

9.- HIPOPITUITARISMO

9.1 Definición

El término hipopituitarismo, describe la deficiencia bioquímica de una o más de las hormonas producidas en la hipófisis anterior o posterior. Panhipopituitarismo se refiere como la pérdida de todas las hormonas hipofisarias, pero el término es frecuentemente usado en la práctica clínica describiendo a los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, gonadotrofinas, corticotrofina y tirotrófina con función intacta de la hipófisis posterior.

9.2 Epidemiología y Factores de Riesgo

Es una entidad clínica relativamente rara, con estimaciones con una tasa de incidencia anual de 4.2 casos por cada 100,000 habitantes y con una tasa de prevalencia de 45.5 por 100,000 habitantes; pero es visto comúnmente en la práctica endócrina.

El hipopituitarismo está asociado con aumento de la tasa de mortalidad de 1.2 a 2.2 veces más comparado con la población normal; y la mayor tasa de mortalidad, ha sido atribuida a una elevada incidencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

9.3 Codificación del Diagnóstico CIE-10

Hipopituitarismo E23.0

9.4 Causas de Hipopituitarismo

Hay muchas causas identificadas de hipopituitarismo. La mayoría de los casos son causados por tumores dentro de la glándula hipofisaria. Los tumores hipofisarios son comunes y en muchos casos son descubiertos incidentalmente y pueden no tener impacto más allá sobre la función hipofisaria. La presencia de un tumor dentro de la glándula hipofisaria no se equipará a hipopituitarismo, el diagnóstico de hipopituitarismo es dependiente de apropiadas y frecuentes evaluaciones endocrinas que son interpretadas en el contexto de estudios de imagen en hipófisis. Los adenomas no funcionantes representan la causa más común de hipopituitarismo hasta en el 50% de los casos. El reconocimiento reciente de otras condiciones como traumatismo craneoencefálico, radioterapia craneal, cirugía hipofisaria son cada vez más frecuente.

Causas de Hipopituitarismo

Neoplásica: Tumores dentro del eje hipotálamo-hipofisario	Enfermedades granulomatosas
- Adenoma hipofisario	- Sarcoidosis
- Craneofaringioma	- Tuberculosis
- Gliomas	- Histiocitosis X
	- Granulomatosis de Wegener
Cirugía para tumores dentro del eje hipotálamo-hipofisario	Genéticas
Radioterapia	- Deficiencia hormonal hipofisaria aislada
- Tumores del eje hipotálamo-hipofisario	- Deficiencia hormonal hipofisaria combinada
- Tumores cerebrales	Desarrollo
- Cáncer de cabeza y cuello	- Malformaciones de la línea media craneal y cerebral
- Leucemia linfoblástica aguda	Traumática
Autoinmune	- Traumatismo craneal
- Hipofisitis linfocítica	

Vascular

- Síndrome de Sheehan
- Apoplejía hipofisaria
- Aneurisma de arteria carótida intraselar
- Hemorragia subaracnoidea

- Traumatismo perinatal

Infecciosa

- Encefalitis
- Absceso hipofisario

Estados de sobrecarga de hierro

- Hemocromatosis
- Hemosiderosis

Idiopática

9.5 Cuadro Clínico

Las características generales del hipopituitarismo no son específicas y frecuentemente evoluciona de forma insidiosa antes de que el diagnóstico se realice; resultado del efecto local de la patología subyacente o del desarrollo de la endocrinopatía relacionada al déficit hormonal específico de forma aislada o combinada. También las características clínicas dependen del grado, tipo y tiempo de inicio de la deficiencia hormonal hipofisaria.

Los síntomas no específicos incluyen sensación de mal estado de salud general, cansancio anormal, letargia incrementada, sensación de frío, pérdida de peso, disminución del apetito y dolor abdominal. Síntomas atribuibles a efectos locales de algún tumor subyacente incluyen cefalea, alteraciones visuales o rinorrea de líquido cefalorraquídeo. Los signos o síntomas por deficiencia hormonal individual se describen a continuación:

Deficiencia de hormona de crecimiento

Está determinado en la edad en la cual se presenta la deficiencia. Un neonato con deficiencia congénita o por traumatismo perinatal presenta frecuentemente en las primeras 24 horas de vida, hipoglucemia severa frecuentemente asociado con convulsiones. Otras características son hiperbilirrubinemia conjugada prolongada, hipotermia, dificultad para la ganancia de peso y en niños la posibilidad de micropene. Neonatos con defectos en la línea media deben de ser considerados en riesgo para deficiencia hormonal aislada o múltiple. En niños con deficiencia de hormona de crecimiento presentan talla baja y disminución de la velocidad de crecimiento para su edad. La deficiencia severa de hormona de crecimiento desarrolla apariencia característica con una frente prominente, tercio medio facial deprimido y dentición retrasada.

Deficiencia hormona de crecimiento en adultos puede presentar una variedad de síntomas, ninguno de estos es patognomónico de la condición. Presentan una alterada calidad de vida como sensación de fatiga, falta de energía, labilidad emocional, reducción en la calidad del sueño. Cursan con anormalidades metabólicas (proteínas, lípidos y carbohidratos) lo cual contribuye a una composición corporal anormal como: reducción en la masa magra y aumento del tejido adiposo con predisposición a obesidad central e incremento de los depósitos de grasa intraabdominal o visceral, resistencia a la insulina, anormalidad en el perfil de lípidos sérico con elevación del colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos. Los niveles de lipoproteínas de alta densidad se mantienen normales o disminuidos. Alteración de los marcadores riesgo cardiovascular como engrosamiento de la íntima carotídea, proteína C reactiva e interleucina 6.

Reducción de la densidad mineral ósea, estos cambios son dependientes de la edad y más evidente particularmente en adultos jóvenes en quienes la hormona de crecimiento tiene un importante papel en el hueso acral, así como para mantener la salud del esqueleto. Se incrementa el riesgo hasta 3 veces más de fractura en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento.

Deficiencia de gonadotrofina

La deficiencia de gonadotrofina está determinada por la edad y el género en la cual la condición se desarrolla. Infantes masculinos que tienen hipogonadismo hipogonadotrófico congénito pueden tener una combinación de criptorquidismo unilateral o bilateral y micropene causado por la deficiencia relativa de andrógenos durante el tercer trimestre de la gestación. En la adolescencia, el desarrollo puberal puede fallar para iniciar o para progresar normalmente. El volumen testicular puede variar desde un estado prepuberal menor 4 cm³ hasta el de un adulto normal. El vello púbico puede estar presente mediado por andrógenos testiculares o adrenales.

La deficiencia en mujeres usualmente es aparente hasta la edad de inicio puberal con el retraso del desarrollo mamario y amenorrea primaria. Cuando la deficiencia de gonadotrofinas está presente de forma aislada, el crecimiento es normal durante la niñez y disminuye durante la adolescencia, pero a pesar de esto resultan en talla alta y hábito eunucoide.

Hombres con deficiencia de gonadotrofina durante la vida adulta usualmente alcanzan talla normal con crecimiento proporcionado, caracteres sexuales secundarios están presentes, aunque los testículos pueden llegar a ser blandos y disminuidos de tamaño, la deficiencia de hormona folículoestimulante causa atrofia de los túbulos seminíferos. Disminución del crecimiento del vello corporal, de la libido, de la capacidad de alcanzar y mantener una erección. La deficiencia de testosterona puede provocar síntomas no específicos como fatiga, disminución de la masa muscular, disminución de la capacidad de actividad física. Disminución de la densidad mineral ósea con riesgo para osteopenia, osteoporosis e incremento de fractura. La azoospermia está presente con deficiencia prolongada de gonadotrofinas.

Mujeres con deficiencia de gonadotrofinas secundaria frecuentemente se diagnostica rápidamente por presentar oligomenorrea y amenorrea, síntomas con deficiencia de estrógenos presentan sequedad vaginal, dispareunia, rubor facial y atrofia mamaria. El vello púbico y axilar se mantiene normal.

Deficiencia de adrenocorticotrofina

La deficiencia de corticotrofina provoca hipoadrenalismo secundario y es el déficit más serio de las deficiencias de la hipófisis anterior. Durante una enfermedad crítica, pueden desarrollar una crisis adrenal con hiponatremia y choque hipovolémico con riesgo de muerte. Otros síntomas de deficiencia de cortisol son letargia, fatiga, disminución de peso, dolor abdominal no específico, hipoglucemia, hipotensión postural, sin asociación a hiperpigmentación.

Deficiencia de tirotrófina

Los signos y síntomas asociados a deficiencia de tirotrófina son similares a los del hipotiroidismo primario, con secreción residual de tirotrófina los síntomas son usualmente menos severos. Fatiga, intolerancia al frío, ganancia de peso, constipación, piel y cabello seco son características comunes. En infantes el hipotiroidismo secundario provoca disminución en el crecimiento, edad ósea retrasada, falla en la dentición.

Deficiencia de prolactina

Puede ser un marcador de daño hipofisario severo. Las mujeres con deficiencia de prolactina pueden tener falla para la lactancia en el periodo postparto. Un fenotipo de deficiencia de prolactina en hombres no ha sido establecido.

9.6 Diagnóstico

Para el diagnóstico de hipopituitarismo se debe tener un alto nivel de sospecha y considerar hipopituitarismo en pacientes con síntomas no específicos de letargia. La historia clínica meticulosa puede detectar características que apoyen al diagnóstico, como menopausia prematura, disminución de la libido. El diagnóstico se confirma realizando bioquímicamente usando una combinación de mediciones hormonales basales y pruebas de función dinámicas en pacientes que se consideren con enfermedad hipotálamo-hipofisaria.

Deficiencia de hormona de crecimiento

La prueba de tolerancia a la insulina (prueba de hipoglucemia inducida por insulina) es considerada como la prueba de oro para diagnosticar deficiencia de hormona de crecimiento en adultos usando un umbral diagnóstico de 3 µg/L. Esta prueba no es adecuada para todos los pacientes y tiene algunas contraindicaciones como epilepsia o cardiopatía isquémica. En niños, la hormona liberadora de hormona de crecimiento más arginina produce un estímulo más potente para liberar la hormona de crecimiento. El umbral diagnóstico para la prueba con hormona liberadora de hormona de crecimiento más arginina es de 9 µg/L.

El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) es un péptido dependiente de hormona de crecimiento, puede ser usado como un marcador de deficiencia de hormona de crecimiento particularmente en adultos jóvenes y debe de ser realizada con el conocimiento de los datos normales para la edad y género, los niveles normales excluyen el diagnóstico.

Deficiencia de gonadotrofinas

La deficiencia de gonadotrofinas en mujeres es fácil. En mujeres postmenopáusicas niveles disminuidos o indetectables de folículo estimulante y de hormona luteinizante son determinaciones suficientes para determinar el diagnóstico. En mujeres jóvenes niveles disminuidos de estradiol y niveles disminuidos de gonadotrofinas es consistente con deficiencia de gonadotrofinas. Otro fenómeno agregado es la falla para inducir hemorragia después de una carga de progesterona lo que confirma la presencia del estado hipoestrogénico. En hombres, se diagnostica con la presencia de un nivel bajo o normal de gonadotrofinas y nivel sérico disminuido de testosterona. El análisis del semen es útil cuando se considera la fertilidad y puede demostrar oligoespermia o azoospermia.

Deficiencia de adrenocorticotrofina

Como consecuencia de las variaciones diurnas en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, es necesario realizar pruebas dinámicas. No se requieren de pruebas dinámicas en la presencia de un cortisol sérico matutino mayor de 19 µg/dl que demuestra suficiencia o menor de 4 µg/dl que confirma la deficiencia. La prueba de la tolerancia a la insulina es la prueba de oro para evaluar el eje, un pico de respuesta a hipoglucemia (glucosa sérica menor de 40 mg/dl) de más de 19 µg/dl se considera una respuesta normal.

Prueba alternativa

Respuesta del cortisol sérico a la administración intramuscular de cosintropin 250 µg, un valor de cortisol sérico de 22 µg/dl o mayor se considera una respuesta normal.

Deficiencia de tirotrófina

Se diagnostica en la presencia de mediciones de tirotrófina normal o disminuida con nivel sérico bajo de tiroxina libre. La medición de T3 no es requerida.

9.7 Tratamiento

Terapia de reemplazo

Reemplazo de deficiencia de hormona de crecimiento. El beneficio del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante requiere de evaluación de cada caso individual. La dosis de inicio usual es de 0.2 a 0.4 mg/kg/día y se incrementa la dosis cada 2 a 4 semanas en relación a los niveles séricos en el tercio superior para la edad y género de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1. Los adultos jóvenes requieren de una dosis más elevada que el adulto mayor.

Reemplazo de esteroides sexuales y gonadotrofina

Hombres

El reemplazo es para mantener las características sexuales secundarias, restaurar la sensación de bienestar, prevenir la pérdida y optimizar la masa ósea y mejorar la función sexual. Reemplazo con testosterona es el método utilizado, con preparaciones como enantato de testosterona inyecciones de depósito de 250 mg intramuscular cada 2 a 4 semanas y existen otras formulaciones que permiten aplicaciones con un mayor intervalo de tiempo con eficacia terapéutica. La eficacia está determinada clínicamente siendo la meta la resolución de los síntomas de hipogonadismo.

En niños para la inducción de la pubertad se requiere inicio de inyecciones con dosis bajas de 25 a 50 mg y optimizar la dosis y permitir un crecimiento normal, se requiere de incremento de la dosis gradual hasta alcanzar la dosis del adulto hasta en un periodo después de 3 años.

Mujeres

Requieren reemplazo de esteroides sexuales para aliviar los síntomas del déficit estrogénico y optimizar la salud ósea. Los efectos de los estrógenos en el riesgo cardiovascular se mantienen en mesa de debate. Las mujeres no histerectomizadas deben de recibir reemplazo cíclico con simulación de ciclos menstruales. La terapia de reemplazo debe mantenerse hasta la edad de 50 a 55 años cuando inicia naturalmente la menopausia. Pueden ser usados estrógenos conjugados o etinil estradiol con dosis bajas, en niñas en edad puberal para optimizar el crecimiento y permitir el desarrollo mamario normal.

Reemplazo de Corticoides

La hidrocortisona es el glucocorticoide de elección para pacientes con insuficiencia adrenal secundaria, administrado 2 a 3 veces al día con la mayor dosis por la mañana y una dosis más bajas por la tarde simulando la secreción de cortisol. Los requerimientos de hidrocortisona son aproximadamente de 15 a 30 mg al día. Se puede emplear dosis equivalentes de formulaciones de glucocorticoides sintéticos como la prednisona con dosis de 5 a 7.5 mg al día.

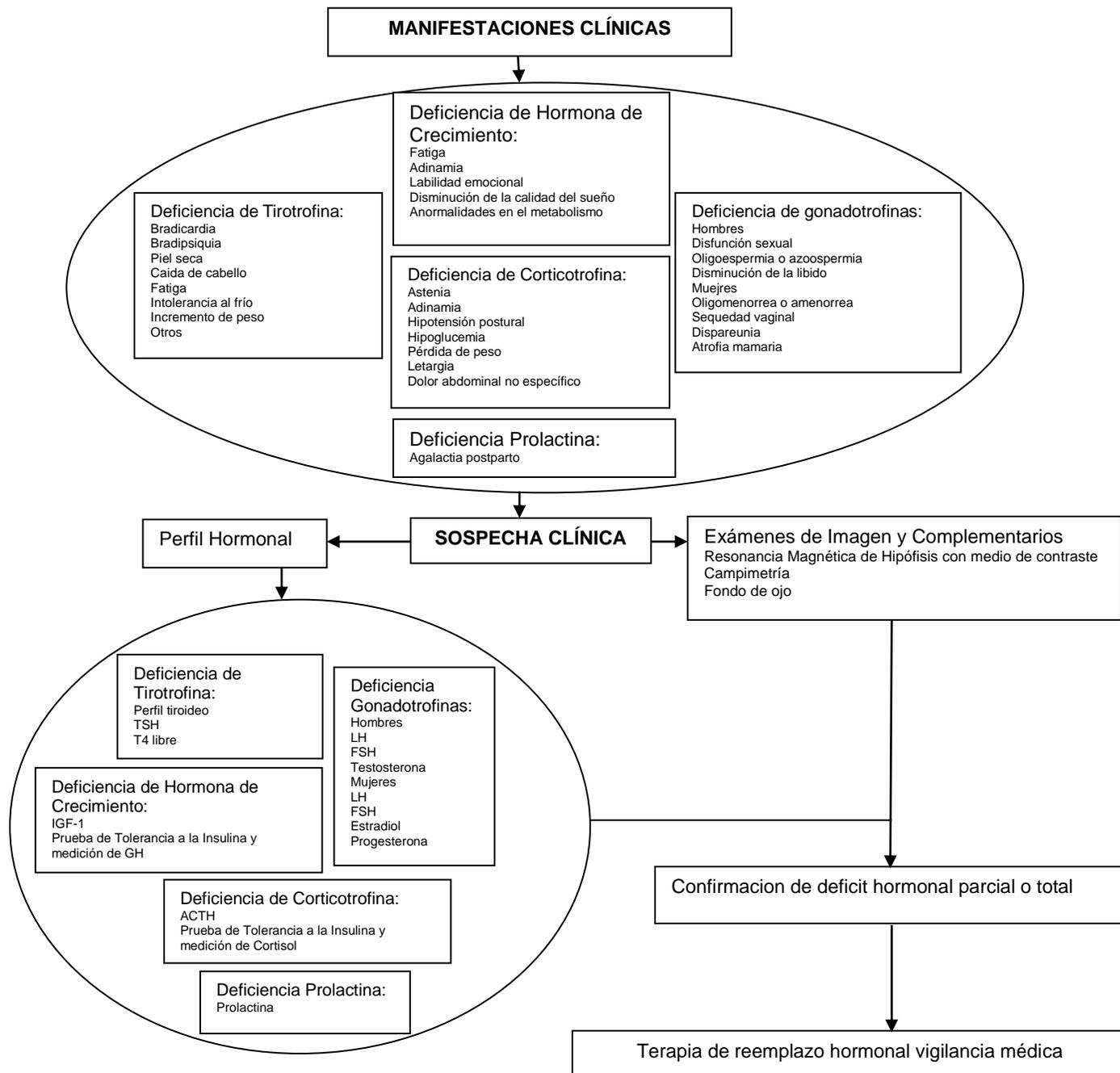
En periodo de estrés como cirugía, tratamiento dental o enfermedad intercurrente los pacientes deben de notificar a su médico con la finalidad de incrementar la dosis o de administrar la dosis de glucocorticoide de forma parenteral. En el caso de manifestaciones de insuficiencia adrenal aguda o intolerancia a glucocorticoide oral consultar a su médico para valorar requerimiento parenteral de glucocorticoide u hospitalización.

Reemplazo Tiroideo

Se requiere sustitución de la función tiroidea, siendo levotiroxina el fármaco de elección con dosis promedio requerida de 1.6 mcg/Kg/día. El inicio de la sustitución debe darse con incremento gradual de la dosis y dependiendo de la condición cardiovascular y edad del paciente. Así también es de

considerar que se debe de iniciar sustitución tiroidea a la segunda semana después de haber iniciado sustitución corticoide en pacientes con deficiencia comprobada de cortisol, debido al riesgo de desencadenar crisis adrenal.

Algoritmo Diagnóstico



Bibliografía

1. Vance M L. Hypopituitarism. N Engl J Med 1994;330(23):1651-1662.
2. Tomlinson JW, Holden N, Hillss RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, Sheppard MC, Stewart PM. Association between premature mortality and hypopituitarism. Lancet 2001;357(9254):425-31.
3. Flores Lozano F, Cabeza de Flores, A. Endocrinología. Cuarta edición.
4. Abs R, Bengtsson BA, Heruberg-Stahl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, Wust. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults demographic and clinical characteristics, dosing and safety. Clin Endocrinol (Oxf) 1999;50(6):703-13.
5. Sanmarti A, Lucas A, Hawkins F, Webb SM, Ulied A. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (ODA study). Socioeconomic impact and health state collaborative ODA (Observational GH Deficiency in Adults group) Eur J Endocrinol 1999;141(5):481-9
6. Capatina C, Wass JA. Hypopituitarism: Growth Hormone and Corticotropin Deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44: 127-141.