

HIPOPITUITARISMO

Alfredo Jácome Roca *

- MD, FACP. Internista-endocrinólogo, miembro de número de la Academia Nacional de Medicina y Honorario de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

El *hipopituitarismo* se refiere a la presencia de una deficiencia aislada o múltiple de hormonas hipofisarias y eventualmente, hipotalámicas. Se trata de un diagnóstico de trabajo, ya que es necesario identificar la causa y la presencia o no de deficiencia en cada una de las hormonas, para poder hacer un tratamiento, un pronóstico y una terapia de suplencia adecuadas. Se ha encontrado una prevalencia en adultos de 4.2 casos por cada 100.000 habitantes. La sintomatología se presenta con la destrucción del 75% de la glándula, mientras que con la falla de >90% se observa un panhipopituitarismo.

Anatomía y fisiología

La hipófisis es un órgano pequeño, del tamaño de un garbanzo, que se ubica en la silla turca, depresión del hueso esfenoides en la base del cerebro, unido al hipotálamo por el tallo hipofisario y separado de él por una deflexión de la duramadre llamada diafragma selar. Tiene dos lóbulos, la adenohipófisis, tejido glandular de origen endodérmico que ocupa el 75% del volumen, y la neurohipófisis, tejido neural originado en el ectodermo, con axones en la hipófisis posterior y núcleos en el área hipotalámica.

Dos tipos de hormonas producidas en la *adenohipófisis* son de naturaleza glicoproteica; la tirotrófina o TSH, que ejerce su acción sobre la tiroides, y las dos gonadotrofinas, FSH y LH. La primera es la hormona folículo estimulante que regula el folículo ovárico para madurarlo y producir estradiol (en el hombre actúa sobre las células de Leydig para producir testosterona), y la segunda es la hormona luteinizante, especialmente activa en el ciclo menstrual de la mujer, para producir la ovulación.

El nombre las *hormonas hipofisarias* se relaciona con la glándula endocrina periférica que regula; el ACTH, actúa sobre las dos capas internas de la corteza suprarrenal, que producen glucocorticoides y andrógenos (DHEA-S), y proviene de una molécula más grande, la proopiomelanocortina, que también da origen a la hormona pigmentaria

betamelanocortina o beta-MSH a la lipotropina. Las dos restantes hormonas son las somatomamotróficas hormona del crecimiento (GH) y prolactina (PRL), cadenas largas de un solo péptido, con puentes disulfídicos.

El hipotálamo a su vez regula la secreción de dichas hormonas tróficas, al liberar en el sistema porta hipofisiario hormonas liberadoras o inhibidoras, con su correspondiente nombre; al primer grupo pertenecen la TRH, GnRH, CRH, GH-RH, Ghrelina y al segundo grupo, la somatostatina y la dopamina o PIF, que inhibe la producción de prolactina. Algunas de las hormonas nombradas también se producen en el sistema endocrino difuso, más comúnmente ubicado en el aparato gastrointestinal, o de manera ectópica paraneoplásica.

La *neurohipófisis* se relaciona con dos hormonas, la arginina-vasopresina u hormona antidiurética (ADH), y la oxitocina u hormona eyectoláctea; estos péptidos se originan en núcleos hipotalámicos pero se transportan al lóbulo posterior por medio de neurofisinas, depositándose allí antes de liberarse por el correspondiente estímulo.

Causas

El hipopituitarismo puede tener diferentes etiologías. En adultos, se pueden encontrar síntomas en pacientes con adenomas no funcionantes de la hipófisis o con necrosis hipofisiaria post-parto asociada a hemorragia severa. En los niños, el tumor más visto es el craneofaringioma. Otros tumores del área, como los quistes de la bolsa de Rathke o las metástasis tumorales, pueden también originar un hipopituitarismo. Enfermedades infiltrativas como la sarcoidosis o la histiocitosis, o inflamatorias, como las infecciosas (tuberculosis, sífilis, micosis, meningitis) y la hipofisitis linfocitaria autoinmune, se encuentran en esta lista. La destrucción de la zona como la cirugía previa en el área selar, la sección del tallo hipofisiario, la radioterapia, la apoplejía hipofisiaria, el síndrome de silla vacía o el traumatismo cerebral grave pueden causar deficiencias en la producción de estas hormonas. Una patología relacionada con la obstetricia, que a menudo causa en un tiempo prolongado un *panhipopituitarismo*, es el Síndrome de Sheehan o necrosis hipofisiaria asociada a hemorragia durante el parto (Tabla 1).

Clínica

Los motivos de consulta pueden ser variables; pueden acudir por una cefalea o un trastorno visual. Un niño puede además consultar por

déficit de estatura, pubertad retardada, amenorrea primaria en niñas, una señora en el post-parto puede quejarse de agalactia, amenorrea, caída del vello púbico. No es infrecuente observar poliuria severa en pacientes neuro-quirúrgicos del área hipotálamo hipofisiaria o en radioterapia cerebral o focalizada sobre un tumor pituitario. Debe hacerse una evaluación hormonal antes y después de estas cirugías o radioterapias. Algunos síntomas son agudos y llaman la atención de inmediato. Otros son insidiosos y pueden pasar desapercibidos (Tabla 2). En los casos de riesgo, hay que hacer valoraciones periódicas a lo largo de los años. Parece ser que la mortalidad está aumentada en pacientes con hipopituitarismo, en particular en las mujeres y en enfermos diagnosticados a edades tempranas.

Los adenomas hipofisarios de toda clase son el 15% de los tumores intracraneales. Además del efecto masa, compresivo de estructuras vecinas, que puede tener un macroadenoma hipofisiario o un tumor supraselar (hipertensión endocraneana, hemianopsia bitemporal), los síntomas sistémicos dependen de la correspondiente hipersecreción o del déficit hormonal, que puede ser aislada o múltiple. Algunos síntomas tardan meses en aparecer. En orden de frecuencia de aparición, están el prolactinoma, el adenoma no funcionante, el productor de ACTH (Cushing central), el productor de hormona del crecimiento (acromegalia/gigantismo), productor de varias hormonas, productor de gonadotrofinas y finalmente, el productor de tirotrópina. Para el caso del hipopituitarismo, el más común es el adenoma no secretante.

Adenomas hipofisarios no funcionantes

La causa más frecuente de hipopituitarismo en adultos está representada por los adenomas no funcionantes ("adenomas cromóforos") que sin embargo en una tercera parte pueden segregar subunidades alfa y beta de las hormonas glicoproteicas; generalmente se trata de macroadenomas (>20 mms de diámetro). La parte adenomatosa comprime la hipófisis normal impidiendo la producción de una o más hormonas tróficas. En 10%, hasta 25% de las autopsias, se encuentran incidentalmente adenomas hipofisarios. No hay tratamiento médico para estos casos, solo resección quirúrgica. Una revisión sistemática analizó los resultados de la valoración endocrina preoperatoria de adenomas no funcionantes. Veintinueve estudios cumplieron con los criterios de inclusión para evidencia clase II, aunque ninguno aportó evidencia clase I. 37% a 85% de los pacientes presentaron hipopituitarismo.

Tabla 1. Etiología del hipopituitarismo *

Causas	Tipo de patología	Características especiales
Congénitas	Deficiencias aisladas de hormonas hipofisarias Deficiencias múltiples	Mutaciones de los genes KAL, DAX-1, GH-1, GnRH, GHRH, 1, del receptor de TRH, Síndromes de Prader-Willi, Bardet Beidl y Kallmann Mutaciones de los genes PIT-1, PROP-1, HESH-1, SOX-2
Neoplásicas	Adenomas hipofisarios Tumores peripituitarios	Funcionantes y no funcionantes Craniofaringioma, quiste de la bolsa de Rathke, meningioma, glioma, tumor de células germinales, metástasis (seno, riñón, broncogénico), histiocitosis de células de Langerhans
Vasculares	Infarto hipofisario	Síndrome de Sheehan, apoplejía hipofisaria, aneurismas arteriales hipofisarios
Inflamatorias o infiltrativas		Sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, granuloma de células gigantes, hipofisitis linfocítica, hemocromatosis
Infecciosas		Tuberculosis, sífilis, micosis
Yatrogénica		Post-irradiación hipofisaria, nasofaríngea, craneal; sección del tallo, cirugía en región selar
Misceláneas		Síndrome de la silla vacía, traumatismo craneoencefálico

*Adaptado de Chung TT, Monson JP. Hypopituitarism. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; 2000-. 2015 Feb 6.

El eje más comúnmente afectado fue el de la hormona del crecimiento/factores de crecimiento (prevalencia de 61% a 100%). La deficiencia clínica que siguió fue el hipogonadismo (36% a 95%), luego la insuficiencia suprarrenal (17% a 62%) y finalmente el hipotiroidismo secundario (8% a 81% de los casos). Se observó hiperprolactinemia asociada en 25% a 65% de los casos, con un nivel promedio de 39 ng/mL; ocasionales pacientes tuvieron niveles de > 200 ng/mL. El estudio observacional más grande analizó preoperatoriamente 721 de estos pacientes. 85% tuvieron evidencia de hipopituitarismo, con hipoadrenalismo (31%), hipogonadismo (76.6%), e hipotiroidismo (19.1%).

Craniofaringiomas

Quísticos en su gran mayoría, son de crecimiento lento; se originan en restos embrionarios de la bolsa de Rathke, 85% son supraselares y representan alrededor de un 3% de los tumores intracraneales.

Tabla 2. Clínica del hipopituitarismo.

Deficiencia hormonal	Presentación	Síntomas y signos
ACTH/ cortisol, DHEA-S)	Aguda	Fatiga, astenia, mareo, náusea, vómito, hipotensión. No hay hiperpigmentación, hiperkalemia o hiponatremia como en Addison.
	Crónica	Cansancio, palidez, anorexia, náuseas pérdida de peso, mialgias, hipoglicemia
Gonadotrofinas FSH o ICSH, LH/ estradiol, progesterona, espermatogénesis, testosterona	Niños	Retardo puberal
	Hombres	Infertilidad, impotencia, pérdida de la libido, disminución de masa y fuerza muscular, pérdida de masa ósea, disminución de la eritropoiesis y del crecimiento del vello, arrugas finas,

	Mujeres	disminución de la masa testicular Amenorrea, oligomenorrea, infertilidad, pérdida de la libido, dispareunia, arrugas finas, atrofia de los senos, osteoporosis, arterioesclerosis prematura
TSH/ T3 y T4	Niños Adultos	Retardo en el crecimiento Astenia, intolerancia al frío, aumento de peso, estreñimiento, piel seca, apergaminada, lentitud en fase de relajación del reflejo aquiliano
Hormona del crecimiento, factores insulinosímiles de crecimiento	Niños Adultos	Retardo en el crecimiento, corta estatura, adiposidad Disminución en la capacidad de hacer ejercicio, disminución del bienestar psicológico, aumento del riesgo cardiovascular, obesidad central, masa corporal lean reducida
PRL		Ausencia de lactancia
Hormona antidiurética		Poliuria polidipsia, las 24 horas. Puede ser transitoria y durar unos días o verse en lesiones hipotalámicas

*Adaptado de Chung TT, Monson JP. Hypopituitarism. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; 2000-. 2015 Feb 6.

Aunque pueden ocurrir a cualquier edad, la mayoría se diagnostican entre los 5 y los 20 años. Un 90% son del tipo adamantinoma (el visto en los niños), está lleno de un material aceitoso, con colesterol y calcificaciones; otro 10% (del tipo papilar) es visto en adultos.

Los síntomas, cuando aparecen, están relacionados con efecto masa (hipertensión endocraneana y compresión del quiasma óptico, su extensión puede causar un hidrocefalo); los síntomas endocrinos no son la causa de consulta, y se deben a hipogonadismo, hiperprolactinemia (menos importante que en los adenomas hipofisarios) y diabetes insípida (en un 25% de los casos). En casi todos los niños y en menos de la mitad de los adultos, se pueden detectar calcificaciones difusas por encima de la silla turca; El tumor se resea parcialmente (por lo que a menudo recurre) y se hace luego radioterapia convencional.

Otras masas quísticas son la degeneración quística de un adenoma hipofisario (la causa más común). También están los quistes de Rathke (vistos en adultos, requieren diagnóstico histológico), los quistes aracnoides y los epidermoides.

Tumores peripituitarios

Se observan los meningiomas periselares, los tumores intracraneales primarios de células germinales y las metástasis a hipófisis. Estos meningiomas (casi siempre, de baja agresividad) se asocian con hiperostosis de grado variable, generalmente únicos; cuando son múltiples, se ven casi que exclusivamente en mujeres. Los segundos pueden ser germinomas o no germinomas, se diagnostican en las primeras dos décadas de la vida por problemas visuales, diabetes insípida e hipopituitarismo; son más comunes en Japón. Las metástasis se ven en un 3.6% de autopsias, provienen de cánceres de seno, pulmón, riñón, tiroides, vejiga, útero, páncreas y colon. Los gliomas y la histiocitosis de células de Langerhans entran en esta categoría.

Síndrome de Sheehan

La necrosis hipofisaria posparto por hemorragia severa es una enfermedad del subdesarrollo, ya que estos accidentes ocurren en partos con atención inadecuada, embarazos múltiples, placenta previa, inversión uterina, etc. La clínica tarda en establecerse y las manifestaciones se empiezan a presentar de manera de tan lenta que para los allegados de la paciente pasan desapercibidos, pero al final suele ser un cuadro clínico florido. Las manifestaciones más tempranas son la amenorrea –secundaria- y la agalactia o incapacidad para amamantar el

bebé, y la caída de los vellos púbico y axilar (tabla 3). La consulta tardía es generalmente por un hipotiroidismo avanzado o mixedema, en el que la determinación de TSH es usualmente en límite bajo de lo normal, lo que lo diferencia del mixedema primario del adulto. No hay respuesta ni de TSH ni de prolactina a la administración de TRH. Hay hipoglicemia de ayunas (a veces sintomática) y curvas planas –debido a la deficiencia de hormona del crecimiento y del ACTH/cortisol pero usualmente los síntomas no son protuberantes. Muchos de los casos de Sheehan que se presentan entre las campesinas de pueblos pequeños o de veredas pueden no ser diagnosticados nunca, aunque las enfermas se observan notoriamente envejecidas y pueden hacer complicaciones cardiovasculares por su marcada hiperlipidemia secundaria al hipotiroidismo, además de osteoporosis. La tabla 4 muestra valoración endocrina en una mujer con síndrome de Sheehan.

Un estudio retrospectivo realizado en Turquía sobre 124 pacientes estudiados en un periodo de 20 años mostró cómo estos diagnósticos se hacen con considerable retardo en relación con la hemorragia intraparto (20.37 ± 8.34 años). La gran mayoría no saben leer ni escribir y tienen el parto en la casa. Generalmente tienen anemia y osteopenia, un alto porcentaje tienen silla turca vacía completa o parcial. En ocho mujeres hospitalizadas en el Hospital San Ignacio de Bogotá en un periodo de 18 meses (entre 1968 y 1970), todas las los pacientes tuvieron un parto distócico en áreas rurales, sin atención médica y con hemorragia severa y prolongada. El diagnóstico fue hecho entre 7 meses y 18 años después del accidente obstétrico. No se incluyeron casos vistos en el hospital en periodos diferentes.

Tabla 3. Clínica en el examen inicial de ocho pacientes con síndrome de Sheehan (Jácome A, García-Conti F. Vniversitas Medica, Universidad Javeriana, Bogotá).

Amenorrea	8	Palidez	8
Agalactia	8	Pérdida de vello púbico	8
Adinamia	7	Pérdida de vello axilar	8
Astenia	7	Piel seca, apergaminada	8
Bradipsiquia	6	Atrofia genital	8

Intolerancia al frío	5	Bradicardia	7
Anorexia	5	Despigmentación	7
Pérdida de peso	5	Atrofia mamaria	7

Apoplejía hipofisiaria

Los adenomas no funcionantes grandes tienden a necrosarse en el centro del tumor, o con el crecimiento pueden sangrar, pero de manera silente en la mayoría. Pero si la hemorragia es más importante, el adenoma (casi siempre no detectado previamente) aumenta de tamaño bruscamente y genera síntomas que pueden ser agudos, dramáticos, con síntomas neurológicos. Este cuadro se denomina apoplejía hipofisiaria y se trata con descompresión, que puede hacerse de manera subaguda (días o meses). Tienen una alta incidencia de compromiso de la reserva suprarrenal, por lo que necesariamente se le debe iniciar terapia con corticoides antes de la cirugía. Dependiendo del tamaño del tumor, del grado de necrosis y eventualmente, de los daños que se ocasionen con la cirugía, se puede presentar después un hipopituitarismo total o parcial, que debe ser tratado.

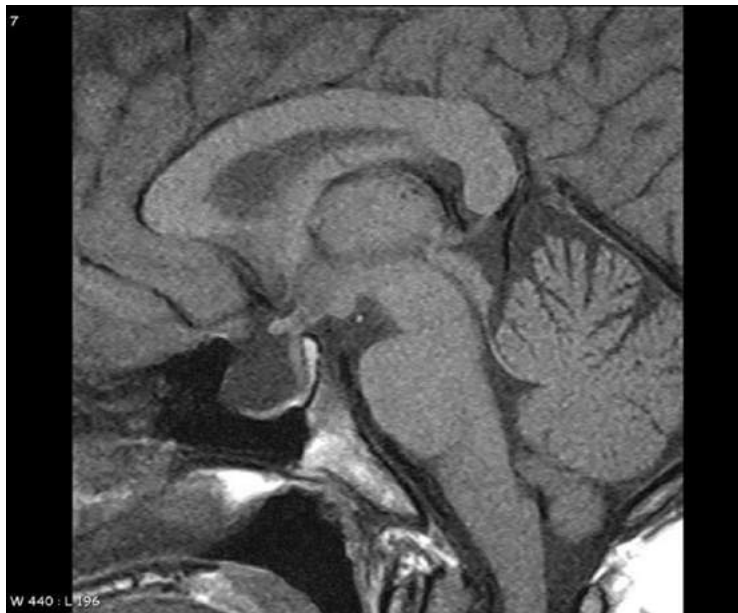


Figura 1. Resonancia magnética en un paciente con el síndrome de la silla turca vacía, donde se observa que la mayor parte de la silla está ocupada por un saco revestido por aracnoides, lleno de líquido cefalorraquídeo.

Síndrome de silla turca vacía

Este puede ser primario o secundario. Puede tratarse de un hallazgo imagenológico (Figura 1). El ensanchamiento de la silla turca se considera primario cuando el espacio subaracnoideo supraselar se hernia a través del diafragma selar incompleto y la silla turca se llena de líquido cefalorraquídeo en un saco revestido por aracnoides. Aunque la hipófisis es desplazada hacia un lado, conserva habitualmente su función. El defecto del diafragma de la silla turca puede ser congénito o tras cirugía o radioterapia. El síndrome será secundario cuando el ensanchamiento de la silla turca ocurra por adenomas hipofisarios, tumores o quistes hipotalámicos, estados de hipertensión intracraneal (postraumáticos o no) o aneurismas. Dependiendo del grado de ensanchamiento de la silla turca, se pueden presentar síntomas de hipopituitarismo ocasionalmente.

Lesión traumática cerebral

Los traumatismos craneales graves, generalmente acompañados de coma u otros problemas neurológicos también pueden provocar hipopituitarismo. Aproximadamente un 15% de los pacientes con una historia de lesión traumática cerebral (LTC) grave presentan un déficit de GH. También se han descrito otros déficits hormonales (como diabetes insípida) tras LTC severas, como el caso resumido en la tabla 5.

Hipopituitarismo por defectos congénitos

La formación de la hipófisis normal durante la embriogénesis depende de la yuxtaposición de células neuroectodérmicas y endodérmicas, para dar lugar a la neurohipófisis y a la adenohipófisis respectivamente. Esta última deriva de la bolsa de Rathke, de origen faríngeo. Numerosos genes controlan el desarrollo y la transcripción en las diferentes células tróficas de la adenohipófisis, desde la embriogénesis a la maduración, por lo que sus mutaciones pueden posteriormente manifestarse como hipopituitarismo múltiple (MPHD, siglas en inglés del fenotipo correspondiente). Otras veces las deficiencias son aisladas. Son relativamente raras y su patrón puede ser dominante, recesivo o ligado al cromosoma X.

Las mutaciones de PIT1 (factor de transcripción específico de la hipófisis) producen un fenotipo relacionado con deficiencias de GH, PRL y TSH. El PROP1 es un prerrequisito para la expresión de PIT1, y sus

mutaciones se asocian con un fenotipo de una combinación de las deficiencias hormonales anteriores, más la deficiencia de gonadotrofinas. Otras mutaciones genéticas descritas son las de LHX3, LHX4 (con fenotipo de MPPHD). La mutación del RPX/HESX1 produce una hipoplasia hipofisiaria parecida a la de la displasia septo-óptica. Se ve deficiencia aislada de hormona del crecimiento (GHD) por mutaciones de los genes GH1, GHRH, y deficiencia aislada de gonadotrofinas por mutaciones de los genes KISS1R y KAL, jugando este último un papel en desarrollo de algunas formas de Síndrome de Kallman. Otra malformación congénita que puede observarse es la holoprosencefalia. Otros factores de transcripción que pueden mutarse son POU1F1, PITX2, OTX2, SOX2, SOX3. El TBX19 (Tpit o factor de transcripción de la caja T) es específico en la regulación de los corticotrofos. La expresión de los factores de expresión esteoridogénica (SF1), del receptor estrogénico (ER- α) y del GATA-2 identifican los gonadotrofos. En un futuro cercano se describirán más genes responsables de la transcripción en las células tróficas de la adenohipófisis, que puedan sufrir mutaciones.

El trastorno genético más prevalente es el GHD (1 en 3480 niños, algo similar a la prevalencia del hipotiroidismo congénito) y está asociado con un aumento de la morbi-mortalidad por diversas razones. El fenotipo MPPHD es raro en la niñez (< 3 casos por millón de habitantes). En la población pediátrica con hipopituitarismo, se puede observar hipoglicemia, crisis adrenales ante estrés significativo, corta estatura, osteoporosis, o pubertad retardada. En los recién nacidos, el peso y la estatura pueden ser normales, pero pueden haber nacido con presentación de pelvis, o verse microgenitales y micropenes en bebés de sexo masculino debido a deficiencia de hormona del crecimiento o de gonadotrofinas.

Hipofisitis linfocítica

Esta enfermedad inflamatoria crónica es más frecuente en mujeres embarazadas o con un parto reciente, a menudo con otros problemas autoinmunes asociados. La presentación es como la de un macroadenoma hipofisiario, y su prevalencia es de 5 casos por millón de habitantes (0.5% de los casos de hipopituitarismo). El diagnóstico y su manejo han sido tradicionalmente quirúrgicos y patológicos, pero actualmente su manejo es más de tipo médico, con corticoides. Un estudio observacional que incluyó 22 pacientes con hipofisitis linfocítica (un trastorno autoinmune) los siguió por un promedio de 8.6 años. Ocho de los pacientes –supuestamente con las lesiones más grandes y con extensión supraselar- fueron diagnosticados en un periodo aproximado de un año, e intervenidos. Las 2/3 partes restantes fueron

diagnosticadas por medios bioquímicos e imagenológicos y tratados médicamente. Además de la clínica de hipopituitarismo, los síntomas más frecuentes fueron la cefalea y los trastornos de los campos visuales o ambos. No hubo diferencia entre el manejo médico y el quirúrgico, y ambos necesitaron terapia de suplencia durante el periodo de observación.

Valoración de los ejes hipotálamo-hipofisario- glándula periférica

Algunas deficiencias se pueden determinar simplemente con pruebas basales que muestran niveles bajos (cortisol en a.m., T4 o T4L y TSH. Eje gonadal. Hombres: Testosterona matutina, globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), LH y FSH. Mujeres: estradiol, progesterona, LH, FSH (el día 21 de ciclo menstrual, que comienza el día 1 de la menstruación anterior). Prolactina (Pool) y Factor insulinosímil de crecimiento 1 (para GH). Osmolalidad de plasma y orina, para valoración de hormona antidiurética.

Otras veces se requieren pruebas dinámicas. Las pruebas de tolerancia (o sensibilidad) a la insulina o la del glucagón son las más frecuentemente usadas pues valoran la respuesta del *cortisol* y de la *hormona del crecimiento* conjuntamente (Tabla 4). El paciente debe estar en ayunas, y si venía recibiendo glucocorticoides, estos deben suspenderse un tiempo antes, los días de esta suspensión dependen del tipo de corticoide y de la dosis. Se trata de un estrés funcional en un ambiente controlado. La insulina cristalina se administra por una vena canalizada, 0.1 unidades por Kg/peso. El cortisol y la hormona del crecimiento se aumentarán normalmente 2, 3,4 o más veces. Si el cortisol sube > 550 nmol/L, se puede considerar adecuada la reserva de ACTH y el paciente no necesitará estar cubierto con corticoides durante cirugías mayores Para tamizaje de la deficiencia de hormona del crecimiento se utiliza la determinación de IGF-1 y de su proteína transportadora (IGFBP-3).

En pacientes con *hipoadrenalismo* severo o de larga duración, su sensibilidad a la insulina puede ser muy importante, y la hipoglicemia resultante puede necesitar una reversa inmediata con glucosa hipertónica o glucagón. La prueba está contraindicada en pacientes coronarios, epilépticos o con síncope de origen desconocido. En estos casos se sugiere utilizar la prueba de glucagón.

Una deficiencia total de ACTH da un cortisol basal de <100 nmol/L. Es altamente improbable el hipoadrenalismo si el cortisol se encuentra

entre 400 o 500 nmol/L o más. Las pruebas dinámicas se justifican cuando el cortisol se encuentra entre 100 y 400 nmol/L.

Para la sola valoración dinámica de ACTH se puede hacer la prueba corta de ACTH sintética (250 mcg de "Synachten" o "Cortrosyn" IV o IM)) y se analiza la respuesta de las glándulas suprarrenales midiendo el cortisol a los 30 y 60 minutos. Una respuesta normal (elevación del cortisol no menor a 2 veces, pero que puede triplicarse, cuadruplicarse o más) no garantiza que en situaciones de estrés severo o cirugías, la reserva de ACTH pueda ser apropiada. Tampoco diferencia una insuficiencia suprarrenal secundaria de una enfermedad de Addison. La determinación de ACTH sérica poco se usa, pues aunque teóricamente en un Addison debiera encontrarse alta, baja en el hipopituitarismo con déficit de ACTH, o buen funcionamiento dentro del rango normal, hay superposiciones frecuentes que no aclaran el diagnóstico.

La prueba de metopirona (*metyrapone*) –que mide la reserva endógena de ACTH)- no se está utilizando por falta de disponibilidad de dicho medicamento. En las mujeres, el déficit de LH y FSH se diagnostica sobre la base de la historia menstrual. No existe una deficiencia si el ciclo menstrual es regular en mujeres que no toman anticonceptivos orales. En mujeres menopáusicas se ven niveles elevados de LH y FSH. Por tanto habría una deficiencia hipofisiaria en climatéricas con valores normales o bajos de LH y FSH. En los hombres se investiga la libido, la potencia sexual y la medición de testosterona, LH y FSH en sangre. También el tamaño de los testículos, cuando el paciente haya observado que hayan perdido turgencia. Si los niveles de testosterona están por debajo de lo normal y los de LH y FSH son normales o bajos, se confirma el déficit de FSH y LH. Se puede también determinar la fertilidad con un espermograma, que mide el número de espermatozoides y su motilidad. El diagnóstico de diabetes insípida se basa en la polidipsia, poliuria (volumen y frecuencia de la orina, particularmente de noche). La orina de 24 horas confirma con frecuencia grandes volúmenes urinarios. Además se debe medir la osmolalidad en sangre y orina. Algunas veces es necesario confirmar el diagnóstico de diabetes insípida (DI) realizando una prueba de privación de agua con el paciente hospitalizado. Después de iniciar la suspensión de líquidos, se miden en sangre el sodio y la osmolalidad durante varias horas, según la severidad de la DI.

La *valoración imaginológica* de la hipófisis se hace de manera óptima con la resonancia magnética (con cortes especiales para hipófisis) con

contraste de gadolinio, aunque la escanografía (TAC) es una alternativa aceptable. La resonancia sin embargo es insensible para demostrar la calcificación en los craneofaringiomas o demostrar la presencia de hueso cortical en hiperostosis, caso en los cuales es necesario ordenar un TAC. A muchos cirujanos les gusta ver la anatomía esquelética preoperatoriamente con una resonancia. En las placas simples de cráneo se puede visualizar la silla turca, y en casos de adenomas grandes se ve el agrandamiento o la destrucción de las apófisis clinoides.

Tabla 4. Hipopituitarismo e hipoglicemia en una paciente con Síndrome de Sheehan

Determinación	Basal	30'	60'	Cifras Normales
Glicemia	67	<30	<30	60-100 mg %
HGH	<2.7	<2.7	<2.7	< 20 mU/L
PRL	39.7		39.8	< 500 uU/L
Cortisol	67.3		79.7	194-551 nmol/L
LH	3.1			Postmenopausia: 14.2 a 52.3 UI/L
FSH	6.1			Posmenopausia: 25.8 a 134.8 UI/L
T4	59.5			74-160 nmol/L
TSH	1.14			0.5- 5 mU/L

Mujer de 62 años, G7, P7, historia previa desconocida, EDA de 2 semanas de evolución, deshidratada, signos de caquexia y anemia, ausencia de vello axilar y púbico, somnolencia con tendencia al estupor, marcada espasticidad, hiperreflexia generalizada (en ocasiones con tendencia al opistótonos). Glicemia de 37 mg/100 ml. Después de hidratación parenteral, se hizo esta prueba de hipoglicemia con insulina. Nótese la no reacción a hipoglicemia del cortisol y GH; las gonadotrofinas, T4 y TSH están anormalmente bajas, por lo que no es necesario hacer pruebas dinámicas con hormonas liberadoras. Hospital Militar Central. Cortesía del Dr. Pablo Aschner.

Tabla 5. Hipopituitarismo postraumático, con hiponatremia

Laboratorio	Niveles	Rango
Cortisol	0.7	5-10 mcgs/dL
ACTH	< 5	0-46 pg/ml
Testosterona total	1.19	1.56-5.63 ng/mL
LH	5.81	2-12 IU/L
FSH	3.59	1-12 IU/L
T4 L	0.48	0.7-1.48 ng/dl
TSH	2.52	0.35- 4.9 mUI/L
Prolactina	13.7	3.4-19 ng/mL
Somatomedina C	103.7	64-188 ng/mL

Hombre de 69 años, con hiponatremia grave sin hipercalemia, hipocortisolismo, hipotiroidismo e hipogonadismo de origen central; antecedentes de lesión traumática cerebral 40 años antes. RNM muestra hipoplasia hipofisiaria y aracnoidocele selar (silla turca vacía de origen secundario). La hiponatremia en estos casos se considera una combinación de secreción inapropiada de vasopresina y cortisol sérico deficiente.

Tratamiento del hipopituitarismo

El hipopituitarismo establecido es permanente, por lo que las deficiencias hormonales se tratan con un tratamiento hormonal sustitutivo de por vida.

La suplencia más urgente es la de cortisol, ya que puede sobrevenir una crisis suprarrenal ante un estrés severo. Tradicionalmente se recomienda el uso de hidrocortisona, 2/3 de la dosis por la mañana y 1/3 de la dosis por la noche. Algunos prefieren usar prednisona una o dos veces al día pues se consigue más fácilmente.

El hipotiroidismo secundario (por falta de TSH) se trata con levotiroxina administrada en ayunas, calculando la dosis en niños por kilo de peso. En adultos se puede hacer lo mismo, pero usualmente las dosis diarias se encuentran entre 75 y 100 mcg. El control se hace por niveles de T4, ya que la TSH sirve por estar deficiente.

La terapia sustitutiva con hormonas sexuales se realiza para evitar la osteoporosis, mantener la sensación de bienestar, conservar la libido (y

potencia sexual en hombres), y evitar en envejecimiento prematuro. En adultos mayores posiblemente esto no será una consideración importante. Las mujeres premenopáusicas con hipogonadismo secundario no presentan ciclos menstruales; deben recibir estrógenos por cualquier vía (oral, parche, gel, estrógenos vaginales) y progesterona, si tienen útero intacto. Los hombres con déficit en testosterona son tratados mediante un parche o gel (diariamente) o inyección intramuscular cada 2-4 semanas, o cada 3 meses (preparados de liberación lenta).

La introducción de tratamiento con hormona del crecimiento (GH) puede requerir un aumento en la dosis de sustitución del cortisol u hormonas tiroideas, mientras que el embarazo puede necesitar un aumento en la dosis de hormona tiroidea). La GH humana se administra mediante inyección diaria subcutánea, con dosis relativamente bajas para evitar efectos secundarios, aumentándola si es necesario.

La desmopresina se administra generalmente en forma de spray nasal. En pacientes hospitalizados puede ser en inyección de vasopresina.

En adultos con déficit de GH, el reemplazo hormonal es susceptible de mejorar la calidad de vida y la composición corporal (reduce la masa grasa, mejora la masa ósea). Algunos estudios han demostrado mejoría en las cifras de colesterol así como una mejoría en la función del corazón. En cuanto a complicaciones del tratamiento, una revisión sistemática mostró la seguridad del tratamiento en cuanto a recurrencia del tumor hipofisiario, incidencia de cáncer o accidentes cerebrovasculares.

REFERENCIAS

1. Fleseriu M, Bodach ME, Tumialan LM, Bonert V, Oyesiku NM, Patil CG, Litvack Z, Aghi MK, Zada G. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline for Pretreatment Endocrine Evaluation of Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *Neurosurg.* 2016; 79(4):E527-9.
2. Chung TT, Monson JP. Hypopituitarism. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2015 Feb 6.
3. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, Tamhane S, Prokop LJ, Nippoldt TB, Murad MH. Mortality in adults with hypopituitarism: a

- systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2016 Nov 5. (Epub ahead of print)
4. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, Tamhane SU, Sharma A, Donegan D, Nippoldt TB, Murad MH. The effect of growth hormone replacement in patients with hypopituitarism on pituitary tumor recurrence, secondary cancer, and stroke. *Endocrine*. 2016 Nov 4. [Epub ahead of print]
 5. Syro LV, Rotondo F, Ramirez A, Di Ieva A, Sav MA, Restrepo LM, Serna CA, Kovacs K. Progress in the Diagnosis and Classification of Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6:97
 6. Jácome-Roca A. Apoplejía hipofisiaria en un joven con gigantismo e hipogonadismo. *Univ Med* 1979; 21: 23-27
 7. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in man and mouse. *Nat Genet* 1998; 19(2):125-133
 8. Cohen E, Maghnie M, Collot N, Leger J, Dastot F, Polak M, Rose S, Touraine P et al. Contribution of LHX4 mutations to pituitary deficits in a cohort of 417 unrelated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov 7: [Epub ahead of print]
 9. Aarskog D, Eiken HG, Bjerknes R, Myking OL. Pituitary dwarfism in the R271W Pit-1 gene mutation. *Eur J Pediatr* 1997; 156(11):829-834.
 10. Deladoey J, Fluck C, Buyukgebiz A et al. "Hot spot" in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5):1645-1650
 11. Pierce M, Madison L. Evaluation and Initial Management of Hypopituitarism. *Pediatr Rev*. 2016; 37(9):370-6
 12. Gokalp D, Alpagat G, Tuzcu A, Bahceci M, Tuzcu S, Yakut F, Yildirim A. Four decades without diagnosis: Sheehan's syndrome, a retrospective analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Jun 2:1-4. [Epub ahead of print]
 13. Chihaoui M, Yazidi M, Chaker F, Belouidhine M, Kanoun F, Lamine F, Ftouhi B, Sahli H, Slimane H. Bone Mineral Density in Sheehan's Syndrome; Prevalence of Low Bone Mass and Associated Factors. *J Clin Densitom*. 2016; 19(4):413-418
 14. Jácome-Roca A, García-Conti F. Evaluación del hipopituitarismo en el síndrome de Sheehan. *Univ Med* 1970; 12 (4):239-257
 15. Khadori R. Pediatric Hypopituitarism
<http://emedicine.medscape.com/article/922410>
 16. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Hum Dev*. 2009; 85 (11): 705-12

17. Kyriacou A, Gnanalingham K, Kearney T. Lymphocytic hypophysitis: modern day management with limited role for surgery. *Pituitary*. 2016 Oct 24. [Epub ahead of print]
18. Howlett TA, Levy MJ, Robertson IJ. How reliably can autoimmune hypophysitis be diagnosed without pituitary biopsy? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73(1):18-21
19. Jácome-Roca A. Hipoglicemias de ayuno en el adulto. *Medicina (Bogotá)* 1987; 9 (2) 2-12
20. Orrego A. Hipopituitarismo posterior a lesión traumática cerebral. *Rev Col Endocrinol Diab Metab* 2016; 3 (3): 5-10
21. Wandurraga EA, Morales WJ, Plata JE. Panhipopituitarismo y diabetes insípida central como primera manifestación de linfoma primario del sistema nervioso central en una paciente inmunocompetente. *Rev Col Endocrinol Diab Metab* 2016; 3 (1): 43-47
22. Builes CA, Sierra J. Hipopituitarismo postraumático: reporte un caso. *Rev Col Endocrinol Diab Metab* 2015; 2 (4): 55-59

Correspondencia: ajacomero@gmail.com