

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR JOSÉ ELEUTERIO GONZALEZ”



IMPACTO DEL SANGRADO POSTPARTO EN LA RESERVA HIPOFISARIA

Por


DR. JULIO CESAR LOPEZ RODRIGUEZ

**Como requisito para obtener el Grado de
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

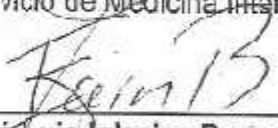
Febrero, 2016

"IMPACTO DEL SANGRADO POSTPARTO EN LA RESERVA HIPOFISARIA"

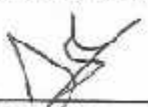
Aprobación de la tesis:




Dr. med. José Gerardo González González
Director de tesis y profesor adscrito
al servicio de Medicina Interna



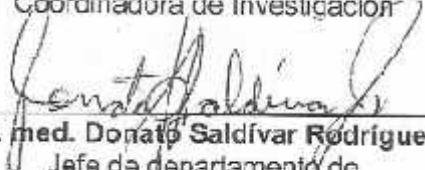
Dr. José Luis Iglesias Benavides
Asesor de tesis y profesor adscrito
al servicio de Obstetricia



Dr. med. Abel Guzmán López
Jefe del servicio de Obstetricia



Dra. Sci. Geraldina Guerrero González
Coordinadora de Investigación



Dr. med. Donato Saldívar Rodríguez
Jefe de departamento de
Ginecología y Obstetricia



Dra. med. Raquel Garza Guajardo
Subdirectora de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer primero a Dios, quien por su gracia únicamente me ha permitido llegar hasta aquí, a quien le debo todo lo que soy y que día con día me ha llevado de su mano en ésta hermosa profesión. Confío en que me permita seguir siendo instrumento suyo toda mi vida.

A mi familia. A mi padre Jesús Leonel, mi madre Aurora, mis hermanos y a mi futura esposa Ana Silvia, que han sido partícipes, cómplices, mi apoyo incondicional, que han confiado en mí y me han acompañado no sólo en ésta etapa, sino toda mi carrera como médico. Los amo y doy gracias a Dios por el regalo de tenerlos como familia.

A mis maestros, a quienes admiro, respeto y aprecio. Quienes fueron parte importante en mi desarrollo y formación como especialista, gracias por su apoyo y sus consejos en todo momento. Por siempre mi gratitud y mi cariño. Gracias al Dr. José Luis Iglesias, Dr. Juan Antonio Soria, Dr. Roberto Ambriz, Dr. Alberto Villarreal, Dr. Abel Guzmán, Dr. Donato Saldivar, Dr. Héctor Triana, Dr. Oscar Vidal Gtz, Dr. Emilio Treviño, Dr. Ricardo Ibarra, Dr.

Marcelo Luna, Dr. Gregorio Treviño, gracias a todos. Me llevo muchísimas cosas, gracias por el tiempo, por la confianza y por sus enseñanzas.

A mis compañeros del hospital. Mis amigos. Me llevo excelentes recuerdos, vivencias, aprendizajes, risas, enojos, estrés, un sin número de emociones. Esto nunca hubiera sido lo mismo sin ustedes. A mis hermanos de residencia, Daryl, Miguel, Toño, Cristobal, Oscar, Julio y Citlandi, excelentes cuatro años. Me divertí mucho, y ésta experiencia fue mucho mejor gracias a ustedes.

A mis pacientes, que sin ellas nada hubiera sido posible. Gracias por la confianza depositada en mí, en nuestro Hospital, gracias por ser el pilar fundamental de nuestro trabajo.

Y a todas aquellas personas que formaron parte de mi vida, que estuvieron presentes de una u otra forma y que tuvieron fe en mí.

Gracias a todos.

TABLA DE CONTENIDO

	Índice de figuras.....	01
	Índice de tablas.....	02
	Lista de abreviaturas.....	03
1.	Resumen.....	04
2.	Introducción.....	06
3.	Hipótesis.....	10
4.	Objetivos.....	11
5.	Material y métodos.....	13
6.	Resultados.....	21
7.	Discusión.....	30
8.	Conclusiones.....	36
9.	Referencias bibliográficas.....	38
10.	Resumen autobiográfico.....	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Flujograma de protocolo
Figura 2	Logística de protocolo
Figura 3	Pacientes enrolados

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Características demográficas
Tabla 2	Resultado de reservas hipofisarias
Tabla 3	Análisis comparativo entre pacientes con hipopituitarismo y normales
Tabla 4	Curva ROC para presión arterial sistólica
Tabla 5	Aplicación de presión arterial sistólica < 85 mmHg y su riesgo para hipopituitarismo
Tabla 6	Comparación de cantidad de sangrado e incidencia de hipopituitarismo
Tabla 7	Frecuencia de deficiencia de hormona de crecimiento en estudios previos
Tabla 8	Estudios previos con búsqueda de anticuerpos antihipofisarios

LISTA DE ABREVIATURAS

HPP	Hemorragia Postparto
SS	Síndrome de Sheehan
RHD	Reserva Hipofisaria Dinámica
ACAH	Anticuerpos Antihipofisarios
RM	Resonancia Magnética
FSH	Hormona Folículo Estimulante
LH	Hormona Luteinizante
GH	Hormona de Crecimiento
TRH	Hormona Liberadora de Tirotropina
TSH	Hormona Estimulante de Tiroides
DM	Diabetes Mellitus
HTA	Hipertensión arterial
EVC	Evento Vascular Cerebral

CAPITULO I

RESUMEN

Introducción: La hemorragia postparto (HPP) es una complicación frecuente obstétrica en países en desarrollo. Estos casos corren riesgo de hipopituitarismo debido al crecimiento fisiológico hipofisario del embarazo. Esta condición clínica se conoce como síndrome de Sheehan (SS). El diagnóstico del síndrome se establece muchos años después del sangrado. Recientemente se ha descrito la presencia de anticuerpos antihipofisarios 40-70% de estos pacientes. La mayoría de los estudios son retrospectivos y no existe un estudio que prospectivamente siga a pacientes con HPP y documente hipopituitarismo.

Objetivo principal: Evaluar la reserva funcional hipofisaria e incidencia de hipopituitarismo en pacientes con sangrado postparto a corto y mediano plazo.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo analítico en el servicio de obstetricia del hospital universitario UANL de marzo 2014 a septiembre 2015 en pacientes con diagnóstico con HPP. Posteriormente se realizó una reserva hipofisaria dinámica (RHD) y detección de anticuerpos antihipofisarios (ACAH) en las primeras 4 semanas del evento y 6 meses posteriores. En caso de hipopituitarismo a los 6 meses se realizó una resonancia magnética simple (RM).

Resultados: Se incluyeron 21 pacientes, finalmente terminaron el seguimiento 17 de ellos. La edad fue 25 años (16-37); la media de semana gestacional fue 38.54 ± 2.16 ; la causa más frecuente de sangrado fue atonía uterina (67%). El promedio de sangrado fue 2061.90 ± 1176.63 mL. La mediana de unidades sanguíneas trasfundidas fue 3 (1-18). La presión sistólica y diastólica al momento del sangrado fue 95 ± 26.7 y 58.4 ± 19.9 mmHg, respectivamente. En la primer RHD se encontró 16 (76%) pacientes con alteración en alguna línea celular, siendo más frecuente FSH y LH, sin embargo, a 6 meses solo 5 (29%) pacientes presentaron alteración en el eje hormona de crecimiento (GH). En el análisis comparativo entre las pacientes con hipopituitarismo (5) y sanas (12), la única variable estadísticamente significativa fue la presión sistólica del evento (74 ± 13.4 mmHg vs 102.6 ± 26.4 mmHg, $p = 0.034$).

Conclusiones: La RHD presenta una alteración a la disminución durante las primeras 4 semanas en hasta 76% de las pacientes que experimentan HPP, sin embargo, esta persiste en el 29% de los casos a 6 meses. La línea celular más frecuentemente alterada es la GH. No se demostró presencia de anticuerpos antihipofisarios. La presión sistólica al momento del evento parece ser la variable relacionada con hipopituitarismo. Nuestros hallazgos apoyan el hecho que SS puede estar presente en corto plazo. Este es el primer estudio en comprobar este hallazgo.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

La hemorragia postparto severa (HPP) sigue siendo una complicación obstétrica frecuente en los países desarrollados y en vías de desarrollo (1). Una prevalencia del 4.5% ha sido reportada en México y otros países latinoamericanos (1-4). La preeclampsia, sepsis y hemorragia postparto son las tres causas principales de mortalidad materna obstétrica (2, 4, 5). Estos casos están en riesgo de sufrir hipopituitarismo como consecuencia de la hipotensión y la hipoperfusión de la glándula pituitaria, fisiológicamente aumentada al final del embarazo (6). Durante muchos años, esta condición clínica ha sido conocida como Síndrome de Sheehan, en honor al informe de una serie de autopsias de Harold Sheehan en 1937 (7).

La hipófisis es una glándula endocrina que segrega hormonas encargadas de regular la homeostasis incluyendo las hormonas trópicas que regulan la función de otras glándulas del sistema endocrino, dependiendo en parte del hipotálamo, el cual a su vez regula la secreción de algunas hormonas (8). El lóbulo anterior segrega muchas hormonas de las cuales seis son relevantes para la función fisiológica adecuada del organismo (10); la hormona del crecimiento (GH) promueve el crecimiento de todos los tejidos y los huesos; la prolactina (PRL)

estimula el desarrollo de los acinos mamarios, se estimula la producción de hormonas por parte del tiroides (TSH), por parte de la glándula suprarrenal (ACTH) y por parte de la gónadas (FSH, LH) (5, 14). Los efectos secundarios causados por la ausencia de las hormonas secretadas por las glándulas blancas antes mencionadas, afectan a la mayor parte de los órganos y tejidos del organismo y a muchos procesos generales como el metabolismo de proteínas, carbohidratos, lípidos, líquidos y electrolitos. (8)

La disfunción anterior y posterior de la glándula pituitaria, así como el daño completo o selectivo de la hipófisis ha sido ampliamente reportado (8-11). Clásicamente, a corto plazo, los pacientes desarrollan ausencia de lactancia y amenorrea y, varios años más tarde, desarrollan un deterioro clínico bien definido del resto de las líneas celulares de la glándula pituitaria (10, 12, 13). La necrosis coagulativa fue la descripción patológica original, atribuida a una hemorragia masiva, sin embargo, en los últimos años, la coagulación intravascular diseminada y la autoinmunidad también han sido propuestas (8, 9, 14, 15). Algunas series de casos de Sheehan incluyeron mujeres con hemorragia profunda que finalizaron, en algunos casos, hasta la muerte (7, 16).

Debido a la complejidad en la evaluación de la función hipofisaria y su ubicación, por mucho tiempo se mantuvo la aceptación generalizada del mecanismo propuesto originalmente. Sin embargo, las mediciones de la hormona pituitaria,

las nuevas técnicas de imagen, una mejor comprensión de la autoinmunidad hipofisaria y el descubrimiento de casos de hipofisitis linfocítica e infundibulohipofisitis, surge la duda de su fisiopatología (8, 15, 17-19).

Los anticuerpos anti-hipofisarios positivos en casos de Síndrome de Sheehan fueron reportados hace casi 30 años y algunos reportes en los últimos años, también han informado de este hallazgo con una amplia variación en prevalencia de anticuerpos positivos (8, 15). Esta autoinmunidad se evaluó algunos años después de la hemorragia postparto (8, 15).

Por otro lado, la función hipofisaria, también ha sido poco estudiada después de la hemorragia (11, 20). Muchos de los informes con relación a la reserva funcional hipofisaria, son estudios retrospectivos sin una buena definición, sin una severidad hemorrágica bien probada, y sin una evaluación temprana de la autoinmunidad hipofisaria. Estudios prospectivos de la disfunción hipofisaria después de la hemorragia, han informado una prevalencia de deficiencias desde 0 a 33% (11, 20, 21). En este contexto, la autoinmunidad hipofisaria, por el contrario, ha sido menos estudiada.

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y observacional en casos de hemorragia postparto moderada a severa, para evaluar como objetivo primario,

la prevalencia de la disfunción hipofisaria mediante evaluación dinámica dentro de las primeras 4 semanas de sangrado y a los 6 meses posteriores. Como objetivo secundario se determinó la existencia de autoinmunidad pituitaria. Los objetivos secundarios incluyeron la relación entre la intensidad de la hemorragia y criterios hemodinámicos, la edad, la paridad, grado de choque y el tiempo para la estabilidad clínica.

CAPITULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis del trabajo

La reserva hipofisaria disminuye con el estado de sangrado postparto.

Hipótesis Nula

La función hipofisaria no se modifica con el estado de sangrado postparto.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar la reserva funcional hipofisaria e incidencia de hipopituitarismo en pacientes con sangrado postparto a corto (primeras 4 semanas) y mediano plazo (6 meses).

Objetivo secundario

- Correlacionar si la edad de la paciente, número de gesta (nuliparidad o multiparidad), comorbilidades (DM, HTA, EVC, etc.), grado de choque, número de transfusiones tienen algún impacto desarrollo del hipopituitarismo.
- Determinar la presencia de anticuerpos anti-hipofisarios al momento de la hemorragia y vigilar su presencia a mediano plazo.

Justificación

Actualmente existen solo reportes o series de casos acerca de este síndrome siempre reportados de manera retrospectiva. Se desconoce la prevalencia en nuestro medio de este síndrome. No hay estudios que sean prospectivos y comparativos de mujeres con hemorragia postparto, por lo tanto, se decidió realizar un estudio prospectivo que valore la reserva hipofisaria en mujeres con hemorragia postparto en corto (primeras 4 semanas) y mediano plazo (6 meses).

CAPITULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño metodológico del estudio

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y comparativo en el servicio de obstetricia del hospital universitario UANL de marzo 2014 a septiembre 2015 en pacientes con diagnóstico con Hemorragia Post Parto. Posteriormente se realizó una reserva hipofisaria dinámica (RHD) en las primeras 4 semanas del evento y a los 6 meses posteriores. En los mismos tiempos se realizó detección de anticuerpos antihipofisarios (ACAH) mediante western blot. En caso de presencia de hipopituitarismo a los 6 meses se realizó una resonancia magnética simple (RM) a las pacientes.

Criterios de inclusión

- Femeninas mayores de 18 años.
- Consentimiento informado de participación.
- Estado post-parto que han cursado con sangrado definido como al menos dos de los siguientes:
 1. Pérdida 1000ml de sangrado en parto

2. Pérdida 1500 ml de sangrado en cesárea
3. Pérdida de 500ml en 24 horas posterior al parto
4. Hipotensión secundaria a sangrado (choque grado III/IV),
5. Histerectomía debido a sangrado
6. Hemoglobina <7 posterior a parto y/o cesárea
7. Disminución de 3 o más g/L de hemoglobina pre y post parto y/o cesárea.

Criterios de Exclusión

- Mujeres con enfermedad tiroidea, hipofisaria, suprarrenal ya conocida
- Mujeres diagnóstico previo de tuberculosis activa

Criterios de Eliminación

- Pacientes que decidieron no continuar con el estudio.
- Pacientes que no acudieron a toma de muestras.
- Pacientes que no fueron localizadas para seguimiento.

Intervención

- Los casos se obtendrán del Hospital Universitario valorados en el Servicio de Obstetricia.
- Medir una reserva hipofisaria primeras 4 semanas y 6 meses, posterior al evento de sangrado postparto (FSH-LH por leuprolida, estradiol, Prueba con Estimulación de TRH para TSH-prolactina, Prueba de hipoglucemia para cortisol y GH.)
- Se extraerá a cada paciente 3 tubos de muestra coagulada y 1 tubo de muestra con EDTA en cada visita
- Medir anticuerpos antihipofisarios posterior en primeras 4 semanas y a los 6 meses posterior del evento
- Realizar RMN al momento de tener reserva funcional anormal y/o presencia de anticuerpos antihipofisarios
- En las Figuras 1 y 2 se aprecia el flujograma y logística del protocolo.



Figura 1. Flujograma de protocolo

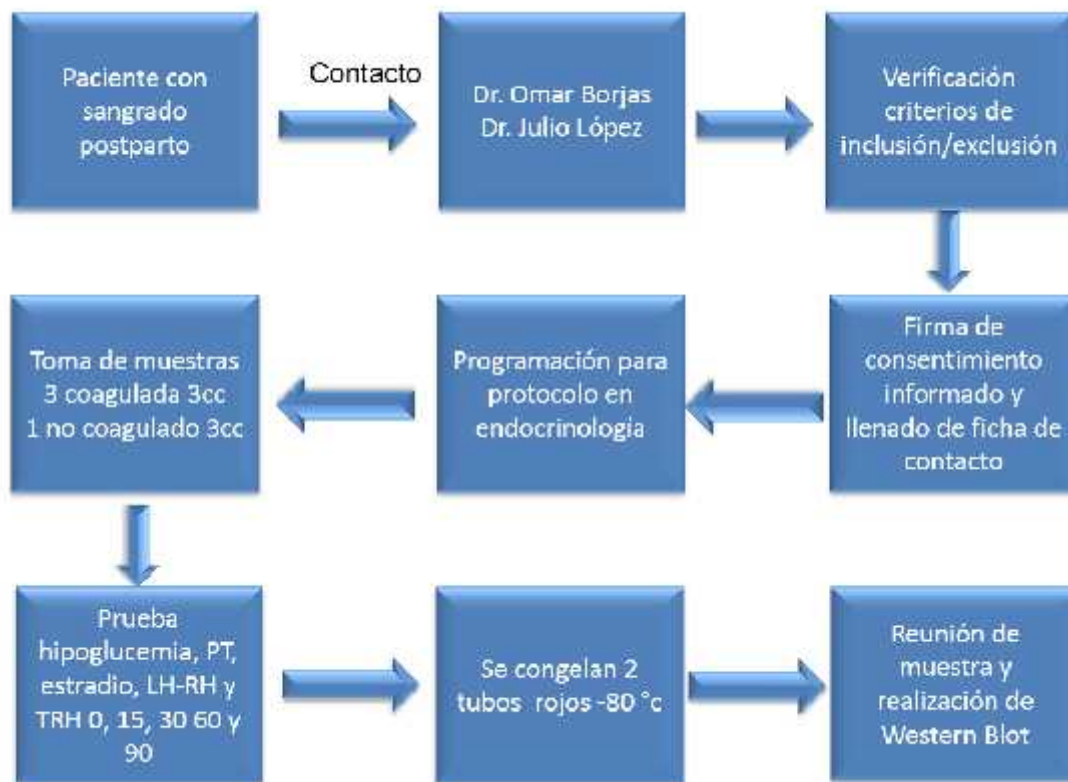


Figura 2. Logística de protocolo

Datos clínicos

De cada paciente se obtuvo la edad, paridad, número de embarazos, edad gestacional de embarazo, puntaje de Apgar a los 0 y 5 minutos, mililitros de soluciones infundidas, el número de paquetes globulares transfundidos, la frecuencia cardíaca, la presión sistólica y diastólica en el momento del evento y posterior a la reanimación, grado de shock, tiempo en minutos hasta la estabilidad clínica, la hemoglobina previa y posterior al evento.

El desarrollo de los síntomas de hipopituitarismo (agalactia, amenorrea, alteración del estado mental) se revisó durante 6 meses de seguimiento.

Función hipofisaria

La detección de hipopituitarismo se hizo con la prueba hipofisaria dinámica, con estimulación con leuprolide para medir FSH-LH (hormona folículo estimulante y hormona luteinizante), estimulación de TRH (hormona liberadora de tiotropina) para prolactina y TSH (hormona estimulante de tiroides), prueba de hipoglucemia con 1 UI de insulina regular / kg hasta llegar a hipoglicemia de 45 mg / dl para el cortisol y GH (hormona de crecimiento) a 0, 15, 30, 60 y 90 minutos. También se evaluó el estradiol basal y pruebas de función tiroidea (T3 y T4). Los exámenes de diagnóstico se realizaron dentro de las primeras 4 semanas del evento y se repitieron después de 6 meses de seguimiento. Hemos definido hipopituitarismo como cualquiera de las 4 líneas de células afectadas que persistieron en los 2 tiempos evaluados.

Anticuerpos anti-hipofisarios

Los anticuerpos se buscaron por la técnica de Western Blot mediante la identificación de la proteína alfa enolasa citosólica de 49 kDa, que se ha reportado anteriormente en hipofisitis linfocítica y el síndrome de Sheehan (15, 22, 23). Los anticuerpos fueron desarrollados por la extracción de la proteína humana (49 kDa) como banda de control y se compararon con el control positivo conocido de hipofisitis autoinmune. Estos se llevaron a cabo dentro de las primeras 4 semanas del evento y después de 6 meses de seguimiento.

Estudio de imagen

Se realizó resonancia magnética si en el paciente se encontró que tenga evidencia bioquímica de hipopituitarismo durante el seguimiento. El estudio se realizó con una RMN GE Signa Excite 1.5 T (GE Medical Systems) en el servicio de radiología y fue interpretado por 1 radiólogo con experiencia en la neuroimagen en busca de silla turca completa vacía, la silla turca vacía parcial, hipófisis normal u otra lesión que podría explicar la presencia de hipopituitarismo.

Análisis estadístico

Los resultados se reportaron en tablas de contingencia, de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión.

Se consideraron como variables independientes a la edad, el grado de choque, la escolaridad, comorbilidades, paridad, la etiología de choque, número de transfusiones, anticuerpos anti-hipofisarios, mientras que como variable dependiente se tomaron en cuenta la reserva funcional hipofisaria.

Cada variable fue incluida en una base de datos en Excel (Microsoft Office 2013) y se analizó con el software SPSS versión 20 para Windows (IBM Corp. 1.989 hasta 2011). La normalidad se estudió mediante la prueba de Shapiro Wilk. Las variables categóricas se presentan como porcentaje y frecuencia, las variables continuas como media \pm desviación estándar o rango mediano, mínimo y

máximo. Prueba t de Student y la prueba de Mann-Whitney se utilizaron para comparar las variables continuas de acuerdo a la normalidad. Las variables categóricas se compararon con χ^2 . Un valor de dos colas $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Fuente de financiamiento

Las pruebas de laboratorio fueron patrocinadas por el servicio de endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL.

Cálculo de muestra

Utilizando una fórmula para prueba de hipótesis y diferencia de dos medias, con un valor z de 1.96 con nivel de significancia del 95% para dos colas, y un valor z de 0.84 con una potencia de 80%, se obtuvo una muestra de 17 participantes.

CAPITULO VI

RESULTADOS

Características demográficas

Durante el tiempo del protocolo (marzo 2014 – septiembre 2015) se encontraron 26 pacientes femeninas candidatas al protocolo, 5 pacientes no lograron la primera toma y finalmente se incluyeron 21. Durante el seguimiento 4 pacientes no completaron los exámenes a los 6 meses; ya que 2 declinaron continuar, una se embarazó y finalmente 1 no ha llegado al seguimiento (Figura 3), por lo que fueron eliminadas del estudio.

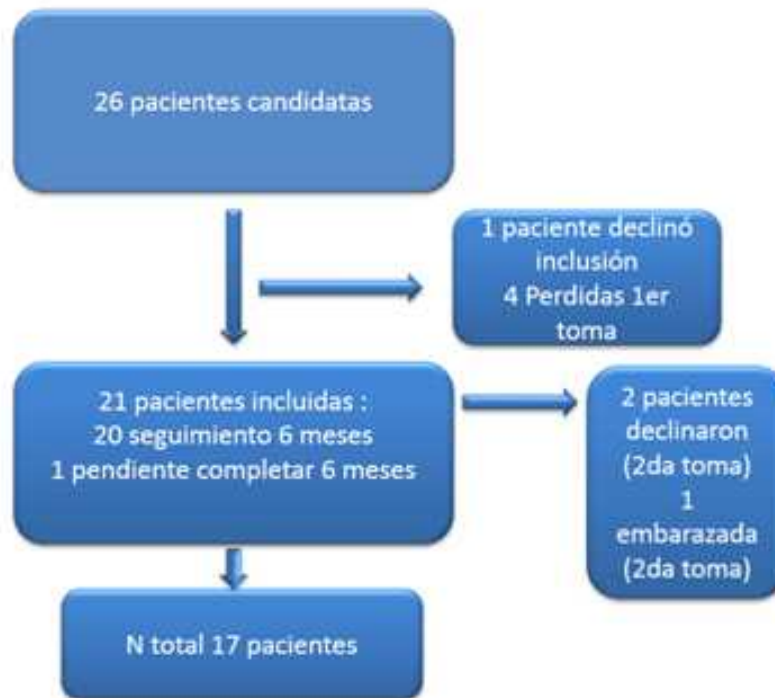


Figura 3. Pacientes enrolados

Por lo tanto, solo 17 pacientes fueron evaluadas de manera completa a los 6 meses, sin embargo, para el análisis final incluimos a las 21 pacientes. La mediana de edad fue 25 años (16 – 37). La edad de menarquía fue de 12 años (10 – 14). Trece pacientes (62%) tuvieron 2 gestas y 8 (38%) fueron primigesta. La paridad se dividió en 0, 1 y 2, la frecuencia para cada una respectivamente fue de 9 (43%), 9 (43%) y 6 (14%). Setenta y un por ciento tenían historia de aborto. El resto de las variables demográficas se pueden observar en la tabla 1.

TABLA 1**Características demográficas**

Variable	Resultado N = (21)
Estado civil	Casada: 13 (61.9%) Soltera: 3 (14.3%) Unión libre: 5 (23.8%)
Escolaridad	Básica: 9 (43%) Superior: 12 (57%)
Edad en años	25 (16 – 37)
Menarquia años	12 (10 – 14)
Gestas	1: 8 (38%) 2: 13 (62%)
Paridad	0: 7 (33%) 1: 10 (48%) 2: 3 (19%)
Historia de abortos	No: 15 (71%), Si: 6 (29%)
Edad gestacional (semanas)	38.54±2.16
Peso del producto (gramos)	3316.67±591.81
Apgar 0 – 5 minutos	7±1.8, 8.2±1.2
Causa del sangrado*	Atonía: 14 (67%) Desgarro vaginal: 4 (19%) Placenta previa: 2 (9%) Preeclampsia/Eclampsia: 2 (9%)
Soluciones infundidas en mL	3035.71 ±1807.63
Sangrado en mL	2061.90 ±1176.63
Unidades de sangre trasfundidas	3 (1 – 18)
Presión sistólica en mmHg	95±26.7
Presión diastólica en mmHg	58.4±19.9
Frecuencia cardíaca	117.9±20.6
Tiempo de inestabilidad en minutos	75.2±29.9
Grado de choque	3 (1 – 4) ½: 29% ¾: 71%
Hemoglobina pre-choque (g/dL)	12.3±1.13
Hemoglobina post-choque (g/dL)	9.08±1.94

*Algunas pacientes presentaron más de 2 complicaciones

Función hipofisaria

La detección de hipopituitarismo se realizada dentro de las primeras 4 semanas reveló 16 pacientes (76%) con alteración en al menos una línea celular y 6 pacientes (28%) en 2. Diez pacientes (62%) en la línea de FSH/LH, 6 pacientes (37%) en cortisol, 5 pacientes (31%) en hormona de crecimiento (GH) y 3 pacientes (19%) en prolactina. Ninguna de las pacientes tuvo alteración en la TSH. Ninguna de las pacientes refirió algún síntoma de hipopituitarismo en el seguimiento.

En la segunda visita (6 meses), solo se reportaron 17 pacientes. Solo 5 pacientes (29%) mostraron hipopituitarismo en al menos una 1 línea, 4 pacientes persistieron posterior al primer examen y 1 paciente tenía un examen normal previamente. Un paciente tuvo 3 líneas alteradas tiroides, prolactina y hormonas de crecimiento) y los restantes hormona de crecimiento. Todos los pacientes tuvieron deficiencia de hormona de crecimiento. El resto de los pacientes mostraron normalización de su función hipofisaria. El espectro completo de las pruebas puede ser visto en las tablas 2 y 3. El valor de FSH/LH y hormona de crecimiento no se consideró como hipopituitarismo en la primera visita debido a que estos pueden estar disminuidos de manera fisiológica, solo se estableció anormalidad si persistía a los 6 meses la alteración.

TABLA 2. Resultado de reservas hipofisarias

Paciente	Visita 1					Visita 2				
	TSH	Prolactina	FSH/LH	Cortisol	GH	TSH	Prolactina	FSH/LH	Cortisol	GH
1	Normal	Normal	Bajo/Bajo	Bajo	Normal	Bajo	Bajo	Normal/Bajo	Normal	Bajo
2	Normal	Normal	Bajo/Normal	Normal	Normal					
3	Normal	Normal	Bajo/Normal	Normal	Bajo	Normal	Normal	Normal/Normal	Bajo	Bajo
4	Normal	Normal	Normal/Normal	Bajo	Normal					
5	Normal	Normal	Normal/Normal	Bajo	Normal	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Bajo
6	Normal	Normal	Bajo/Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
7	Normal	Normal	Normal/Normal	Bajo	Normal	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal
8	Normal	Normal	Bajo/Bajo	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal
9	Normal	Bajo	Bajo/Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal
10	Normal	Bajo	Bajo/Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal
11	Normal	Normal	Normal/Normal	Bajo	Bajo	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal
12	Normal	Bajo	Bajo/Normal	Normal	Normal					
13	Normal	Normal	Bajo/Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal
14	Normal	Normal	Bajo/Normal	Normal	Bajo	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal
15	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal
16	Normal	Normal	Normal/Normal	Bajo	Bajo	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal
17	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Bajo
18	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal
19	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Bajo	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Bajo
20	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal
21	Normal	Normal	Normal/Normal	Normal	Normal					

Anticuerpos antihipofisarios

Ninguno de los 21 y 17 pacientes analizados por western blot en la visita 1 y 2 demostró presencia de los anticuerpos.

Estudios de imagen

En 5 pacientes se realizó RMN sin contraste, ninguno mostró alguna anormalidad en el estudio.

Análisis comparativo

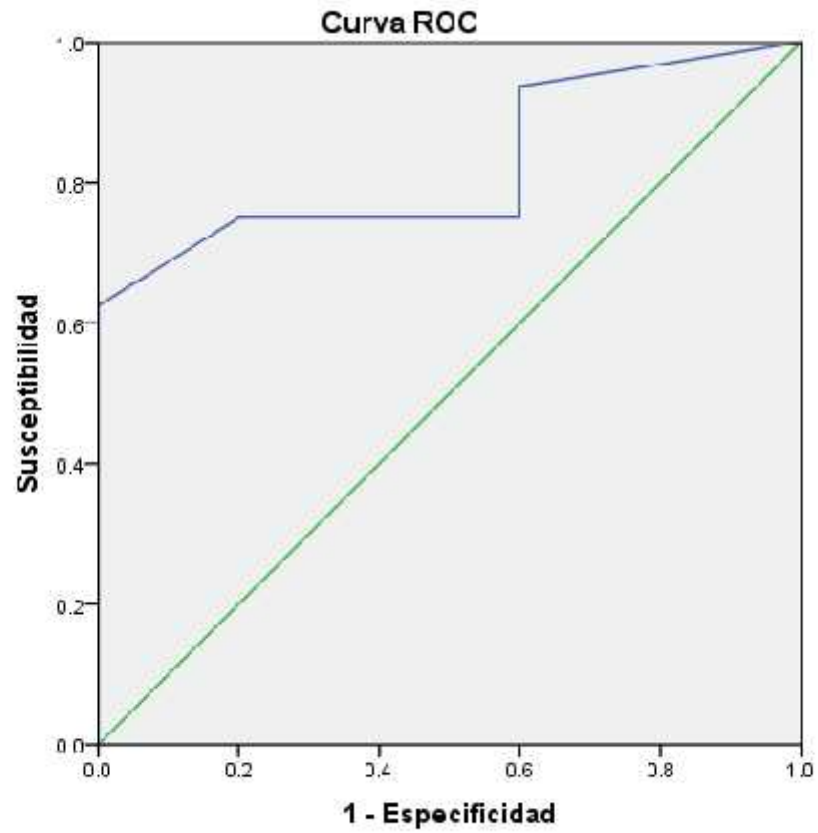
Entre los pacientes que demostraron hipopituitarismo a los 6 meses de seguimiento (5) y aquellos que fueron sanos, con valores normales (12) se realizó un análisis comparativo. La única variable con diferencia estadística fue la presión sistólica al momento del choque 74 ± 13.4 vs 102.6 ± 26.4 mmHg ($p=0.034$). El resto de las variables se presentan en la tabla 3. Posteriormente se realizó una curva ROC (Tabla 4) para buscar el punto de corte ideal de presión arterial sistólica, el cual fue 85mmHg con una sensibilidad de 75% y especificidad de 80% y un AUC 0.825. Se aplicó este punto de corte para nuestra población y el 80% de los pacientes con SS demostró una presión sistólica <85 mmg ($p=0.047$) con un factor protector de 0.075 IC95% 0.006 – 0.954 (Tabla 6).

TABLA 3**Análisis comparativo entre pacientes con hipopituitarismo y sanas**

Variable	Hipopituitarismo (5)	Sanas (12)	p
Edad (años)	28.2± 4.7	24.13± 5.5	0.159
Edad gestacional (semanas)	39.06± 1.4	38.38± 2.36	0.603
Peso del producto (gramos)	3458± 539.3	3272.5± 616.9	0.554
Grado de choque (1-2) (3-4)	0 (0%) 5 (100%)	6 (38%) 10 (62%)	0.262
Sangrado en mL	2420± 1247	1950± 1172	0.450
Soluciones infundidas en mL	4090± 2419	2706± 1519	0.155
Presión sistólica (mmHg)	74± 13.4	102.6±26.4	0.034
Presión diastólica (mmHg)	46± 13.4	62.3±20.3	0.132
Frecuencia cardiaca (lpm)	126± 13.8	115.3± 22	0.328
Tiempo a estabilidad (minutos)	77± 41	74.6± 26.3	0.780
Hb pre-evento (g/dL)	12.1± 0.74	12.4±1.2	0.549
Hb post-evento (g/dL)	10.2± 1.9	8.7±1.8	0.132
Unidades de sangre	4 (2- 18)	3 (1 – 9)	0.398

TABLA 4

Curva ROC para presión arterial sistólica



Los segmentos diagonales son producidos por los empates

AUC	P	IC -95%	Sensibilidad	Especificidad
0.825	0.032	0.644 -1.000	75%	80%

TABLA 5

Aplicación de presión arterial sistólica <85mmHg y su riesgo para hipopituitarismo

<85mmHg	Hipopituitarismo			
		No	Si	Total
	Si	3 (25%)	4 (80%)	7 (41%)
	No	9 (75%)	1 (20%)	10 (59%)

p	RR	IC 95%
0.047	0.075	0.006 – 0.954

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

El objetivo primario de este estudio fue valorar la alteración de la reserva hipofisaria a las 4 semanas y 6 meses en pacientes con sangrado postparto.

Los resultados del presente estudio evidencian que ocurren alteraciones durante estos 2 tiempos de medición de la reserva funcional hipofisaria, sin embargo, es importante recordar que el estado fisiológico del embarazo nos induce una disminución del FSH/LH y hormona de crecimiento, que puede persistir en el estado postparto, mientras que cortisol y prolactina, permanecen estables.

Para la interpretación de resultados de este trabajo, se consideró como hipopituitarismo cuando al menos una línea celular se encontró alterada a los seis meses del parto. Cinco pacientes (28%) fueron reportados como hipopituitarismo. Dicho resultado es cercano a lo reportado previamente por Matsuwaki et al, quienes documentaron una incidencia de 33% en nueve pacientes posteriormente a sangrado masivo postparto (11). En otros estudios han reportado una incidencia mucho menor, sin embargo, la mayoría de estos estudios solo han estudiado los casos de manera retrospectiva por medio del expediente clínico. (11, 24)

Es notable el estudio de Zargar et al, donde encontraron una incidencia de 1.27% en población general en India donde ellos hicieron el tamizaje partiendo de 11,700 pacientes, analizando finalmente a 170 pacientes con disfunción hipofisaria, de las cuales 149 fueron diagnosticadas con síndrome de Sheehan. Esto representa una incidencia de 87% del diagnóstico de SS en población con hemorragia postparto severa (21). Por otro lado, Feinberg et al, mediante el uso de encuestas de manera retrospectiva encontraron una incidencia de 0% (26), esto puede ser explicado debido a que solo analizaron pacientes que reportaron síntomas y finalmente el tamaño de muestra fue de 8.

Es importante resaltar que las pacientes participantes en este estudio en general son jóvenes (28 años) en comparación con el estudio de Matsuwaki (41 años), lo que puede explicarse debido a la distribución de la pirámide poblacional mexicana. Todas las gestaciones llegaron a término con peso y Apgar normal de los recién nacidos. La causa más frecuente en nuestro grupo de sangrado fue atonía uterina (66%) en contraste con el grupo japonés, donde la causa más común fue desprendimiento de placenta (66%) (11).

La cantidad de sangrado en nuestro grupo fue mayor a la previa reportada por Zargar (21) y Ramiandrasoa (29), aunque menor a lo reportado por Matsuwaki (11). En la tabla 6 se aprecia la comparación de nuestro estudio con los previos reportados en la literatura.

TABLA 6**Comparación de cantidad de sangrado e incidencia de hipopituitarismo**

Autor	Sangrado (mL)	Porcentaje hipopituitarismo	Tipo estudio
Matsuwaki	9143±4021	33%	Ambispectivo
Dokmetas	No reportado	100% (Solo pacientes con SS)	Retrospectivo
Ramiandrasoa	>1000	100% (Solo pacientes con SS)	Retrospectivo
Zargar	>500 en 24 horas	36%	Retrospectivo
González	2420±1247	28%	Prospectivo

En relación a las deficiencias hormonales, en nuestro grupo de pacientes la deficiencia más frecuente fue la de hormona de crecimiento, con un 100% de los pacientes afectados, similar a lo previo reportado en la literatura (Tabla 7).

TABLA 7**Frecuencia de deficiencia de hormona de crecimiento en estudios previos**

Autor	Frecuencia
Dokmetas	100%
Sert	100%
Ramiandrasoa	95%
Gei	100%
González	100%

En cuanto a los resultados de estudio por imagen con resonancia simple magnética ninguno de nuestros pacientes presentó datos de anormalidad, contrastando con previos estudios por Sherif y Sert (25) donde encontraron una frecuencia de 20 y 28% de silla turca vacía en pacientes con SS. Sin embargo, es importante recalcar que los pacientes en estas 2 cohortes, ya estaban diagnosticados como SS y tenían al menos 10 años de evolución del diagnóstico, en nuestros pacientes se obtuvo la RMN a los 6 meses del evento y actualmente se desconoce el tiempo que se perpetúa una silla turca vacía en pacientes posterior a sangrado postparto masivo.

En cuanto a la medición de anticuerpos anti-hipofisarios (AAH) en nuestra cohorte de pacientes ninguna presentó la presencia de estos, sin embargo, otros grupos han reportado presencia en el 35% y 63% (8, 9, 15). Es importante recalcar la técnica que se utilizó, siendo el western blot (WB) la que ha reportado la mejor sensibilidad y la inmunofluorescencia la menor, no obstante, en nuestro grupo no fue posible detectarlos por medio de WB. A la fecha muy pocos grupos han investigado esta variable y no existen pruebas estandarizadas comerciales para valorar la presencia de estos, lo cual puede explicar nuestros resultados, al igual que los reportes previos, los pacientes tenían al menos 5 años de diagnóstico previo de SS y ninguno se ha realizado en un periodo de mediano plazo como nuestro grupo, es importante continuar un seguimiento y vigilar la presencia de estos en tiempos posteriores. La tabla 8 resume los estudios previos realizados.

Es importante resaltar la evidencia encontrada en este estudio respecto a la alteración de las líneas celulares a corto plazo (FSH, LH, ACTH, GH, PRL) de manera prospectiva, la persistencia de las mismas a mediano plazo y la autolimitación en algunas pacientes, lo cual abre camino para la investigación y poder conocer mejor esta relación, sin embargo, a pesar de estas alteraciones, las pacientes se mantuvieron asintomáticas en la totalidad del estudio, por lo tanto, se desconoce verdaderamente el tiempo en que se desarrollan las manifestaciones clínicas dependiendo del tipo de disfunción.

TABLA 8

Estudios previos con búsqueda de anticuerpos anti-hipofisarios

Autor	AAH	Evolución (años)	N	Técnica
Goswami	63%	5	19	Western blot
De Bellis	35%	25	20	Inmunofluorescencia
González	0%	6 meses	18	Western blot

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES

Los resultados de estudio permiten aceptar en conclusión la hipótesis alterna en la cual la reserva hipofisaria funcional sufre un cambio posterior al sangrado postparto. Hasta el 28% de las pacientes que experimentan un sangrado masivo presentan hipopituitarismo en al menos una línea celular. El eje más frecuentemente afectado es el eje de hormona de crecimiento en un 100% de nuestros pacientes. A los 6 meses de seguimiento no se detectó presencia de anticuerpos anti-hipofisarios o alteraciones estructurales hipofisarias en las pacientes que presentaron SS. Este es el primer estudio en su tipo en corroborar de manera directa la presión arterial sistólica $>85\text{mmHg}$ como un factor protector para el desarrollo de SS.

El tamaño muestral del presente estudio representa una limitación debido a lo infrecuente de la incidencia del SS, junto con la no disponibilidad comercial de anticuerpos anti-hipofisarios, las diferentes técnicas descritas para su determinación en la literatura y la duración de las pacientes, que por la naturaleza fluctuante de las pacientes que acuden a nuestro hospital, permiten solo un seguimiento a mediano plazo.

Es importante continuar un seguimiento a largo plazo a esta cohorte de pacientes para corroborar si hay cambios estructurales hipofisarios y/o aparición de anticuerpos y valorar si son candidatas a terapia de reemplazo hormonal a lo largo de los años.

CAPITULO IX

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prick BW, Auf Altenstadt JF, Hukkelhoven CW, Bonsel GJ, Steegers EA, Mol BW, et al. Regional differences in severe postpartum hemorrhage: a nationwide comparative study of 1.6 million deliveries. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015;15(1):473.
2. de Souza Mde L, Laurenti R, Knobel R, Monticelli M, Bruggemann OM, Drake E. Maternal mortality due to hemorrhage in Brazil. *Revista latino-americana de enfermagem*. 2013;21(3):711-8.
3. Velasco-Murillo V, Navarrete-Hernandez E. [Maternal mortality in the IMSS: an analysis from the perspective of mortality and lethality]. *Cirugia y cirujanos*. 2006;74(1):21-6.
4. Leal LA, Rodriguez MR, Huerta ES, Cornejo AV, Barradas Mdel R. [Maternal mortality. Experience of five years in Northern Veracruz IMSS Delegation]. *Ginecologia y obstetricia de Mexico*. 2009;77(11):508-11.
5. Karolinski A, Mercer R, Micone P, Ocampo C, Mazzoni A, Fontana O, et al. The epidemiology of life-threatening complications associated with reproductive process in public hospitals in Argentina. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2013;120(13):1685-94; discussion 944-5.
6. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *The American journal of medicine*. 1988;85(2):217-20.
7. Sheehan HL. Postpartum necrosis of the anterior pituitary. *J Pathol Bact*. 1937;45:189-214.

8. De Bellis A, Kelestimur F, Sinisi AA, Ruocco G, Tirelli G, Battaglia M, et al. Anti-hypothalamus and anti-pituitary antibodies may contribute to perpetuate the hypopituitarism in patients with Sheehan's syndrome. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2008;158(2):147-52.
9. De Bellis A, Sinisi AA, Pane E, Dello Iacovo A, Bellastella G, Di Scala G, et al. Involvement of hypothalamus autoimmunity in patients with autoimmune hypopituitarism: role of antibodies to hypothalamic cells. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(10):3684-90.
10. Dokmetas HS, Kilicli F, Korkmaz S, Yonem O. Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2006;22(5):279-83.
11. Matsuwaki T, Khan KN, Inoue T, Yoshida A, Masuzaki H. Evaluation of obstetrical factors related to Sheehan syndrome. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014;40(1):46-52.
12. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary*. 2003;6(4):181-8.
13. Kilicli F, Dokmetas HS, Acibucu F. Sheehan's syndrome. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2013;29(4):292-5.
14. Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, Ayyildiz O, Erdemoglu M, Alpagat G. Assessment of bleeding disorders in Sheehan's syndrome: are bleeding disorders the underlying cause of Sheehan's syndrome? *Platelets*. 2011;22(2):92-7.
15. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA, Jaleel A, Gupta N. Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(9):4137-41.
16. Tessnow AH, Wilson JD. The changing face of Sheehan's syndrome. *The American journal of the medical sciences*. 2010;340(5):402-6.

17. Bellastella A, Bizzarro A, Coronella C, Bellastella G, Sinisi AA, De Bellis A. Lymphocytic hypophysitis: a rare or underestimated disease? *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2003;149(5):363-76.
18. Atmaca H, Arasli M, Yazici ZA, Armutcu F, Tekin IO. Lymphocyte subpopulations in Sheehan's syndrome. *Pituitary*. 2013;16(2):202-7.
19. Carmichael JD. Update on the diagnosis and management of hypophysitis. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2012;19(4):314-21.
20. Kayne RD, Burrow GN. Anterior pituitary function in women with postpartum hemorrhage. *The Yale journal of biology and medicine*. 1978;51(2):143-50.
21. Zargar AH, Singh B, Laway BA, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI. Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome). *Fertility and sterility*. 2005;84(2):523-8.
22. Crock PA. Cytosolic autoantigens in lymphocytic hypophysitis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998;83(2):609-18.
23. O'Dwyer DT, Smith AI, Matthew ML, Andronicos NM, Ranson M, Robinson PJ, et al. Identification of the 49-kDa autoantigen associated with lymphocytic hypophysitis as alpha-enolase. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(2):752-7.
24. Kristjansdottir HL, Bodvarsdottir SP, Sigurjonsdottir HA. Sheehan's syndrome in modern times: a nationwide retrospective study in Iceland. *Eur J Endocrinol* 2011;164:349–54
25. Abs R, Bengtsson B-A, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Tauber J-P, Wilton P, Wuster C. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: Demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol* 1999;50:703–713

26. Feinberg EC, Molitch ME, Endres LK. The incidence of Sheehan's syndrome after obstetric hemorrhage. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):975-9
27. Zuleyha Karaca, F. Kelestimur. Pregnancy and other pituitary disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25 2011 897–910
28. Sarina Schrager, Laura Sabo. Sheehan Syndrome: A Rare Complication of Postpartum Hemorrhage. *JABFP*, 2001,14 (5) 389-391.
29. Ramiandrasoa C, Castinetti F. Delayed diagnosis of Sheehan's syndrome in a developed country. A retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jul 17.
30. Stromberg S, Crock P. Pituitary autoantibodies in patients with hypopituitarism and their relatives. *Journal of Endocrinology* (1998) 157, 475–480

CAPITULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Julio César López Rodríguez

Candidato para el Grado de
Especialista en Ginecología y Obstetricia

Tesis: Impacto del Sangrado Postparto en la Reserva Hipofisiaria

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Río Bravo, Tamaulipas el 3 de diciembre de 1985,
hijo de Jesús Leonel López Cantú y Aurora Rodríguez Pruneda.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado
obtenido Médico Cirujano y Partero en 2010.

