



Revisión

Síndrome de Sheehan: marcador de subdesarrollo

Alfredo Jácome-Roca  ^{1, 2}

¹Academia Nacional de Medicina de Colombia, Bogotá, Colombia

²Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Jácome-Roca A. Síndrome de Sheehan: marcador de subdesarrollo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(4):e921. <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.921>

Recibido: 02/Abril/2024

Aceptado: 06/Agosto/2024

Publicado: 12/Diciembre/2024

Resumen

Contexto: el síndrome de Sheehan es una de las causas del hipopituitarismo y se presenta cuando hay una necrosis hipofisiaria posparto debido al shock hipovolémico que resulta de una hemorragia masiva.

Objetivo: conseguir información sobre nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos en países desarrollados sobre datos históricos, manifestaciones clínicas, diagnóstico, etiopatogenia, epidemiología, tratamiento y pronóstico del síndrome de Sheehan.

Metodología: para elaborar esta revisión narrativa, se hizo una búsqueda de la literatura en las bases de datos de PubMed, Google Scholar, Lilacs y Scielo, utilizando los términos anotados como palabras clave y la revisión del listado de referencias (en "bola de nieve") de los estudios seleccionados.


Resultados: las series más grandes provinieron de países como India y China, y algunas de América Latina, aunque también hubo otras provenientes de países desarrollados. Las originadas en África no mostraron el problema real, ya que muchos pacientes morían sin ir al hospital o permanecían bajo el manejo de chamanes. Al momento del diagnóstico, la clínica suele ser florida. Solo hubo un estudio en la India que exploró la prevalencia; además, hubo series menos grandes, pero con casos bien estudiados y con tecnología actual. En los países desarrollados se hizo prevención, dando la mejor atención obstétrica posible, donde el diagnóstico diferencial se hizo entre hipopituitarismo, manifestaciones psiquiátricas, hiponatremia, hipoglicemia severa, diabetes insípida, problemas de coagulación o de autoinmunidad, además de la presencia clínica de las clásicas deficiencias hormonales, actuando rápido en los pocos y frecuentes casos agudos. Se observó la divulgación de casos clínicos con alguna característica especial.

Conclusiones: el síndrome de Sheehan es poco frecuente, pero se puede ver en algunas mujeres con historia de hemorragia masiva posparto. El diagnóstico a menudo se hace tardíamente y los pacientes tienen deficiencia hormonal sintomática, por lo que se les debe dar terapia de suplencia, con el fin de mejorar la calidad de vida y evitar un potencial riesgo de muerte.

Palabras clave: pan hipopituitarismo, síndrome de Sheehan, necrosis hipofisiaria posparto, enfermedades raras, hemorragia posparto, amenorrea, silla turca vacía, lactancia fallida, hipoglicemia, hiponatremia.

Destacados

- El síndrome de Sheehan, o hipopituitarismo secundario a una necrosis hipofisiaria posparto, es básicamente una patología del subdesarrollo.
- Del continente asiático y de la subregión de América Latina provienen las series más grandes. De África, las pocas series que hay no revelan la gravedad del problema, debido a que muchos pacientes mueren sin llegar al hospital.
- El diagnóstico se hace con marcado retardo, por lo inespecífico de los síntomas. Los pacientes sintomáticos encontrados tardíamente tienen a menudo una clínica florida, con agalactia, hipostrogenismo, deficiencia de la hormona de crecimiento, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal.
- La evaluación de la función hipofisiaria se hace mediante la prueba de reserva hipofisiaria, mientras que el diagnóstico de la silla turca vacía se realiza con resonancia magnética de la base del cráneo y silla turca, con contraste.

 **Correspondencia:** Alfredo Jácome-Roca, carrera 7 # 65-11, Academia Nacional de Medicina, Bogotá, Colombia.
Correo-e: ajacomero@gmail.com

Sheehan's syndrome: A marker for underdevelopment

Abstract

Background: Sheehan's syndrome is a cause of hypopituitarism and occurs when there is postpartum pituitary necrosis due to hypovolemic shock resulting from massive hemorrhage.

Purpose: to obtain information on new diagnostic and therapeutic approaches in developed or underdeveloped countries, on historical data, clinical manifestations, diagnosis, etiopathogenesis, epidemiology, treatment and prognosis of Sheehan's Syndrome.

Methodology: To prepare this narrative review, a literature search was carried out in the PubMed, Google Scholar, Lilacs and Scielo databases using the terms noted as keywords; and the review of the list of references (in "snowball") of the selected studies.

Results: The largest series come from countries like India and China, some from Latin America, although there are also others from developed countries. Those originating in Africa do not show the real problem, since many patients die without going to the hospital, or remain under the management of shamans. At the time of diagnosis, the clinic is usually florid. There is only one study in India that explores prevalence, and there are smaller series, but with well-studied cases, with current technology. In developed countries, prevention is done by providing the best possible obstetric care.

The differential diagnosis is made between hypopituitarism, psychiatric manifestations, hyponatremia, severe hypoglycemia, diabetes insipidus, coagulation or autoimmunity problems, in addition to the clinical presence of classic hormonal deficiencies, acting quickly in the rare acute cases. The publication of clinical cases with some special characteristics is still observed.

Conclusions: Sheehan's syndrome, although rare, can be seen in some women with a history of massive postpartum hemorrhage. The diagnosis is often made late, when patients have symptomatic hormonal deficiency, so they must be given replacement therapy, to improve quality of life and avoid risk of death.

Keywords: Panhypopituitarism, Sheehan's Syndrome, Postpartum pituitary necrosis, Rare diseases, Postpartum hemorrhage, Amenorrhea, Empty Sella, Lactation failure, Hypoglycemia, Hyponatremia.

Highlights

- Sheehan's syndrome, a form of hypopituitarism secondary to postpartum pituitary necrosis, is basically a pathology of underdevelopment.
- The largest series come from the Asian continent and the Latin American subregion. From Africa, the few series that exist do not reveal the severity of the problem because many patients die without reaching the hospital.
- Diagnosis is made with a marked delay, due to the no specificity of the symptoms. Symptomatic patients found late often have a florid clinical picture, with agalactia, hypoenestrogenism, growth hormone deficiency, hypothyroidism and adrenal insufficiency.
- Evaluation of pituitary function is done with a test of pituitary reserve. Demonstration of an empty Sella Turcica is done with magnetic resonance imaging of skull base and Sella, using contrast media.

Introducción

El síndrome de Sheehan (SS) es el hipopituitarismo causado por una necrosis hipofisiaria posparto y el infarto es debido al shock hipovolémico por una hemorragia masiva de la parturienta (1-7). Una mala calidad de atención obstétrica aumenta su riesgo y, además, hay partos que suelen ser atendidos en la casa, por lo que se relacionan a menudo con placenta retenida, trabajo prolongado o atonía uterina, sin la posibilidad de transfusiones, cesárea o histerectomía.

Dicho infarto pituitario es raro en países desarrollados, debido a una atención obstétrica

de calidad (4). Por esta razón, el SS aparece en la lista de enfermedades raras, aunque se insiste que no se conoce la prevalencia (8-9). No obstante, en países industrializados se busca una alta prevención y también su búsqueda en casos de hipopituitarismo, observándose que no es tan infrecuente, debido a su presencia en mujeres migrantes que parieron en sus países de origen.

Hay que anotar que es diferente la presentación en una paciente con hemorragia posparto en un sitio sin recursos o la que se presenta en un sitio de tercer nivel. La identificación de las pacientes se da debido al riesgo que tienen de hemorragia posparto y la aplicación de un "código rojo" puede marcar la diferencia en cuanto a la morbilidad y

la mortalidad. En estas pacientes, los síntomas pueden ser más tardíos, hasta 10 años después del evento obstétrico.

El SS puede tener una clínica sutil y, a veces, inespecífica, como astenia y dolores generalizados (5, 10–11). Además, la detección de las deficiencias es demorada y puede realizarse entre los 6 meses y los 30 años, aunque usualmente varía entre los 7 y 19 años (1–2). Por otra parte, el hipopituitarismo puede ser parcial o total, y a veces se presenta de forma escalonada o se mantiene oculto hasta que una situación de estrés (cirugía, infección) produce una insuficiencia suprarrenal aguda, si no tiene terapia con cortisona. Esta revisión narrativa tiene por objeto hacer una actualización del enfoque actual.

Materiales y métodos

La búsqueda de información para esta revisión narrativa se hizo en las bases de datos de PubMed, Google Scholar, Lilacs y SciELO, usando las palabras clave mencionadas en el resumen y la revisión en “bola de nieve” de la bibliografía de artículos seleccionados.

Resultados

Historia

El síndrome de la necrosis hipofisiaria por shock hipovolémico posparto fue descrito por el patólogo Harold Leeming Sheehan, tras informar una serie de 12 casos entre 72 autopsias de pacientes que habían muerto por dicho *shock* (12); sin embargo, quiso darle crédito a Simmonds, pues este ya había informado de un caso en 1914 de necrosis hipofisiaria puerperal, encontrado en la autopsia de una mujer séptica (13–14). El asunto fue que León Conrad Glinski había publicado un poco antes el caso de una mujer que en el puerperio se complicó con una hemorragia vaginal masiva y sepsis, muriendo al noveno día. Ese artículo apareció en idioma polaco, en una revista local poco conocida internacionalmente (15) y en una conferencia que el reconocido clínico español, Martín Pedro-Ponz, dio en Bogotá en 1963, propuso que llamáramos al hipopituitarismo “Síndrome de Simmonds–Sheehan”. Actualmente,

el nombre de Simmonds, el de Glinski (15) o el hipopituitarismo de Reye (16), han desaparecido de la literatura. El caso del primero se llamó “caquexia hipofisiaria” (de Simmonds), por la rápida pérdida de peso, llegando la paciente a pesar 33 kilos (17), sin embargo, el epónimo de Sheehan persiste (18).

Manifestaciones clínicas

¿Por qué es común que el diagnóstico de SS se haga tardíamente, con muchos años de retraso? Las razones pueden ser la inespecificidad del motivo de consulta o los síntomas obtenidos por anamnesis. Debido a la rareza del SS en países desarrollados, el médico podría no considerar este diagnóstico.

La característica clínica inicial del SS y de mayor frecuencia clínica (además de la astenia) es la agalactia (o hipogalactia), debido a una producción insuficiente de prolactina, sin embargo, hay mujeres que no se interesan en amamantar, y si ingresan a una unidad de cuidado intensivo, la norma es no amamantar (1). Por eso, este importante signo puede pasar desapercibido, pero si se hace una prolactinemia y el nivel es bajo antes de las seis semanas posparto, es indicio de SS.

Hay discusión sobre qué hormona se pierde primero en casos de hipopituitarismo; en el tumoral, primero desaparece la hormona del crecimiento, pero en otras etiologías primero se van las gonadotrofinas, además de la prolactina en el SS (19). Por esto, es frecuente la amenorrea (a veces oligomenorrea), que no se puede valorar si se le hizo histerectomía a la paciente. En el diagnóstico diferencial de un hipopituitarismo de origen tumoral, la cefalea es común, pero también en la fase aguda del SS. Después de una hemorragia abundante (o incluso sin ella) es común la astenia (como en el SS), pero no se le pueden hacer pruebas endocrinas dinámicas a toda puérpera que presente esta adinamia.

Otros síntomas son pérdida de la libido, atrofia genital, desaparición total o parcial de las cejas, de los vellos púbicos y axilares por la deficiencia de hormonas sexuales, incluyendo los andrógenos suprarrenales u ováricos. La hipotensión es lo usual y también se presenta una despigmentación por falta de ACTH. La producción

de gonadotropinas, ACTH y prolactina puede preservarse o recuperarse en algunas pacientes, y se han dado casos de embarazos después del diagnóstico. Como los ovarios permanecen con función normal, es posible lograr embarazos de manera natural o con técnicas de fertilización *in vitro* (20).

De manera tardía se presenta el hipotiroidismo secundario, la deficiente secreción de cortisol y de andrógenos suprarrenales, con tendencia a la hipoglicemia, hiponatremia e hipotensión, relacionadas con la falta de ACTH/cortisol y hormona del crecimiento (21). El hipotiroidismo con baja secreción, o secreción inapropiadamente

alta de TSH, contribuye también a la hipotensión (y bradicardia), pero puede haber factores como hipoproteinemia por desnutrición o falla cardíaca por el mismo u otros motivos. La clínica clásica del hipotiroidismo incluye piel seca, apergaminada, fría y amarilla rojiza, por acumulación de carotenos; facies inexpresiva, caída de las cejas, astenia, intolerancia al frío, bradipsiquia y bradilalia, disfonía y retardo en la fase de relajación del reflejo aquiliano (6-7, 10-11).

En la tabla 1 se observa la clínica de las pacientes de una serie nuestra (11). Es de anotar que estas manifestaciones clínicas son similares a las vistas en series más grandes.

Tabla 1. Síntomas, signos y datos paraclínicos en ocho casos de síndrome de Sheehan* (número de pacientes, entre paréntesis)

Síntomas

- Amenorrea y agalactia (8)
- Astenia (7)
- Intolerancia al frío, anorexia, pérdida de peso (5)
- Letargo, pérdida de la libido (4)
- Lipotimias (3)
- Diarrea/estreñimiento (1 c/u)

Signos

- Palidez, pérdida del vello pubiano y axilar, piel seca, fría, apergaminada y carotenémica, y atrofia genital (8)
- Bradicardia, despigmentación de la piel y atrofia mamaria (7)
- Bradipsiquia, bradilalia e hipotensión (6)
- Pérdida de las cejas (5)
- Fase de relajación lenta, del reflejo aquiliano e hipotermia (3)
- Edemas, disfonía y diástasis de los músculos abdominales (2)
- Bradipnea (1)

Datos paraclínicos

- Anemia normocítica normocrómica (6)
- Hipoglicemia marcada (2) *
- Hiponatremia (1) **
- Hipogonadismo (8)
- Hipocortisolismo (2)
- Hipotiroidismo (7)
- Silla turca (normal en todas, por radiología convencional)

Nota: *seis pacientes tuvieron curva plana de tolerancia a la glucosa. No fue posible determinar las deficiencias de prolactina y de hormona del crecimiento, por falta de tecnología disponible. Una hipotiroidea severa estaba estuporosa, al borde del coma por mixedema. ** Otro caso de hiponatremia no incluido aquí fue visto posteriormente. Luego otra mujer con SS mejoró notablemente con la terapéutica, solo para que un tiempo más tarde regresara con el mismo cuadro clínico del inicio, porque el médico del pueblo no le creyó (a pesar de la nota medica) y le negó la fórmula.

Fuente: elaboración propia con datos de (11).

Hallazgos menos frecuentes

Algunas veces se puede comprobar una secreción inadecuada de hormona antidiurética e hiponatremia (22) o diabetes insípida (23) (por falta de arginina-vasopresina), lo que contribuye a la hipotensión (21-22). La hiponatremia es el desequilibrio hidroelectrolítico más frecuente en el SS, con una reducción de la depuración de agua libre observada por deficiencia de cortisol y por el hipotiroidismo (24); aunque no es infrecuente observar casos de hipoglicemia (por deficiencia de cortisol y hormona del crecimiento) e hiponatremia (21, 25-26), o con anemia. La presentación aguda de SS es más bien rara, pero es una emergencia médica (27-28).

Antes o después de la aparición clínica del SS se pueden ver alteraciones de tipo hematológico, tales como: anemia normocítica normocrómica (29), pancitopenia (30), coagulación intravascular diseminada, deficiencia adquirida de los factores VIII y de von Willebrand, con tiempos de protrombina cortos, tiempo parcial de tromboplastina activado, con elevación del fibrinógeno y de los niveles de dímero D (31), trombofilia con mutaciones genéticas, niveles más altos de homocisteína, en comparación con controles (32) y trombostenia (33).

Pueden asociarse problemas autoinmunes como hipofisitis antes o después del SS (34), anticuerpos contra la hipófisis y contra el hipotálamo (35-37), generados por el desprendimiento de tejido necrótico hipofisario; trombosis de venas profundas por trombofilia o autoinmunidad (36). No es claro que la autoinmunidad sea un factor etiológico del SS.

Además de la disminución del HDL, hay un caso de hiperbetalipo-proteinemia tipo III, con xantoma palmar (38), y otro de pancreatitis por hipertrigliceridemia (39). Además, también se observaron trastornos neuropsiquiátricos, como depresión posparto, psicosis, delirios o convulsiones (40-43).

El obstetra y el médico general deben reconocer tanto la presentación aguda como las enfermedades asociadas que pueden tener mal pronóstico (incluso la muerte), si no se realiza un reemplazo hormonal adecuado. Este buen control disminuye las complicaciones metabólicas y cardiovasculares (44-45). En la tabla 2 se incluyeron los datos de cinco series importantes (46-52) de India, China, Turquía y dos de América Latina (Costa Rica y Perú).

Tabla 2. Algunas características clínicas y hormonales de siete series de casos de SS

País/ autor (referencia)	India/ Sanyal y Raychau- dhuri (46)	China/ Du <i>et al.</i> (47)	Turquía/ Sert <i>et al.</i> (48)	Costa Rica/ Gei- Guardia <i>et al.</i> (49)	Francia Ramian- drasoa <i>et al.</i> (50)	Turquía/ Dökmetaş <i>et al.</i> (51)	Perú/ Ormea- Villavivencio (52)
#Pacientes	18	97	28	60	39	20	94
Edad del diagnóstico	47 DE 14	43,7 DE 12,4	48,2 DE 10,5	45,8 DE 10,6	N/I	60,1 DE 3,41	16-70 anos
Retardo del diagnóstico	15,3 DE 6,7	9,1 (promedio)	13,9 DE 6,0	13 (promedio)	Mediana 7 a,	26,8 DE 2,52	8,5 DE 2
Hx HPP*	94,40%	99,00%	100%	82,00%	97,40%	100%	100%
Agalactia	90,00%	74,20%	92,80%	67,00%	50,00%	70%	85,00%

Amenorrea	72,00%	82,50%	92,80%	73,00%	66,60%	70%	89,00%
Anemia	N/I***	74,40%	N/I***	N/I***	N/I	100%(9/9)	100%
Hiponatremia	22,20%	31,95%	32,10%	N/I***	3,50%	15,00%	131,4 +/- 1,40
Hipoglicemia	5,50%	23,71%	100%	N/I***	N/I	5,00%	20,00%****
Deficiencia en la hormona del crecimiento	100%	100%	100%	100%	95,60%	100%	100% (N = 31)
Deficiencia de PRL	83,30%	57,30%	95,00%	69,00%	58,00%	100%	100% (n = 13)
Deficiencia de TSH o T4	5,50% **	82,20%	100%	80,00%	92,00%	90,00%	72,00%****
Deficiencia de FSH/LH	88,80%	79,30 % / 85,50 %	100%	67,00%	80,00%	100%	78,00% ****
ACTH/ cortisol	5,50%	76,60 % / 73,10 %	100%	97,00%	83,00%	55,00%	91,00% ****
Diabetes insípida	N/I ***	1,03%	N/I***	N/I***	0	0	4,25%
Silla turca vacía (RM)	67,70%	81,10%	100 %	N/I***	55,26%	75,00 % Resto parcial	N/I***

Nota: *HPP: hemorragia masiva posparto, **Dos pacientes tuvieron leve elevación de TSH, ***N/I: no informada. ****Hipoglicemia sintomática. En este estudio, un 15% tuvo manifestaciones psiquiátricas, un 66% cortisol bajo (N = 30 pacientes estudiadas), un 100% hormona del crecimiento (N = 31 estudiadas, 30 sin respuesta a L-Dopa). Además, 61 pacientes estuvieron en límite inferior bajo de FSH/LH, sin diferencia significativa con controles normales y también se presentó hipotiroidismo en 76 pacientes, otros 7 tuvieron TSH ligeramente aumentada y prolactina baja en 13 pacientes estudiadas.

Fuente: elaboración propia con datos de (46-52).

Laboratorio y pruebas dinámicas

La valoración endocrina se hizo con una prueba de reserva hipofisiaria. Se inició con la medición basal de las hormonas hipofisiarias: GH, prolactina, TSH, ACTH, FSH y LH, medición de pruebas de función tiroidea (T3, T4 total y T4 libre), cortisol

total y cortisol libre en saliva y con la valoración de GH y ACTH en la prueba de hipoglicemia, y de TRH para medir hormonas tiroideas y prolactina. La administración de GnRH debe demostrar la falta de respuesta de las gonadotropinas (53-54). La administración de las hormonas estimulantes puede ser combinando tres o cuatro hormonas

para administrar al tiempo (55-57) y los resultados son algo variables según los estudios, pero generalmente las primeras hormonas que se pierden son las somatomamotróficas (hormona del crecimiento y prolactina), porque estas células ocupan la periferia de la adenohipófisis y en el embarazo hay un notorio aumento de los lactotropos.

En la valoración por laboratorio, de 87 mujeres con SS (57) hecha por el grupo de Zargar en India (aclarando que no todas las pacientes tuvieron todas las pruebas), se calculó que entre el 63% y el 70% tuvieron pruebas de función tiroidea bajas, prolactina subnormal en un 54% y gonadotrofinas con valor subnormal o inapropiadamente normal en un 92% aproximadamente. Además, los niveles basales de hormona del crecimiento fueron subnormales en todos los casos, mientras que se observó cortisol bajo en el 71% de casos. Finalmente, todos los casos tuvieron 100% de falta de respuesta en la prueba de tolerancia a la insulina (en los pacientes en quienes se hizo), mientras que la afectación del corticotropo estuvo en un 85%.

Imagenología

La detección de la necrosis hipofisiaria se puede hacer con resonancia magnética (RM) con contraste, o si hay contraindicación, con tomografía axial computarizada (TAC) también con contraste, que mostraría una silla turca pequeña o vacía (58-59), aunque no siempre.

Se detecta una silla vacía en un 70% de los casos y en resonancias posteriores se puede ver parcialmente vacía en un 30%. Aunque en las series que mencionamos antes, los porcentajes fueron algo diferentes, en un trabajo coreano sobre 26 pacientes diagnosticados con SS, se estudiaron con TAC de alta resolución, al tiempo que se correlacionaron con pruebas secuenciales de función endocrina. La imagenología encontró 21 casos de silla vacía completa, 4 parcialmente vacía y 1 normal. Entre las parciales, se demostró panhipopituitarismo solo en una, pero esta entidad se vio en 20 de los 21 casos de completamente vacía. En las 25 primeras pacientes, la respuesta de hormona de crecimiento a la hipoglicemia y la de la prolactina postTRH estuvieron bloqueadas (60).

Etiopatogenia

Es claro que el infarto hipofisiario se produce cuando a la "hipófisis suculenta" de la parturienta se le suma la hipovolemia con hipotensión por una pérdida masiva de sangre. La adenohipófisis es la parte generalmente afectada, pues su irrigación es de baja presión, y rara vez se afecta la neurohipófisis, con irrigación de alta presión. Durante la preñez aumenta el tamaño de la pituitaria de un 45% (primer trimestre) a un 120-136% hacia el término; el tamaño normal de la hipófisis (de 4 a 8 mm), en el embarazo pasa a ser de 10 a 12 mm (por aumento de demandas hormonales, por ejemplo, mayor trabajo de los lactotropos que se preparan para la lactancia). El flujo aumenta y la glándula se ve afectada si hay hipovolemia puerperal, la adenohipófisis en un 90% y en 10% la neurohipófisis (61). Un parto prolongado, con placenta retenida, suele favorecer una mayor pérdida de sangre, por lo que un parto rural o casero, con deficiente atención obstétrica, suele ser el ambiente usual para que una hemorragia no pueda ser atendida y que haya ausencia de monitoreo materno-fetal. En ello influyen también las creencias ancestrales: una de las pacientes informadas en esta serie de casos (11), ante la distocia, fue amarrada y colgada al techo por los pies, durante tres días. Obviamente perdió mucha sangre. La mala atención obstétrica se presume para habitantes de la selva profunda o de pueblos distantes, aunque no es así, sorprendentemente se ven casos en las laderas de grandes ciudades, donde la falta de educación en el entorno familiar influye al tomar decisiones irracionales.

Como los signos y síntomas del hipopituitarismo total o parcial pueden presentarse en las primeras semanas del puerperio, se recomienda una valoración endocrina unos meses después de la fecha del parto, para una detección y tratamiento precoces (2). Además del shock hemorrágico, otros factores patogénicos son una silla turca pequeña, vasoespasmo severo de las arterias hipofisiarias, coagulación intravascular diseminada, otros problemas preexistentes de coagulación y autoinmunidad (como en la hipofisitis linfocitaria) con anticuerpos a hipófisis y a hipotálamo, que pueden perpetuar la

destrucción de la adenohipófisis, si la necrosis no ha sido completa (2, 10, 34-36).

Para el diagnóstico, el médico debe identificar factores de riesgo, como el antecedente de hemorragia posparto, alteraciones de la coagulación, gestación múltiple, sobredistensión uterina, o trabajo de parto prolongado, de tal manera que la remisión a un hospital de tercer nivel sea precoz.

Epidemiología

La mayoría de los expertos considera que la incidencia es de difícil cálculo, pues depende de la calidad de la atención obstétrica. Debido a la diferente prevalencia en relación con el desarrollo del país, en los desarrollados el problema se enfoca desde ángulos como la hemorragia posparto o causas de hipopituitarismo en mujeres, que también pueden ser tumorales.

Catorce millones de mujeres en el mundo sufren anualmente una hemorragia posparto severa, lo que hace que esta complicación sea la principal causa de muerte materna. Si la madre muere, el recién nacido también tiene un alto riesgo de morir (2). Si no muriese la madre, la posibilidad de presentar un hipopituitarismo sería alta (30%). El principal factor de riesgo del SS es el embarazo (10), ya que la misma hemorragia y el shock hipovolémico en una mujer no embarazada no afecta la hipófisis.

Según cálculos de la Organización Mundial de la Salud, la mayoría de las pacientes con SS nunca son diagnosticadas, aunque este sea un grave problema de salud pública. Calculan que anualmente fallecen 100000 mujeres en el mundo por esta causa y que existen en el planeta tres millones de mujeres con SS (62).

Este síndrome es la sexta causa de deficiencia de hormona del crecimiento, con una incidencia del 3,1% de estos casos (19). La prevalencia de SS en Islandia (país desarrollado) fue calculada en 5,1 por cada 100000 mujeres (34) o de 5 pacientes por cada 100000 nacimientos (7). En el valle de Kashmir (India) se hizo un estudio de prevalencia y se tamizaron 11700 mujeres que presentaban algún síntoma sospechoso de SS, la mayoría con hemorragia posparto, 2/3 de las cuales tuvieron su parto en casa. Al momento del parto, el 75%

eran menores de 40 años, de allí se reclutaron 403 pacientes, pero por diversas razones, el estudio hormonal e imagenológico completo solo se realizó en 170 de ellas, en las cuales se confirmó SS en 149. Basados en los datos de un censo practicado en la región de Kashmir, calcularon que el número de mujeres parturientas ≥ 20 años con SS debiera ser de 38691, convirtiéndolo en un grave problema de salud pública (3,1% de las mujeres) (63).

En otro estudio realizado en Nigeria, la prevalencia fue muy inferior, de 11 casos de SS durante un periodo de cinco años, y de 28 casos documentados en África (64). Al tener en cuenta que en los países subsaharianos la atención obstétrica es probablemente peor que en India, se sugirió que las pacientes afectadas no llegaban vivas a los centros hospitalarios, o acudían a chamanes. El grupo del centro médico en Kashmir había publicado antes una serie de 86 mujeres comprobadas de SS, vistas en una década (57).

La incidencia del panhipopituitarismo publicada en un estudio en España mostró que se presentaban 45,5 casos por cada 100000 personas, causados por: tumor hipofisiario (61%), no hipofisiario (9%), causa no tumoral (30%) y SS (6%). La mitad de estas pacientes presentaban entre 3 y 5 deficiencias de hormonas pituitarias, con mayor prevalencia de insuficiencia de gonatropinas en las causas no tumorales. La población analizada longitudinalmente correspondió a 1020764 personas de observación (65). En Turquía, el 27,6% de 338 mujeres con hipopituitarismo presentaron SS, y en Filipinas, el 14% de 82 mujeres con hipopituitarismo (3).

La frecuencia de SS en países desarrollados ha disminuido notoriamente. Al seguir por 10 años a 392 mujeres en Japón, que perdieron más de 0,5 litros de sangre en el parto, ninguna tuvo SS (66-67), tampoco en 55 pacientes seguidas por cuatro años en Estados Unidos (68), y en Reino Unido solo se encontró un caso de SS entre 404 mujeres con hipopituitarismo (3).

En estudios más recientes, en el año 2013, en una población de 405218 pacientes seguidas por un periodo de 10 años, se encontraron 209 casos de hipopituitarismo (56,9% mujeres), pero de estos no hubo pacientes con SS, lo cual

probablemente se debió a una buena atención en salud (69). La prevalencia de hipopituitarismo fue de 37,5 casos/100 000 habitantes (incidencia de 2,07 casos/100 000 habitantes).

Discusión

Pocos casos en países desarrollados

Algunas publicaciones refieren su rareza, otras no tanto, como se dijo, posiblemente por la migración de mujeres de Asia y África, cuyos partos fueron en los países de origen. Dichos estudios corresponden a Francia (50), Islandia (70), España (65) y Japón (67). En países industrializados como Turquía (1, 3, 7, 21, 48, 51), China (40), India (4, 46, 57, 71-72), y otros, las instituciones donde se hicieron los estudios fueron hospitales de tercer nivel, pero los partos hemorrágicos ocurrieron en sitios con ausente calidad obstétrica.

El problema en Colombia y en América Latina

Además de las series de Costa Rica con 60 pacientes (49), Perú con 94 (52), y Colombia con 32 (73-75) y 8 (11), también hay 11 casos informados en Jamaica (49).

El primer caso de SS en Colombia fue informado por Alberto Jamis-Muvdi en la Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (75), quien se enfocó en el resultado del tratamiento. La segunda publicación correspondió a Alberto Reyes Canal en 1961, describiendo en la Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología tres casos vistos en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá (75). Posteriormente se publicaron, primero un caso clínico y luego nuestra serie de ocho pacientes, vistas en el Hospital San Ignacio de la Universidad Javeriana (76, 11). También se presentó una serie de 32 casos de SS con hipotiroidismo secundario del Hospital San Vicente Fundación Medellín, en un congreso colombiano de Medicina Interna (77). Solo se informaron datos clínicos y laboratorio general.

Otros estudios fueron reportados más recientemente, como lo son el informe de caso de Contreras-Zúñiga en Cali (2009) (73), una

revisión de Gustavo Gómez-Tabares, de Cali, Colombia (10) y el caso de Pernet-Martínez (78).

Tratamiento

La terapia de suplencia debe iniciarse con hidrocortisona de 15-20 mg en la mañana y 5-10 mg en la noche, posteriormente levotiroxina, la cual se inicia con la cuarta parte o la mitad de la dosis, hasta la de mantenimiento (75 mcg). Si a la paciente se le practicó una histerectomía con ooforectomía (algo inusual esta última por ser pacientes jóvenes), podría estar indicada si tienen hipoestrogenismo y se da terapia continua de estrógenos equinos conjugados (como en la mujer menopaúsica), pero si el útero está intacto, se le da terapia cíclica con estrógenos por 21 días, los últimos 12 de ellos, acompañados de medroxiprogesterona de 5-10 mg. Además, se prefieren 12 días de progesterona en vez de 10, porque con 10 aparecen algunos casos de hiperplasia endometrial. Probablemente regresen las menstruaciones y en algunas pacientes hay que considerar terapia androgénica, pues también tienen esta deficiencia.

Debido a que las pacientes se encuentran en una madurez temprana, muchos expertos recomiendan suplencia con hormona del crecimiento, sin embargo, como la mayoría de los casos son vistos en países del tercer mundo, probablemente no esté disponible, o puede que la paciente o el seguro no la paguen, por lo que en este caso se omitiría (19, 71).

Conclusión

El SS es en general poco frecuente, pero es aún más raro en los países desarrollados. Aun así, es la causa más frecuente de hipopituitarismo en los países pobres y en vía de desarrollo, donde algunas mujeres con historia de hemorragia masiva posparto lo presentan con síntomas generalmente inespecíficos, por lo que el diagnóstico a menudo se hace tardíamente, cuando la deficiencia hormonal es sintomática.

Los síntomas pueden acentuarse ante diferentes tipos de estrés (cirugía, infecciones) y una vez que hay un diagnóstico clínico, la valoración posterior se hace con determinaciones

basales y con pruebas dinámicas para hormonas hipofisiarias. La imagenología muestra silla vacía, pero un tiempo después de la necrosis hemorrágica. Como hallazgos menos frecuentes se observa anemia normocítica normocrómica, hipoglicemia (sintomática) e hiponatremia, trastornos psiquiátricos, diabetes insípida, trastornos de coagulación o presencia de fenómenos autoinmunes.

En algunos pacientes se han observado embarazos naturales o por fertilización. La atención obstétrica de calidad hace casi inexistente este síndrome en países desarrollados, pero el médico debe conocer su existencia para diagnosticarlo, sobre todo en migrantes sin seguridad social o con recursos muy limitados.

A pacientes jóvenes premenopáusicas, se les debe dar terapia de suplencia, con el fin de mejorar su calidad de vida y evitar un potencial riesgo de muerte. Esta terapia incluye cortisona diaria, que se puede reforzar en caso de cirugía; y no es usual administrar mineralocorticoides, porque estos principalmente dependen del eje renina-angiotensina-aldosterona. Después de iniciado el corticoide, se puede comenzar con la levotiroxina, aumentando la dosis de forma gradual; además, la terapia con hormonas sexuales varía, de acuerdo con la existencia o no de útero y de ovario. Finalmente, en pacientes jóvenes es conveniente considerar la administración de hormona del crecimiento y también de andrógenos.

El pronóstico es excelente si se instaura un tratamiento y seguimiento adecuados. La ausencia de diagnóstico acarrea gran morbilidad y puede ser mortal en casos agudos o en aquellos que solo se manifiestan ante situaciones de estrés (infecciones, quemaduras, cirugía) y que pueden llevar al *shock*.

Implicaciones éticas

La elaboración o publicación de este artículo no tiene implicaciones éticas.

Declaración de fuentes de financiación

El autor no recibió financiación para la escritura o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

El autor no tiene ningún conflicto de interés en la escritura o publicación de este artículo.

Agradecimientos

A la bibliotecóloga Jenny Macheta Rico, de la Biblioteca Universitaria Jorge E. Cavelier y a la Academia Nacional de Medicina de Colombia, en Bogotá, por la consecución de numerosos artículos a texto completo para la elaboración de esta revisión.

Referencias

- [1] Keleştimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary*. 2003;6(4):181-8. <https://doi.org/10.1023/b:pitu.0000023425.20854.8e>
- [2] Schury MP, Adigun R. Sheehan Syndrome [internet]. En: StatPearls. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083621/>
- [3] Diri H, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Keleştimur F. Sheehan's syndrome: new insights into an old disease. *Endocrine*. 2016;51(1):22-31. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0726-3>
- [4] Shivaprasad C. Sheehan's syndrome: Newer advances. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(supl. 3):S203-7. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.84869>
- [5] Jácome Roca A. Hipopituitarismo. Bogotá: Academia Nacional de Medicina de Colombia. <https://anmdecolombia.org.co/wp-content/uploads/2020/04/Hipopituitarismo.pdf>
- [6] Tessnow AH, Wilson JD. The changing face of Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci*. 2010;340(5):402-6. <https://doi.org/10.1097/maj.0b013e3181f8c6df>
- [7] Karaca Z, Laway BA, Dokmetas HS, Atmaca H, Keleştimur F. Sheehan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16092. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.92>

<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- [8] Orphanet. Sheehan syndrome. Francia: Orphanet. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/91355>
- [9] National Center for Advancing Translational Sciences. Sheehan Syndrome. Estados Unidos: NIH; 2024. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7630/index>
- [10] Gómez Tabares G, Gutiérrez K. Síndrome de Sheehan, epidemiología, clínica, diagnóstico y manejo. *Rev Col Menopausia*. 2019;25(3):25-32.
- [11] Jácome-Roca A, García-Conti F. Evaluación del hipopituitarismo en el Síndrome de Sheehan. *Vniv Med*. 1970;12:239-57.
- [12] Sheehan HL. Post-partum necrosis of anterior pituitary. *J Pathol Bacteriol*. 1937;45:189-214.
- [13] Sheehan HL, McLetchie NG. Simmond's disease due to post-partum necrosis of anterior pituitary. *BJOG*. 1943;50(1):27-36. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1943.tb05964.x>
- [14] Simmonds M. Über Hypophysenschwund mit tödlichem Ausgang. *Dtsch Med Wochenschr*. 1914;40(7):322-3. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1190185>
- [15] Glinski LK. Z kazuistikiy zmian anatomopatologicznych w paszysadce mózgowej. *Przeglad lekarski*. 1913;52:13-4.
- [16] Reye E. Die ersten klinischen Symptome bei Schwund des Hypophysenvorderlappens (Simmondssche Krankheit) und ihre erfolgreiche Behandlung. *Dtsch Med Wochenschr*. 1928;54:696.
- [17] Ochoa MP. Caquexia hipofisiaria (enfermedad de Simonds). *Rev Med Hondurena*. 1937;7:338-42. <https://www.revistamedicahondurena.hn/assets/Uploads/A7-5-1937-7.pdf>
- [18] Obituary. Professor Harold Leeming Sheehan. *Brit Med J*. 1988;297:1465. <https://www.bmj.com/content/297/6661/1465>
- [19] Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Ståhl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, *et al*. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol*. 1999;50(6):703-13. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00695.x>
- [20] See TT, Lee SP, Chen HF. Spontaneous pregnancy and partial recovery of pituitary function in a patient with Sheehan's syndrome. *J Chin Med Assoc*. 2005;68(4):187-90. [https://doi.org/10.1016/s1726-4901\(09\)70247-3](https://doi.org/10.1016/s1726-4901(09)70247-3)
- [21] Makharia A, Lakhotia M, Tiwari V, Gopal K. Recurrent hypoglycaemia and dilated cardiomyopathy: delayed presentation of Sheehan's syndrome. *BMJ Case Rep*. 2021;14(6):e242747. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242747>
- [22] Putterman C, Almog Y, Caraco Y, Gross DJ, Ben-Chetrit E. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in Sheehan's syndrome: a rare cause of postpartum hyponatremia. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(5 pt. 1):1330-3. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90361-t](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90361-t)
- [23] Ann CS, Kim DS. Sheehan's syndrome associated with diabetes insipidus. *Lancet*. 1964;2(7368):1045-6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(64\)90993-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(64)90993-6)
- [24] Pham PC, Pham PA, Pham PT. Sodium and water disturbances in patients with Sheehan's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(3):E14. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.26918>
- [25] Bunch TJ, Dunn WF, Basu A, Gosman RI. Hyponatremia and hypoglycemia in acute Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16(5):419-23.
- [26] Boulanger E, Pagniez D, Roueff S, Binaut R, Valat AS, Provost N, *et al*. Sheehan syndrome presenting as early post-partum hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(11):2714-5. <https://doi.org/10.1093/ndt/14.11.2714>

- [27] Dejager S, Gerber S, Foubert L, Turpin G. Sheehan's syndrome: differential diagnosis in the acute phase. *J Intern Med.* 1998;244(3):261-6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1998.00370.x>
- [28] Matsuzaki S, Endo M, Ueda Y, Mimura K, Kakigano A, Egawa-Takata T, *et al.* A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):188. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1380-y>
- [29] Gokalp D, Alpagat G, Tuzcu A, Bahceci M, Tuzcu S, Yakut F, *et al.* Four decades without diagnosis: Sheehan's syndrome, a retrospective analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(11):904-7. <https://doi.org/10.1080/O9513590.2016.1190331>
- [30] Laway BA, Bhat JR, Mir SA, Zaman Khan RS, Lone MI, Zargar AH. Sheehan's syndrome with pancytopenia--complete recovery after hormone replacement (case series with review). *Ann Hematol.* 2010;89(3):305-8. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0804-9>
- [31] Pasa S, Altintas A, Cemil T, Mustafa D, Timucin CI, Bayan K, *et al.* Prothrombin time, activated thromboplastin time, fibrinogen and D-dimer levels and von-Willebrand activity of patients with Sheehan's syndrome and the effect of hormone replacement therapy on these factors. *Int J Hematol Oncol.* 2010;20(4):212-9.
- [32] Bayram F, Diri H, Sener EF, Dundar M, Simsek Y. Genetic expressions of thrombophilic factors in patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(11):908-11. <https://doi.org/10.1080/O9513590.2016.1198763>
- [33] Bayraktaroglu T, Colak N, Nalcaci M, Yenerel MN. Sheehan's syndrome associated with Glanzmann's Thrombasthenia: case report and literature review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(9):549-53. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1062726>
- [34] Honegger J, Giese S. Acute pituitary disease in pregnancy: how to handle hypophysitis and Sheehan's syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2018;43(4):465-75. <https://doi.org/10.23736/s0391-1977.18.02814-6>
- [35] Chiloiro S, Tartaglione T, Giampietro A, Bianchi A. Hypophysitis and pituitary atrophy. *Handb Clin Neurol.* 2021;181:149-59. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820683-6.00011-7>
- [36] Onose H, Tamura Y, Fujita H, Nakano T, Shibasaki T. A case of Sheehan's syndrome with panhypopituitarism due to the impairment of both the hypothalamus and the pituitary. *Endocr J.* 2003;50(4):415-9. <https://doi.org/10.1507/endocrj.50.415>
- [37] Mir SA, Masoodi SR, Wani AI, Farooqui KJ, Bashir MI. Deep vein thrombosis in a patient of Sheehan's syndrome: autoimmunity or hypercoagulability. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(supl. 1):S105-6. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.119519>
- [38] Kawashiri MA, Higashikata T, Takata M, Katsuda S, Miwa K, Nohara A, *et al.* Type III hyperlipoproteinemia exaggerated by Sheehan's syndrome with advanced systemic atherosclerosis: a 28-year clinical course. *Circ J.* 2005;69(6):746-51. <https://doi.org/10.1253/circj.69.746>
- [39] Zhang WZ, Xie JX, Shen J, Lin F. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis in a patient with Sheehan's syndrome. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006;5(3):468-70.
- [40] Jain G, Singh D, Kumar S. Sheehan's syndrome presenting as postpartum seizures. *Anaesth Intensive Care.* 2010;38(3):571-3. <https://doi.org/10.1177/0310057x1003800327>
- [41] Kale K, Nihalani N, Karnik N, Shah N. Postpartum psychosis in a case of sheehan's syndrome. *Indian J Psychiatry.* 1999;41(1):70-2.
- [42] Tıkır B, Göka E, Aydemir MÇ, Gürkan Ş. [Psychotic disorder and Sheehan's Syndrome: etiology or comorbidity?]

- a case report]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2015;26(2):142-5.
- [43] Lu Y, Wei R, Li S, Peng L, Shi Z. Inflammatory factor levels and clinical characteristics of mental disorders in patients with Sheehan Syndrome. 2023;29(2):218-23.
- [44] Wang SY, Hsu SR, Su SL, Tu ST. Sheehan's syndrome presenting with early postpartum congestive heart failure. *J Chin Med Assoc.* 2005;68(8):386-91. [https://doi.org/10.1016/s1726-4901\(09\)70181-9](https://doi.org/10.1016/s1726-4901(09)70181-9)
- [45] Bhat MA, Laway BA, Shah ZA, Wani AI, Mubarik I. Insulin resistance, metabolic syndrome and chronic low grade inflammation in Sheehan's syndrome on standard replacement therapy: a case control study. *Pituitary.* 2015;18(3):312-8. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0575-8>
- [46] Sanyal D, Raychaudhuri M. Varied presentations of Sheehan's syndrome at diagnosis: a review of 18 patients. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(supl. 2):S300-1. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.104067>
- [47] Du GL, Liu ZH, Chen M, Ma R, Jiang S, Shayiti M, *et al.* Sheehan's syndrome in Xinjiang: Clinical characteristics and laboratory evaluation of 97 patients. *Hormones.* 2015;14(4):660-7. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1624>
- [48] Sert M, Tetiker T, Kirim S, Kocak M. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endocr J.* 2003;50(3):297-301. <https://doi.org/10.1507/endocrj.50.297>
- [49] Gei-Guardia O, Soto-Herrera E, Gei-Brealey A, Chen-Ku CH. Sheehan syndrome in Costa Rica: clinical experience with 60 cases. *Endocr Pract.* 2011;17(3):337-44. <https://doi.org/10.4158/ep10145.or>
- [50] Ramiandrasoa C, Castinetti F, Raingeard I, Fenichel P, Chabre O, Brue T, *et al.* Delayed diagnosis of Sheehan's syndrome in a developed country: a retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(4):431-8. <https://doi.org/10.1530/eje-13-0279>
- [51] Dökmetaş HS, Kiliçli F, Korkmaz S, Yonem O. Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(5):279-83. <https://doi.org/10.1080/09513590600630504>
- [52] Ormea-Villavivencio A. Síndrome de Sheehan: experiencia con 99 casos en el Hospital Arzobispo Loayza, Lima. *Bol Perú Medicina Interna.* 1992;5(1):8-13.
- [53] Laway B, Misgar R, Mir S, Wani A. Clinical, hormonal and radiological features of partial Sheehan's syndrome: an Indian experience. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(2):125-9. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000137>
- [54] DiZerega G, Kletzky OA, Mishell DR. Diagnosis of Sheehan's syndrome using a sequential pituitary stimulation test. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;132(4):348-53. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(78\)90765-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(78)90765-2)
- [55] Shahmanesh M, Ali Z, Pourmand M, Nourmand I. Pituitary function test in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol.* 1980;12(3):303-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1980.tb02714.x>
- [56] Jubiz W. Laboratorio en Endocrinología. En: Jácome-Roca A, Ardila E, Casas LA, editores. *Fisiología Endocrina.* 4.ª ed. Bogotá: Manual Moderno; 2017.
- [57] Zargar AH, Masoodi SR, Laway BA, Shah NA, Salahuddin M, Siddiqi MA, *et al.* Clinical spectrum of Sheehan's syndrome. *Ann Saudi Med.* 1996;16(3):338-41. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.1996.338>
- [58] Bakiri F, Bendib SE, Maoui R, Bendib A, Benmiloud M. The sella turcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients. *J Endocrinol Invest.* 1991;14(3):193-6. <https://doi.org/10.1007/bf03346787>
- [59] Knobel B, Ben-Yosef S, Rosman P. Sheehan's syndrome and empty sella turcica. *Isr J Med Sci.* 1984;20(3):232-5.
- [60] Lee HC, Lee EJ, Lee KW, Ahn KJ, Jung TS, Kim DI, *et al.* Computed tomographic

- correlation with pituitary function in Sheehan's syndrome. *Korean J Intern Med.* 1992;7(1):48–53. <https://doi.org/10.3904/kjim.1992.7.1.48>
- [61] 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. *Am J Med.* 1988;85(2):217–20. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(88\)80346-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(88)80346-2)
- [62] Adamson P. The progress of nations. Nueva York: United Nations Children's Fund; 1996. <https://eric.ed.gov/?id=ED443504>
- [63] Zargar AH, Singh B, Laway BA, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI. Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome). *Fertil Steril.* 2005;84(2):523–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.02.022>
- [64] Azeez T, Esan A, Balogun W, Adeleye J, Akande T. Sheehan's syndrome: a descriptive case series from a developing country. *J Clin Mol Endocrinol.* 2020;5(1):16. <https://doi.org/10.36648/2572-5432.5.1.16>
- [65] Regal M, Páramo C, Sierra SM, García-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol.* 2001;55(6):735–40. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01406.x>
- [66] Asaoka K. [A study on the incidence of post-partum hypopituitarism, (Sheehan's syndrome)]. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1977;53(7):895–909. https://doi.org/10.1507/endocrine1927.53.7_895
- [67] Otsuka F, Kageyama J, Ogura T, Hattori T, Makino H. Sheehan's syndrome of more than 30 years' duration: an endocrine and MRI study of 6 cases. *Endocr J.* 1998;45(4):451–8. <https://doi.org/10.1507/endocrj.45.451>
- [68] Feinberg EC, Molitch ME, Endres LK, Peaceman AM. The incidence of Sheehan's syndrome after obstetric hemorrhage. *Fertil Steril.* 2005;84(4):975–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.04.034>
- [69] Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, Martinez-Silva IM, Cadarso-Suarez C, Casanueva FF, *et al.* Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol.* 2013;78(2):278–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04516.x>
- [70] Kristjansdottir HL, Bodvarsdottir SP, Sigurjonsdottir HA. Sheehan's syndrome in modern times: a nationwide retrospective study in Iceland. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(3):349–54. <https://doi.org/10.1530/eje-10-1004>
- [71] Kelestimur F, Jonsson P, Molvalilar S, Gomez JM, Auernhammer CJ, Colak R, *et al.* Sheehan's syndrome: baseline characteristics and effect of 2 years of growth hormone replacement therapy in 91 patients in KIMS – Pfizer International Metabolic Database. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(4):581–7. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01881>
- [72] Agrawal P, Garg R, Agrawal M, Singh MK, Verma U, Chauhan R. Sheehan's Syndrome in India: clinical characteristics and laboratory evaluation. *J Obstet Gynecol India.* 2023;73(supl. 1):51–5. <https://doi.org/10.1007/s13224-023-01801-8>
- [73] Contreras-Zúñiga E, Mosquera-Tapia X, Domínguez-Villegas MC, Parra-Zúñiga E. Síndrome de Sheehan: descripción de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2009;60(4):377–81. <https://doi.org/10.18597/rcog.321>
- [74] Reyes Canal A. Síndrome de Sheehan, diagnóstico y tratamiento. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 1961;12(2):79–100. <https://doi.org/10.18597/rcog.1295>
- [75] Jamis Muvdi A. Síndrome de Sheehan (a propósito de una observación). *Rev Soc Col Endocrinol.* 1956;1(2):137–45. <https://doi.org/10.53853/encr-1.2.397>
- [76] Jordán G, Bustillo J. Síndrome de Sheehan (necrosis hipofisiaria posparto) tratado con células hipofisiarias. *Univ Med.* 1963;5(2):189–92.

- [77] Duque I, Builes J, Toro A. Síndrome de Sheehan, casuística, nuevo enfoque fisiopatológico. Resúmenes de los trabajos presentados en el Congreso Colombiano de Medicina Interna, julio 1970.
- [78] Pernet LA, Reynoso O. Hipopituitarismo con silla turca vacía (Síndrome de Sheehan). Reporte de caso. Resúmenes II Congreso del Foro Internacional de Medicina Interna de Cartagena. Acta Med Col (Supl. digital). 2018;44(2):48. <https://www.actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/2151/996>