



# Protocolo terapéutico del panhipopituitarismo

E. Pascual-Corrales<sup>a,\*</sup>, M. Araujo-Castro<sup>a</sup>, A.E. Ortiz-Flores<sup>a,b</sup> y H.F. Escobar-Morreale<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Biomédica (IRYCIS). Madrid. España.

<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). <sup>c</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

## Palabras Clave:

- Panhipopituitarismo
- Adenohipofisis
- Déficit hormonal

## Keywords:

- Panhypopituitarism
- Adenohypophysis
- Hormone deficiency

## Resumen

El tratamiento del panhipopituitarismo implica la sustitución de cada una de las deficiencias hormonales detectadas en el diagnóstico del paciente con patología hipofisaria o hipotalámica. El tratamiento sustitutivo consiste en la reposición de hormonas de los órganos diana en los casos de deficiencia de corticotropina (ACTH), tirotropina (TSH) y gonadotropinas (hormona luteinizante —LH— y hormona foliculoestimulante —FSH—); únicamente se realizará tratamiento con hormonas hipofisarias para la inducción de fertilidad y en el déficit de hormona del crecimiento (GH). Cuando existe un déficit hormonal múltiple, es de vital importancia el orden de la sustitución terapéutica, siendo el primer eje a sustituir el corticotropo, seguido del tiroideo y posteriormente el gonadal y el somatotropo. El tratamiento generalmente es crónico, siendo imprescindible un correcto seguimiento médico y un ajuste terapéutico en función de la clínica y del control hormonal, excepto en el déficit de ACTH en el que el seguimiento es fundamentalmente clínico.

## Abstract

### Therapeutic protocol of panhypopituitarism

The treatment of panhypopituitarism involves the hormone replacement of each deficiency diagnosed in the patient with pituitary or hypothalamic pathology. In corticotropin deficiency (ACTH), thyrotropin (TSH) and gonadotropins (luteinizing hormone [LH] and follicle-stimulating hormone [FSH]) replacement therapy consists of hormone replacement of the target organs; treatment with pituitary hormones is only indicated for fertility induction and growth hormone (GH) deficiency. In a multiple hormonal deficit, the order of therapeutic replacement is of vital importance: first corticotrope axis, followed by the thyroid and later the gonadal and somatotropic. Commonly it is a chronic treatment, requiring proper medical follow-up and therapeutic adjustment depending on clinical and hormonal control, except in ACTH deficits, where follow-up is fundamentally clinical.

## Deficiencia de corticotropina

El primer eje hormonal a sustituir en el tratamiento del paciente con panhipopituitarismo es el corticotropo. El tratamiento de la deficiencia de corticotropina (ACTH) consiste en la administración de glucocorticoides, siendo la hidrocortisona la de elección, con una dosis y pauta que simule el patrón normal de secreción de cortisol (tabla 1). A diferencia

de la insuficiencia suprarrenal (IS) primaria, el reemplazo de mineralocorticoides no es necesario en la IS secundaria, dada la integridad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que permite usar glucocorticoides sintéticos además de hidrocortisona.

Las dosis recomendadas de hidrocortisona son 15-20 mg/día<sup>1,2</sup> puesto que son similares a las tasas de producción diarias. No obstante, la dosis debe individualizarse según el contexto clínico de cada paciente. Además, conviene dividir la dosis diaria total en dos o tres dosis a lo largo del día, administrándose la dosis superior a primera hora de la mañana, imitando el ritmo circadiano fisiológico del cortisol. En los casos de mal cumplimiento terapéutico con pauta en varias

\*Correspondencia

Correo electrónico: eider.pascual@salud.madrid.org  
hectorfrancisco.escobar@salud.madrid.org

TABLA 1

## Tratamiento del panhipopituitarismo

	Tratamiento y monitorización
<b>IS central</b>	<p><b>Hidrocortisona</b></p> <p>15-20 mg de dosis diaria total vía oral en dosis únicas o divididas (2 o 3 dosis) a lo largo del día</p> <p>o</p> <p><b>Hidrocortisona de liberación modificada</b></p> <p>20-30 mg vía oral una vez al día</p> <p><b>Monitorización</b></p> <p>Peso corporal, tensión arterial y calidad de vida</p> <p>ACTH en plasma no es útil en el seguimiento de la IS central</p> <p><b>Comentarios</b></p> <p>Excluir IS antes de comenzar tratamiento con LT4 y GH para prevenir una crisis suprarrenal: LT4 aumenta el aclaramiento de cortisol y GH bloquea la conversión de cortisona a cortisol</p> <p>El tratamiento de IS puede desenmascarar DI central</p> <p>Instruir a los pacientes y a sus cuidadores en las recomendaciones de IS para que aumenten la dosis de GC en caso de situaciones de estrés y reconozcan una crisis suprarrenal que requiere la administración inmediata de fluidos e hidrocortisona vía parenteral</p>
<b>Hipotiroidismo central</b>	<p><b>LT4</b></p> <p>Ajustar la dosis hasta alcanzar niveles séricos de T4 libre en la mitad superior del rango de referencia. El promedio de dosis apropiado de LT4 suele ser 1,6 µg/kg/día, con ajuste de dosis basado en el contexto clínico, la edad del paciente y los niveles séricos de T4 libre</p> <p>La TSH sérica no es útil en el seguimiento del hipotiroidismo central</p> <p><b>Comentarios</b></p> <p>Excluir IS antes de empezar tratamiento con LT4</p> <p>El tratamiento con GH puede reducir los niveles de T4 libre y, por lo tanto, puede desenmascarar un hipotiroidismo central o conducir a mayores requerimientos de LT4 en pacientes con hipotiroidismo</p>
<b>Hipogonadismo central</b>	<p><b>Cuando el paciente no está interesado en fertilidad</b></p> <p>Testosterona (hombres)</p> <p>Monitorización: testosterona total en suero, PSA y hematocrito</p> <p>Estrógenos más progestágenos si la paciente tiene útero intacto (mujeres)</p> <p>Monitorización: la presencia de ciclos menstruales normales indica una adecuada terapia de reemplazo estrogénico</p> <p><b>Cuando el paciente desea fertilidad</b></p> <p>Gonadotropinas</p> <p><b>Comentarios</b></p> <p>En las mujeres con terapia de reemplazo de GH, se prefieren las formulaciones de estrógenos transdérmicos, si es posible, ya que la vía oral reduce la sensibilidad periférica a GH</p>
<b>Deficiencia de GH</b>	<p><b>GH</b></p> <p>Dosis de inicio</p> <p>0,2-0,4 mg/día para pacientes menores de 60 años</p> <p>0,1-0,2 mg/día para pacientes mayores de 60 años</p> <p><b>Monitorización</b></p> <p>Ajustar la dosis de GH (aumento de 0,1-0,2 mg/día en intervalos de 6 semanas) y mantener los niveles de IGF-1 por debajo del límite superior de la normalidad de los rangos de referencia ajustados por edad</p> <p>Otros parámetros importantes de control: calidad de vida, peso y composición corporal, circunferencia de la cintura, tensión arterial, perfil metabólico y DMO</p> <p>Reducir la dosis si se manifiestan efectos secundarios</p> <p><b>Comentarios</b></p> <p>Las mujeres generalmente requieren dosis más altas que los hombres</p> <p>Las mujeres en tratamiento con estrógenos vía oral tienen mayores requerimientos de GH (considerar cambiar a formulaciones transdérmicas)</p>

ACTH: corticotropina; DI: diabetes insípida; DMO: densidad mineral ósea; GC: glucocorticoides; GH: hormona del crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; IS: insuficiencia suprarrenal; LT4: levotiroxina; T4: tiroxina; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

dosis, es preferible administrar la dosis completa por la mañana para evitar la omisión de las dosis restantes a lo largo del día. Existe también una formulación de liberación modificada de hidrocortisona<sup>3,4</sup> de administración una vez al día, así como glucocorticoides sintéticos de vida media larga (tabla 2) que podrían considerarse como alternativa a la pauta con hidrocortisona en pacientes con mal cumplimiento terapéutico con múltiples dosis de hidrocortisona o con mal control de los síntomas bajo esta pauta. Se debe instruir a los pacientes con IS sobre la necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoides en situaciones de estrés (fiebre, infección, etc.) y de llevar consigo una pulsera o collar indicando su enfermedad.

La monitorización de la dosis de glucocorticoides y el ajuste del tratamiento se basa en datos clínicos, puesto que no existen pruebas para evaluar objetivamente la idoneidad de la dosis de reemplazo de cortisol. La clínica asociada con sobredosificación incluye ganancia ponderal, insomnio y edema periférico, además del riesgo de disminución de la densidad mineral ósea y deterioro del perfil metabólico; mientras que los síntomas sugestivos de hipocortisolismo son astenia, pérdida de peso, anorexia y náuseas. La ACTH plasmática no es un parámetro útil en el seguimiento de IS central.

Entre los efectos secundarios poco frecuentes del reemplazo de glucocorticoides, destaca el desenmascaramiento de la diabetes insípida central subclínica<sup>5</sup>. La corrección de la deficiencia de cortisol puede aumentar la presión arterial y el flujo sanguíneo renal y, en pacientes con diabetes insípida parcial, reducir la secreción de vasopresina, produciendo en consecuencia poliuria.

## Deficiencia de tiotropina

La deficiencia de TSH por afectación del eje tirotrópico produce deficiencia de tiroxina (T4) y es el segundo déficit a tratar en el orden de sustitución hormonal en un paciente con panhipopituitarismo, una vez tratado el déficit

TABLA 2

**Equivalencia de dosis de diferentes tipos de glucocorticoides**

Tipo de glucocorticoide	Dosis equivalente
Cortisona	25 mg
Hidrocortisona	20 mg
Prednisona	5 mg
Prednisolona	5 mg
Metilprednisolona	4 mg
Dexametasona	0,75 mg

de ACTH. El tratamiento sustitutivo se realiza con levotiroxina sódica vía oral (LT4). Los factores que influyen en la dosificación son similares a los del hipotiroidismo primario, incluyendo el contexto clínico y la edad del paciente. Sin embargo, el tratamiento del hipotiroidismo secundario difiere del primario principalmente en dos cuestiones primordiales: se debe descartar IS (y en caso de existir, tratar primero el déficit de ACTH) antes de iniciar tratamiento con LT4, puesto que dicho tratamiento puede aumentar el aclaramiento del cortisol agravando en consecuencia la deficiencia del mismo. Además, la medición de TSH sérica no es un parámetro útil para ajustar la dosis de reemplazo con LT4 en el hipotiroidismo central; en su lugar, se utilizan los niveles de T4 libre como parámetro de control. Se aconseja comenzar con una dosis de LT4 de 1,6 µg/kg/día<sup>1</sup> (tabla 1). La *American Thyroid Association* (ATA) recomienda ajustar la dosis para mantener la concentración de T4 libre sérica en la mitad superior del rango de referencia<sup>6</sup>.

## Deficiencia de hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante

El tratamiento de la deficiencia de gonadotropinas depende del sexo del paciente y de si existe o no deseo de fertilidad.

En los hombres con hipogonadismo secundario y sin deseo de fertilidad, el tratamiento hormonal sustitutivo se realiza con testosterona intramuscular o transdérmica. La monitorización del tratamiento debe realizarse mediante el control clínico y la determinación de testosterona total sérica, junto con la medición del antígeno prostático específico (PSA) y hematocrito (tabla 1). Se deben descartar contraindicaciones del tratamiento con testosterona como carcinoma de mama o próstata, tumores hepáticos, síntomas del tracto urinario inferior graves, poliglobulia (hematocrito mayor de 50%), PSA superior a 4 ng/ml y síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (SAHS) grave no tratado. Además, se debe tener precaución en la insuficiencia renal, hepática o cardíaca grave. Durante la monitorización del tratamiento, si se observa un aumento del hematocrito igual o superior al 55%, se debe suspender el tratamiento, evaluar causas como SAHS e hipoxia asociada, y reintroducir en menor dosis y/o cambiar de preparado (los geles tienen menor riesgo de poliglobulia que las formulaciones parenterales). Si la concentración de PSA es superior a 4 ng/ml o se eleva más de 1,4 ng/ml/año, se debe remitir a urología para su valoración. Por otro lado,

los hombres con hipogonadismo secundario y deseo de fertilidad pueden ser tratados con gonadotropinas si padecen enfermedad hipofisaria o con gonadotropinas u hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en los casos de patología hipotalámica.

Las mujeres con hipogonadismo central por enfermedad hipofisaria y sin deseo de fertilidad deben ser tratadas con terapia de reemplazo hormonal con estrógenos con/sin progestágenos, administrados cíclicamente, hasta la edad teórica de la menopausia<sup>1</sup> (tabla 1). Se aconseja tratamiento con estradiol, por vía transdérmica preferentemente, sobre todo en aquellas pacientes en tratamiento con GH, ya que la vía oral reduce la sensibilidad periférica a GH y aumenta sus requerimientos. Además, las mujeres con útero intacto también deben recibir progestágenos para evitar el riesgo de hiperplasia endometrial. La monitorización del tratamiento se realiza principalmente con el control de síntomas y el calendario menstrual, puesto que la presencia de ciclos menstruales regulares indica una adecuada terapia de reemplazo. Deben descartarse contraindicaciones del tratamiento con estrógenos antes de su inicio, incluyendo presencia o riesgo de tromboembolismo venoso o arterial (como antecedentes de enfermedad cerebrovascular o infarto de miocardio), hepatopatía o tumores hepáticos, hemorragia vaginal no diagnosticada y tumores hormonodependientes (mama y endometrio). En las mujeres con hipogonadismo central que desean fertilidad, se debe ofrecer la inducción de la ovulación o técnicas de reproducción asistida. Las pacientes con hipogonadismo de origen hipotalámico, a diferencia de las que padecen lesiones hipofisarias, podrían tratarse con clomifeno o GnRH pulsátil, aunque en la práctica, la inducción de la ovulación se suele realizar con gonadotropinas también en ellas.

## Deficiencia de hormona del crecimiento

El tratamiento de la deficiencia de GH se realiza con hormona de crecimiento humana recombinante. La dosis de inicio dependerá de la edad del paciente<sup>1</sup> (tabla 1). Generalmente, las mujeres suelen requerir mayores dosis que los hombres. Además, las mujeres en tratamiento con estrógenos vía oral tienen mayores requerimientos de GH y, por ello, se debe considerar en estos casos cambiar a formulaciones transdérmicas.

Durante la monitorización del tratamiento, se deben titular las dosis de GH para mantener los niveles de IGF-1 por debajo del límite superior de la normalidad de los rangos de referencia ajustados por edad, con aumento de 0,1-0,2 mg/día en intervalos de 6 semanas. Otros parámetros importantes de control son la calidad de vida del paciente, el peso y la composición corporal, la circunferencia de la cintura, la presión arterial, el perfil metabólico y la densidad mineral ósea. Además, se debe monitorizar la función tiroidea y suprarrenal, puesto que se asocia a una disminución de los niveles de T4 libre y cortisol, desenmascarando en algunos casos un déficit de los ejes tirotrópo o corticotrópo, o siendo preciso en otros un incremento de las dosis de LT4 e hidrocortisona.

El tratamiento con GH en adultos está indicado si existe déficit de GH grave causado por enfermedad hipotálamo-hipofisaria y asociado a otro déficit hormonal que no sea de prolactina; déficit de GH aislado de la infancia persistente en edad adulta, o déficit de GH por alteración genética (gen *GHRH*, receptor *GHRH* o *GH*). Deben descartarse contraindicaciones del tratamiento con GH previo a su inicio, incluyendo neoplasia activa, hipertensión intracraneal, retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa, hipersensibilidad a GH o excipientes y síndrome del túnel carpiano activo. Como efectos adversos del tratamiento, debe vigilarse la aparición de edema, cefalea, artralgias, síndrome de túnel del carpo, parestias, hipertensión intracraneal benigna e intolerancia a la glucosa. En caso de presentarse, se debe disminuir la dosis a la mitad o suspender y reevaluar en 1-2 semanas.

## Deficiencia de prolactina

La deficiencia de prolactina produce imposibilidad para la lactancia después del parto, para lo cual actualmente no hay tratamiento disponible. Por tanto, en pacientes con hipopituitarismo que asocien déficit de prolactina no se realiza tratamiento hormonal sustitutivo al respecto.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión  
✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica  
✓ Epidemiología

1. ●● Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3888-921.
2. Grossman AB. Clinical review: The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4855-63.
3. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1548-54.
4. ● Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, Simeoli C, Fiore D, Hasenmajer V, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(3):173-85.
5. Martin MM. Coexisting anterior pituitary and neurohypophyseal insufficiency. A syndrome with diagnostic implication. *Arch Intern Med.* 1969; 123(4):409-16.
6. ●● Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-751.