al. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4929-36.
25. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavo S, Scaroni C, et al. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: a prospective 12-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6085-92.
26. Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, Murillo F, Pujol M, Garcia-Pesquera F, et al. Prevalence of hypopituitarism and growth

Leal-Cerro A et al. Disfunción neuroendocrina y agresión cerebral

- hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:525-32.
27. Schneider HJ, Schneider M, Saller B, Petersenn S, Uhr M, Husemann B, et al. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:259-65.
 28. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimir F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2105-11.
 29. Jörn Schneider H, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Karl Stalla G, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA*. 2007;298:1429-38.
 30. Bavisetty S, Bavisetty S, McArthur DL, Dusick JR, Wang C, Cohan P, et al. Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: risk assessment and relationship to outcome. *Neurosurgery*. 2008;62:1080-93.
 31. Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kocyigit I, Tuna IS, Karaca Z, Durak AC, et al. Brief communication: pituitary volume and function in competing and retired male boxers. *Ann Intern Med*. 2008;148:827-31.
 32. Behan LA, Phillips J, Thompson CJ, Agha A. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:753-9.
 33. Deijjen JB, De Boer H, Van der Veen EA. Cognitive changes during growth hormone replacement in adult men. *Psychoneuroendocrinology*. 1998;23:45-55.
 34. Urban RJ, Harris P, Masel B. Anterior hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2005;19:349-58.
 35. Deijjen JB, Van der Veen EA. The influence of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on quality of life in GH-deficient patients. *J Endocrinol Invest*. 1999;22 5 Suppl:127-36.
 36. Leon-Carrion J. Neurologically-related changes in personality inventory (NECHAPI): a clinical tool addressed to neurorehabilitation planning and monitoring effects of personality treatment. *NeuroRehabilitation*. 1998;11:11129-39.
 37. Leon-Carrion J, Leal-Cerro A, Murillo Cabezas F, Madrazo Atutxa A, García Gómez S, Flores Cordero JM, et al. Cognitive deterioration due to GH deficiency in patients with traumatic brain injury: a preliminary report. *Brain Inj*. 2007;21:871-5.
 38. Mossberg KA, Masel BE, Gilkison CR, Urban RJ. Aerobic capacity and growth hormone deficiency after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2581-7.
 39. Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, Leon-Carrion J, Casanueva FF, Dominguez-Morales MR, et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2005;19:711-24.
 40. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shallet SM, Vance ML; for The Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1621-34.
 41. Ghigo E, Aimaretti G, Arvat E, Camanni F. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine*. 2001;15:29-38.
 42. Leal-Cerro A, Garcia E, Astorga R, Casanueva FF, Dieguez C. Growth hormone (GH) responses to the combined administration of GH-releasing hormone plus GH-releasing peptide 6 in adults with GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 1995;132:712-5.
 43. Popovic V, Leal-Cerro A, Micic D, Koppeschaar HP, Torres E, Paramo C, et al. GH-releasing hormone and GH-releasing peptide-6 for diagnostic testing in GH-deficient adults. *Lancet*. 2000;356:1137-42.
 44. Ken K, Ho Y, on behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:695-700.