

Insuficiencia hipofisaria

Es la deficiencia de una o más hormonas hipofisarias: sus mecanismos y las variaciones geográficas en sus causas y tratamientos

Autor: Higham CE, Johannsson G, Shalet MS *The Lancet* Published online March 31, 2016

Página 1

Resumen

La insuficiencia hipofisaria es la deficiencia de una o más hormonas producidas por la hipófisis anterior o liberadas por la hipófisis posterior. Se asocia con exceso de mortalidad, siendo un factor clave la deficiencia de cortisol debido a la insuficiencia de ACTH. Su inicio puede ser agudo o insidioso y la causa más frecuente en adultos es el adenoma hipofisario, la cirugía o la radioterapia hipofisaria. El diagnóstico de insuficiencia hipofisaria se basa sobre la medición en sangre de tirotrópina, gonadotropina y prolactina, mientras que para la insuficiencia de ACTH, hormona de crecimiento y hormona antidiurética son necesarias pruebas de estimulación dinámica. Se efectúa el tratamiento de reemplazo con tiroxina, hidrocortisona, estrógeno, hormona de crecimiento y desmopresina. Si el inicio es agudo lo primero que se debe reemplazar es la insuficiencia de cortisol. El tratamiento de reemplazo se modificará durante la transición del tratamiento por el endocrinólogo pediátrico al de adultos y durante el embarazo.



Nota: las hormonas se abreviaron según las siglas del inglés

Abreviaturas

ACTH: córticotropina

ADH: hormona antidiurética

AVP: arginina vasopresina

DHEA: dehidroepiandrosterona

FSH: hormona folículo estimulante

GHD: insuficiencia de hormona de crecimiento

GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento-arginina

HL: hormona luteinizante

IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1

TSH: tirotrópina

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hipofisaria es la deficiencia de una o más hormonas hipofisarias. En el lóbulo anterior de la hipófisis se producen seis hormonas: la hormona de crecimiento, las gonadotropinas folículo estimulante (FSH) y luteinizante, la córticotropina (ACTH), la tirotrópina (TSH) y la prolactina. El lóbulo posterior de la hipófisis contiene dos hormonas, la ocitocina y la hormona antidiurética (ADH), que se producen en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y son transportadas por los axones a través del tallo hipofisario para ser almacenadas y liberadas por el lóbulo posterior.

En adultos la causa más frecuente de insuficiencia hipofisaria es el adenoma hipofisario o el tratamiento con cirugía o radioterapia hipofisaria

► Epidemiología

Los resultados de estudios epidemiológicos en diferentes países sugieren el aumento de la prevalencia de insuficiencia hipofisaria, que quizás se deba al empleo de estudios por imágenes de alta resolución.^{1,2,3,4}

► Mortalidad

Varios estudios mostraron exceso de mortalidad en pacientes con insuficiencia hipofisaria,⁵ atribuible principalmente a enfermedades cardiovasculares y respiratorias. Este exceso de mortalidad probablemente sea multifactorial,

relacionado con el diagnóstico en la infancia, la causa subyacente de la insuficiencia hipofisaria, (eg, craneofaringioma), el tratamiento del tumor con cirugía o radioterapia transcraneal y la presencia de diabetes insípida.^{6–8} En un estudio de los EEUU, de alcance nacional, de pacientes con insuficiencia hipofisaria no funcionante,³ se observó exceso de mortalidad en mujeres, pero no en varones.

► Causas

En adultos la causa más frecuente de insuficiencia hipofisaria es el adenoma hipofisario o el tratamiento con cirugía o radioterapia hipofisaria.¹¹ Las características de las deficiencias de hormonas hipofisarias varían según el lugar del eje hipotálamo–hipofisario y la naturaleza del proceso patológico subyacente.

► Tumores hipofisarios e hipotalámicos

La mayoría de los tumores hipofisarios son benignos, aunque puede haber tumores secundarios, con metástasis en la hipófisis procedentes de cáncer de mama, pulmón, colon y próstata. Los macroadenomas (≥ 1 cm) se asocian con deficiencias de las hormonas producidas en la hipófisis anterior.^{12,13} La evidencia sugiere que el mecanismo causal es la compresión de los vasos portales en el tallo hipofisario, ya sea por la expansión del tumor o debido al aumento de presión intraselar.¹⁴ Los microadenomas (< 1 cm) no funcionantes son más frecuentes que los macroadenomas y raras veces se asocian con insuficiencia hipofisaria.

Los craneofaringiomas son la mayoría de los tumores paraselares; el 35% aparecen en pacientes $<$ de 18 años.¹⁵ Otros tumores en la zona parahipofisaria que pueden causar insuficiencia hipofisaria son los condromas, cordomas, germinomas, meningiomas supraselares, astrocitomas del nervio óptico y otros tumores primarios del tercer ventrículo.

► Cirugía hipofisaria

La insuficiencia hipofisaria es una consecuencia frecuente de la cirugía hipofisaria. El riesgo y el grado de insuficiencia hipofisaria dependen del tamaño del tumor, así como de la experiencia del cirujano.^{16,17} La rápida evaluación posoperatoria de la función hipofisaria es obligatoria, a pesar de que ésta no siempre disminuye. Paradójicamente, la cirugía para los adenomas no funcionantes a veces se asocia con recuperación considerable de la función hipofisaria.^{12,18}

► Radioterapia

La insuficiencia hipofisaria inducida por radiación se produce en pacientes que reciben radioterapia para tumores hipofisarios, carcinoma nasofaríngeo, retinoblastoma y otros tumores de la región hipotálamo–hipofisaria y en aquellos que reciben radiación en todo el cráneo debido a tumores cerebrales. Además, los niños que reciben radiación craneal profiláctica por leucemia linfática aguda o radiación de todo el cuerpo por diversas enfermedades malignas tienen riesgo de insuficiencia hipofisaria y, en especial de insuficiencia de hormona de crecimiento, muchos años después.¹⁹

Existen métodos más nuevos de radioterapia para los tumores hipofisarios, que brindan radiación más localizada, como la terapia de protones y la radiocirugía con radiación estereotáctica.

► Traumatismo y lesión vascular

El traumatismo de cráneo es una causa bien conocida de insuficiencia hipofisaria,^{25–27} que puede ser desde insuficiencia aislada a insuficiencia total. La prevalencia de insuficiencia hipofisaria tras un traumatismo de cráneo es del 15–90%.^{25–27}

La apoplejía es la destrucción abrupta del tejido hipofisario debido a infarto o hemorragia en la hipófisis, habitualmente en un adenoma hipofisario subyacente.

El paciente sufre cefalea intensa, acompañada por pérdida visual variable, parálisis de nervios craneales o ambas. Pueden aparecer rápidamente insuficiencias hormonales.^{28,29}

En el síndrome de Sheehan, el infarto hipofisario es secundario a una hemorragia posparto grave con la consiguiente insuficiencia circulatoria.^{30,31} En el embarazo la hipófisis puede duplicar o triplicar su volumen y un pequeño descenso de la presión arterial puede precipitar el infarto hipofisario.

► Causas infiltrativas

Enfermedades granulomatosas, entre ellas la sarcoidosis, la tuberculosis y la histiocitosis X pueden afectar al eje hipotálamo–hipofisario y en especial al tallo pituitario, causando insuficiencia hipofisaria. La diabetes insípida es una complicación frecuente de la neurosarcoidosis y la histiocitosis X.³⁵

La sobrecarga de hierro, que se produce en pacientes con hemocromatosis³⁶ y en los que necesitan varias transfusiones de sangre, puede causar insuficiencia hipofisaria. La secreción de gonadotropina se afecta especialmente, pero puede haber otras deficiencias de hormonas hipofisarias.

► Causas inmunológicas

La hipofisitis linfocítica causada por infiltración difusa de la hipófisis anterior con linfocitos y plasmocitos en la que interviene la inmunidad se produce predominantemente en mujeres y a menudo se evidencia por primera vez en el embarazo o después del parto.³⁷ Se manifiesta con insuficiencia hipofisaria periparto, a menudo con un tumor hipofisario, problemas visuales y cefalea.

El empleo creciente de tratamientos inmunológicos en pacientes con cáncer ha generado un número cada vez mayor de hipofisitis.^{38,39}

► Causas genéticas

El desarrollo hipofisario depende de la expresión secuencial temporal y espacial de factores de transcripción y moléculas de señales, entre ellos los factores de transcripción HESX1, PROP1, POUF1, LHX3, LHX4, PITX1, OTX2, SOX2 y SOX3. Mutaciones genéticas de cualquiera de estos factores pueden producir insuficiencia hipofisaria congénita asociada con un amplio espectro de defectos craneofaciales y de la línea media.⁴⁰

► Variación internacional

En la mayoría de los países la causa principal de insuficiencia hipofisaria en adultos es un tumor hipofisario benigno o su tratamiento con cirugía o radioterapia o ambos. En los países tropicales la insuficiencia hipofisaria debida a causas infecciosas, como absceso hipofisario, infección por VIH y tuberculosis, es más frecuente que en los países desarrollados.⁴³ El síndrome de Sheehan también es más frecuente en los países tropicales⁴³ debido a que la atención obstétrica está menos desarrollada.

► Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia hipofisaria varían y dependen de la naturaleza y la agudeza del daño de la región hipotálamo–hipofisaria.

► Insuficiencia hipofisaria aguda

El comienzo súbito de cefalea intensa retrorbitaria debe alertar sobre la posibilidad de daño hipofisario agudo

La apoplejía hipofisaria, la inflamación hipofisaria aguda y el síndrome de Sheehan pueden causar insuficiencia hipofisaria aguda, que si no se trata tiene alto riesgo de mortalidad, habitualmente secundaria a la pérdida de ACTH y la subsiguiente insuficiencia suprarrenal. Esta forma de inicio es rara, pero es esencial reconocerla.

El comienzo súbito de cefalea intensa, en general retrorbitaria, debe alertar a los médicos sobre la posibilidad de daño hipofisario agudo. El aumento de la presión intrasellar debido a hemorragia, infarto o inflamación genera dolor y también se asocia con signos neurofáltimicos en hasta el 70% de los pacientes⁴⁵ Esta signosintomatología puede constituir una urgencia quirúrgica.^{45,46} Los médicos deben reconocer esos síntomas, que sugieren una posible asociación con insuficiencia hipofisaria aguda. Muchos pacientes también sufren náuseas, vómitos, hipotensión e hiponatremia causada por la pérdida aguda de ACTH y la subsiguiente insuficiencia suprarrenal.

La diabetes insípida también puede ser la manifestación inicial de daño hipofisario agudo. La insuficiencia suprarrenal puede enmascarar la diabetes insípida, cuyos síntomas quizás no se manifiesten hasta que no se reemplace el cortisol.

En la insuficiencia hipofisaria aguda es esencial el reemplazo rápido con hidrocortisona, pero antes es necesario determinar los valores de cortisol y ACTH para confirmar el diagnóstico. En el cuadro agudo, los valores de cortisol en sangre menores de 500 nmol/l se consideran subnormales.

La medición del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), la hormona luteinizante y la FSH, la testosterona o el estradiol, la TSH y la tiroxina y la prolactina también es útil para diagnosticar la insuficiencia hipofisaria.

► Insuficiencia hipofisaria crónica

El comienzo de la insuficiencia hipofisaria suele ser insidioso y sus manifestaciones iniciales inespecíficas. La signosintomatología depende del grado de la pérdida hormonal.

◆ Mediciones hormonales y pruebas dinámicas

Se deben emplear estándares internacionales para las mediciones hormonales e informarlas siempre en las mismas unidades a fin de eliminar los factores de conversión.⁴⁷ Las globulinas fijadoras pueden ser afectadas por muchos trastornos y fármacos, con mayor frecuencia por las formas orales de estrógenos, lo que causa variabilidad en las concentraciones totales de hormonas. Se recomendó medir las concentraciones de hormona libre por métodos salivales y espectrometría de masas para evitar estas cuestiones.^{48,49} Es esencial para evaluar la función hipofisaria conocer los métodos de laboratorio locales y las posibles interferencias. Se debe tener esto en cuenta al interpretar los valores sugeridos en ese artículo.⁵¹

◆ *Insuficiencia de hormona de crecimiento en la infancia*

En la infancia la característica más prominente de insuficiencia de hormona de crecimiento (GHD) es la disminución del crecimiento. La *Growth Hormone Research Society* sugiere la combinación de auxología convincente, evaluación bioquímica del eje hormona de crecimiento–IGF-1 y estudios por imágenes de la hipófisis para el diagnóstico de GDH en niños.⁵² La hormona de crecimiento se segrega de manera pulsátil y por lo tanto una estimación al azar raras veces será útil.

La estimulación de la hormona de crecimiento mediante hipoglucemia inducida por insulina, arginina o glucagón es el método habitual de diagnóstico. El diagnóstico será más probable cuando hay varias deficiencias hormonales, baja concentración IGF-1 en sangre y una lesión estructural. En el caso de GHD se deben efectuar dos pruebas dinámicas para confirmar el diagnóstico.

◆ *GHD en adultos*

Los adultos con GHD tienen aumento de la masa grasa y disminución de la masa muscular, poca energía y disminución de la calidad de vida. Para diagnosticar la GHD grave en adultos se siguen en general las recomendaciones de numerosas sociedades internacionales y nacionales.⁵³ Ante una lesión estructural conocida de la hipófisis y varias otras deficiencias de las hormonas hipofisarias, la GHD grave es probable. En esta situación, la presencia de otras tres deficiencias hormonales hipofisarias y la baja concentración sanguínea de IGF-1 es concluyente.⁵⁴

En situaciones menos claras son necesarias pruebas dinámicas de la función hipofisaria. La prueba de tolerancia a la insulina es la prueba de referencia⁵⁵ para el diagnóstico en adultos⁵⁶, aunque la prueba de estimulación de hormona liberadora de hormona de crecimiento–arginina (GHRH) tiene la misma sensibilidad y especificidad⁵⁶ La prueba de tolerancia a la insulina tiene muchas contraindicaciones y la GHRH no se consigue en algunos países, por lo que otras pruebas de estimulación son necesarias. Se recomienda la prueba de estimulación con glucagón en esta situación.⁵⁵

Los valores de corte de la hormona de crecimiento para diagnosticar GHD grave son arbitrarios. En el Reino Unido, el valor de corte para la hormona de crecimiento durante una prueba de tolerancia a la insulina para diagnosticar GHD grave es <3 µg/l. La exactitud de este umbral es cuestionable y algunos recomiendan un punto de corte <5 µg/l para la prueba de tolerancia a la insulina.⁵⁵ Los puntos de corte para la prueba GHRH–arginina deben depender del índice de masa corporal (IMC): 11,5 µg/l para pacientes con IMC <25 kg/m²; 8,0 µg/l para IMC ≥25 kg/m² y <30 kg/m² y 4,2 µg/l para IMC ≥30 kg/m² y la evidencia sugiere que el punto de corte debe disminuir a 1 µg/l en la prueba de estimulación con glucagón para aquellos con IMC >25 kg/m² para evitar el sobrediagnóstico.⁵⁸

◆ *Insuficiencia de gonadotropina*

La insuficiencia de gonadotropina en mujeres premenopáusicas se manifiesta con irregularidades menstruales, amenorrea o dificultades para la concepción. La llave diagnóstica es la concentración de estradiol baja con hormona luteinizante y FSH también bajas, pero se debe interpretar en el contexto de la fase del ciclo menstrual.

En los hombres, el hipogonadismo hipogonadotrópico se puede manifestar con deficiencia de testosterona o esterilidad o ambas. Para el diagnóstico es necesaria la baja concentración de testosterona total matinal en sangre (<10,4 nmol/l) sin aumento de la gonadotropina en dos ocasiones.⁵¹ Si los resultados son limítrofes se debe considerar la medición de la testosterona libre o biodisponible.⁵¹ En adolescentes, el síntoma inicial es la falta de desarrollo en la pubertad.

◆ *Insuficiencia de ACTH*

La insuficiencia crónica de ACTH causa letargo, cansancio y adelgazamiento. Puede ser asintomática si la insuficiencia es sólo parcial, como cuando hay suficiente ACTH para mantener las concentraciones del mismo para las actividades cotidianas, pero no en momentos de estrés intermitente o de enfermedades. Se diagnostica insuficiencia total de ACTH en los pacientes con baja concentración de cortisol (<80 nmol/l) a las 9 hs.

Es necesaria una prueba de estimulación para evaluar la reserva de cortisol en aquellos con resultados intermedios (>80 y <400 nmol/l) a las 9 hs.⁵⁹ La prueba de referencia para la insuficiencia hipofisaria de ACTH es la prueba de tolerancia a la insulina, donde el cortisol < 500 nmol/l sugiere incapacidad de responder adecuadamente al estrés y se debe

considerar el reemplazo. Las pruebas de tolerancia a la insulina están contraindicadas en pacientes con cardiopatía isquémica o con epilepsia.^{60,61}

Una corta prueba Synacthen (250 µg ACTH[1–24]) es menos laboriosa que la prueba de tolerancia a la insulina, pero puede ser menos sensible en algunas situaciones y dar un resultado falso negativo, por ejemplo cuando el daño hipofisario se produjo menos de 6 semanas antes de este estudio. Se debe ser prudente cuando se emplea esta prueba en pacientes con antecedentes de asma y anafilaxia.⁶² Otras pruebas para detectar el estado del ACTH son la prueba de estimulación del glucagón, la medición de la estimulación de metirapone durante la noche y la prueba de la hormona liberadora de corticotropina.⁶³

◆ *Insuficiencia de TSH*

La insuficiencia de TSH produce hipotiroidismo central, con síntomas similares a los del hipotiroidismo primario, salvo que sin bocio y con sintomatología menos intensa. El hipotiroidismo central casi siempre se manifiesta junto con deficiencias de otras hormonas hipofisarias.⁶⁴

Para el diagnóstico se deben medir las concentraciones sanguíneas de TSH y tiroxina libre. La tiroxina baja y la TSH baja o normal confirman el diagnóstico en ausencia de enfermedad no tiroidea.⁶⁴

◆ *Insuficiencia de prolactina*

La hipoprolactinemia impide la lactancia adecuada en las mujeres. La hipoprolactinemia (prolactina en sangre <100 pmol/l) es rara, pero se sugirió que puede ser un marcador confiable de insuficiencia hipofisaria grave,⁶⁸ asociada independientemente con baja IGF-1,⁶⁹

◆ *Insuficiencia de ADH*

La presentación clásica de diabetes insípida central debida a insuficiencia de ADH es la poliuria (>3 l por día), con la polidipsia concomitante.

Es necesario hallar poliuria hipotónica para el diagnóstico. No hay una prueba diagnóstica de referencia.⁷¹ En primer lugar se debe efectuar una prueba de privación de agua, aunque con esta prueba aislada sólo el 70% de los pacientes se clasificaron correctamente.⁷² La osmolalidad urinaria >800 mOsm/kg tras la privación de líquidos excluye la diabetes insípida. La osmolalidad urinaria < 300 mOsm/kg en presencia de privación de líquidos y la subsiguiente respuesta a la arginina vasopresina (AVP) sugieren diabetes insípida central.

La copeptina, el fragmento C-terminal de la AVP, es un marcador estable de las concentraciones de AVP y la combinación de una prueba de privación de líquidos con un desafío con solución salina hipertónica empleando mediciones de la copeptina proporcionó recientemente un diagnóstico exacto en el 96% de los pacientes que consultaron con poliuria y polidipsia.⁷⁵ En los estudios por imágenes, la señal normal de alta intensidad de la hipófisis posterior podría estar ausente en la resonancia magnética del paciente con diabetes insípida.

En pacientes sintomáticos con una causa clara de base para la diabetes insípida, se justifica una prueba terapéutica con desmopresina en lugar del diagnóstico inequívoco.

La diabetes insípida en pacientes con alteración de la percepción de la sed es más difícil de diagnosticar y tratar. La diabetes insípida adípica es rara, pero tiene considerable morbimortalidad en relación con la diabetes insípida con percepción de la sed intacta. La percepción de la sed se debe evaluar en todos los pacientes que consultan con signos/sintomatología de diabetes insípida central.^{77,78}

► **Tratamiento**

El tratamiento del paciente con insuficiencia hipofisaria comprende el reemplazo de las deficiencias hormonales, la pesquisa permanente de nuevas deficiencias de hormonas hipofisarias, la vigilancia de la causa subyacente y el control y el tratamiento de otras consecuencias de la insuficiencia hipofisaria, como los factores de riesgo cardiometabólico, la salud ósea y el bienestar del paciente.

► **Insuficiencia de ACTH**

La mayoría de los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria sufren otras deficiencias hormonales.^{6,79} El tratamiento de reemplazo de la insuficiencia de cortisol debe sostener las necesidades diarias de mantenimiento e incluir tratamiento de rescate durante el estrés físico y mental de los pacientes a fin de prevenir una crisis suprarrenal. Se emplea hidrocortisona o acetato de cortisona.⁸⁰ La dosis media recomendada debe ser menos de 30 mg/día.⁸¹

En pacientes con insuficiencia parcial de cortisol se debe emplear el criterio clínico para decidir si comenzar con dosis

menores que las habituales para el reemplazo (5–10 mg/día) o emplear sólo tratamiento de reemplazo según necesidad.

En general las dosis de hidrocortisona son de 10 mg por la mañana en ayunas, 5 mg al mediodía, a menudo con otros 5 mg por la tarde (antes de las 18 hs). Esta pauta intenta simular la exposición fisiológica normal al cortisol, mayor por la mañana y menor por la tarde y la noche. Existen nuevos productos para tratar la insuficiencia suprarrenal que brindan un perfil más fisiológico del cortisol ^{87–89}

La crisis suprarrenal se produce cuando la disponibilidad de cortisol disminuye en momentos de aumento de la necesidad del mismo, como durante una infección grave. Durante la crisis suprarrenal, los pacientes sufren fiebre, dolor abdominal, náuseas y vómitos, diarrea, hipotensión y a la larga insuficiencia circulatoria, con riesgo de muerte si no se la trata adecuadamente con cortisol y solución salina. Las crisis son precipitadas por gastroenteritis, otras infecciones o el estrés mental.⁹⁰

Para prevenirlas se instruye a los pacientes para que dupliquen o tripliquen inmediatamente su dosis diaria de hidrocortisona durante una enfermedad, mientras que el ajuste de la dosis durante el estrés no relacionado con enfermedad, como el estrés mental y el ejercicio físico, es menor y necesita ser adaptado a cada paciente para prevenir dosis excesivas. Todos los pacientes con insuficiencia hipofisaria e insuficiencia de cortisol deben llevar una tarjeta que informe al paciente sobre la pauta terapéutica durante una enfermedad intercurrente e informe al personal sanitario sobre cómo tratar la crisis suprarrenal. Los pacientes también deben tener un botiquín de urgencia para la autoadministración de hidrocortisona parenteral en caso de una enfermedad grave repentina, como gastroenteritis, cuando es probable que las dosis orales extra no sean eficaces.

Los pacientes con insuficiencia hipofisaria que sufren GHD grave no tratada tienen aumento de la actividad de la 11β-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 en los tejidos adiposos, que produce aumento de la exposición local al cortisol.^{91,92} Cuando se inicia el reemplazo con hormona de crecimiento, la exposición tisular al cortisol disminuye y algunos pacientes con insuficiencia parcial de cortisol pueden sufrir insuficiencia manifiesta.⁹³ Para evitar este problema podría ser necesario aumentar la dosis de hidrocortisona al inicio del tratamiento de reemplazo con hormona de crecimiento en aquellos que reciben dosis bajas,

La insuficiencia de ACTH también produce insuficiencia de andrógenos, entre ellos de dehidroepiandrosterona (DHEA).⁹⁴ Estudios con reemplazo de DHEA se efectuaron en mujeres con insuficiencia suprarrenal secundaria y algunas tuvieron efectos favorables sobre el bienestar y la sexualidad.^{95,96} El reemplazo de DHEA también podría ser de cierto beneficio en hombres.⁹⁷ Los posibles efectos secundarios son aumento de la sudoración, acné y crecimiento de vello.

► Insuficiencia de TSH

En pacientes con hipotiroidismo central, el grado de insuficiencia no se puede definir tan claramente como en pacientes con hipotiroidismo primario, en quienes la magnitud del aumento de la TSH se asocia con la gravedad de la insuficiencia. Por eso la dosis inicial y el ajuste de la dosis deben ser muy cuidadosos en los pacientes ancianos y en los que sufren cardiopatía isquémica.

En los pacientes con insuficiencia hipofisaria con hipotiroidismo central, siempre se debe evaluar el estado del eje hipotálamo–hipofisario–suprarrenal y corregir la insuficiencia de cortisol antes de iniciar el tratamiento con levotiroxina. De lo contrario se podría producir insuficiencia manifiesta de cortisol o incluso una crisis suprarrenal debido a la metabolización acelerada del cortisol por el aumento del metabolismo basal tras el reemplazo de la tiroxina.

El reemplazo de la hormona de crecimiento aumenta la conversión de la tiroxina a triiodotironina.⁹⁹ Es obligatorio, por lo tanto, el control cuidadoso de la función tiroidea durante el tratamiento con hormona de crecimiento porque podría revelar hipotiroidismo central o sugerir la necesidad de cambios en la dosis de levotiroxina.

La dosis apropiada para el reemplazo de la levotiroxina en el hipotiroidismo central se basa sobre la medición de la tiroxina libre. La concentración de tiroxina libre debe estar en el límite superior de la normalidad.^{100–103} Esta sugerencia es avalada por datos de dos grandes estudios ^{104,105} de adultos con insuficiencia hipofisaria que mostraron mayor prevalencia de factores de riesgo cardiometabólicos entre pacientes con tiroxina libre en el límite inferior de la normalidad y mejoría del IMC, el colesterol total y el LDL con el aumento de la dosis de levotiroxina. Datos de otros estudios prospectivos de ajuste de las dosis sugirieron que la dosis de reemplazo de levotiroxina en adultos debe ser 1,6 µg/kg por día,^{101,102,105} 1,1–1,4 µg/kg por día en pacientes mayores de 60 años y 1,4–1,7 µg/kg por día en los menores de 60 años.¹⁰⁶

► Insuficiencia de gonadotropina

El tratamiento de reemplazo más frecuente en mujeres con insuficiencia hipofisaria es el estrógeno oral con agregado cíclico de progestágeno para imitar el ciclo menstrual normal, con dosis más altas para las mujeres más jóvenes.

Después de los 50 años el tratamiento habitualmente se suspende.

El tratamiento oral con estrógeno tiene efectos sobre el metabolismo lipídico, los factores de coagulación, la inflamación sistémica y diversas globulinas fijadoras importantes para el transporte hormonal.¹⁰⁷ El estrógeno oral durante su primer pasaje por el hígado suprime la respuesta de la IGF-1 hepática a la hormona de crecimiento y podría también atenuar otras respuestas metabólicas a la hormona de crecimiento.¹⁰⁷

Se puede lograr la ovulación y la fecundidad en mujeres con insuficiencia hipofisaria mediante el tratamiento con gonadotropina.^{108,109}

Para los hombres con insuficiencia hipofisaria, la testosterona se puede reemplazar con inyecciones intramusculares de liberación prolongada. Los preparados orales suelen ser menos eficaces y pueden inducir efectos tóxicos hepáticos. Antes de iniciar el tratamiento con testosterona y regularmente durante el mismo, es necesaria la pesquisa para cáncer de próstata, policitemia y apnea del sueño.

Se puede inducir la espermatogénesis en hombres con insuficiencia hipofisaria mediante la gonadotropina coriónica humana o la FSH recombinante o ambas,¹¹⁰ pero esto lleva meses y en algunos casos 2–3 años.

► Insuficiencia de hormona de crecimiento

En adultos, el objetivo del reemplazo de hormona de crecimiento es mejorar el bienestar, disminuir el riesgo cardiovascular, aumentar la densidad ósea y normalizar la composición corporal.¹¹² Los efectos bien comprobados del reemplazo de hormona de crecimiento en adultos son, entre otros, la disminución del colesterol total y el LDL y de la presión diastólica,¹¹³ y el aumento de la masa magra y la reducción de la masa grasa, especialmente de la grasa abdominal.^{113,114}

Se emplea la hormona de crecimiento humana recombinante en inyecciones subcutáneas diarias. La dosis debe ser baja al inicio y después se la debe ajustar gradualmente según la concentración de la IGF-1 en sangre y la respuesta clínica cada 2–4 semanas.^{118,119} Los efectos sobre el bienestar, con aumento de la energía, se registran en general después de 3–12 meses de tratamiento y se sostienen con el tratamiento continuado.¹²⁰

Emplear una dosis inicial alta de hormona de crecimiento y efectuar el ajuste de la dosis demasiado rápido pone a los pacientes en riesgo de efectos colaterales relacionados con la retención de líquidos, como rigidez y dolor muscular y articular, edema periférico y síndrome del túnel carpiano.¹⁰

Se debe ajustar la dosis en las mujeres que cambian su tratamiento de reemplazo de estrógeno. Puesto que el reemplazo de estrógenos por vía oral atenúa la respuesta de IGF-1 a la hormona de crecimiento, es necesario reducir la dosis cuando se suspende este tratamiento o se pasa a la vía transdérmica. La función tiroidea y suprarrenal se deben controlar antes y después del inicio del reemplazo con hormona de crecimiento, ya que este tratamiento puede enmascarar el hipotiroidismo central y la insuficiencia suprarrenal secundaria, en cuyo caso serían necesarios ajustes de la dosis en aquellos que reciben tratamiento de reemplazo con levotiroxina y glucocorticoides.^{93,99}

Los adultos con insuficiencia hipofisaria y GHD no tratada son resistentes a la insulina.^{121,122} La hormona de crecimiento reduce la sensibilidad a la insulina y por eso preocupa la posibilidad de que el reemplazo de esta hormona induzca diabetes mellitus en adultos con insuficiencia hipofisaria. Datos de dos grandes estudios prospectivos de vigilancia no mostraron cambios¹²³ o señalaron el aumento¹²⁴ de la incidencia y prevalencia de diabetes mellitus en adultos que recibieron reemplazo con hormona de crecimiento.

► Diabetes insípida

La desmopresina es una forma modificada de la hormona humana normal AVP. Para mantenimiento se emplean comprimidos de desmopresina divididos en dos o tres dosis diarias o preparados nasales administrados una o dos veces al día. La forma parenteral es para urgencias o cuando la administración oral o nasal no es posible. Los pacientes con diabetes insípida central que están conscientes pueden compensar la pérdida de agua libre del riñón bebiendo más líquidos. En los pacientes descompensados con aumento de las concentraciones de sodio, se debe corregir lentamente la natriemia para evitar el edema cerebral. En los pacientes inconscientes, el tratamiento de la diabetes insípida se debe controlar con cuidado, evaluando el equilibrio líquido, las concentraciones sanguíneas de sodio y el reemplazo apropiado de la AVP.

El objetivo del tratamiento de reemplazo en la diabetes insípida es reducir la producción urinaria diaria de agua libre a fin de prevenir la sed excesiva, la poliuria persistente y la nicturia. Idealmente, el tratamiento con desmopresina se debe comenzar con una dosis al acostarse para prevenir la nicturia. A partir de allí se agregará la dosis más apropiada a la mañana y, a veces, al mediodía. La duración de la antiuresis tras la administración nasal varía de 6 a 12 hs, mientras que es más breve con la dosis oral. Los pacientes deben aprender a distinguir los signos y síntomas de disminución de la eficacia, como el aumento de la sed y de la diuresis y también los signos que sugieren sobredosis, como cefalea,

cansancio (causado por la hiponatremia) y diuresis escasa.

Los pacientes con diabetes insípida y lesiones hipotalámicas que causaron pérdida de la sensación de sed están en riesgo de sufrir hipernatremia hipertónica grave. Se pueden tratar con administración constante de desmopresina diariamente y cálculos del consumo diario de líquidos para equilibrar las pérdidas renales e insensibles. El control diario del peso y el control frecuente de la natremia y la uremia son necesarios en estos pacientes, en especial en las primeras etapas del tratamiento.

► Embarazo

Antes de la concepción, el tratamiento de reemplazo endocrino en mujeres con insuficiencia hipofisaria se debe optimizar, incluyendo, entre otros, el reemplazo de la hormona de crecimiento y el ajuste de la dosis de levotiroxina para obtener concentraciones de tiroxina libre en el límite superior de lo normal. El eje hipotálamo–hipofisario – suprarrenal se debe evaluar cuidadosamente antes del embarazo, porque es difícil hacerlo durante el mismo debido al gran aumento de la globulina fijadora de cortisol.

La dosis de levotiroxina se debe aumentar en el primer trimestre del embarazo y es necesario evaluar permanentemente el estado de los glucocorticoides porque el aumento de la dosis podría ser necesario en algunas mujeres durante el último trimestre. En muchas pacientes, el tratamiento con hormona de crecimiento se suspende cuando se confirma el embarazo, mientras que en otras se continúa hasta que la producción placentaria de hormona de crecimiento sea clínicamente evidente (alrededor de la semana 12 de gestación). A partir de allí la dosis de hormona de crecimiento se reduce gradualmente y se suspende alrededor de la semana 20 de gestación.¹⁰⁸

Los datos sobre los resultados del embarazo en mujeres con insuficiencia hipofisaria son limitados;^{108,109,128} pero no hay evidencia que sugiera que la insuficiencia hipofisaria se asocie con problemas.

► Controversias, dudas y necesidades a futuro

► Patología

La distinta sensibilidad de las diferentes hormonas de la hipófisis anterior a las lesiones patológicas aún sigue sin explicar. No se sabe el motivo por el que la secreción de hormona de crecimiento se afecta tempranamente y la de TSH más tarde, tras cambios patológicos como la radiación o el aumento de presión selar. También se ignora porqué el daño inducido por la radiación, principalmente hipotalámico, no causa diabetes insípida. Asimismo, es inexplicable la vulnerabilidad específica de la secreción de gonadotropina al depósito de hierro en la hipófisis y de la secreción de ACTH a la hipofisitis linfocitaria. Sin explicación para estos datos no se pueden crear nuevas estrategias para evitar el daño hipofisario.

► Tratamiento

Existen diferentes estrategias para el reemplazo hormonal en adultos. En el Reino Unido, se ofrece tratamiento con hormona de crecimiento en adultos con GHD grave sobre la base de un único parámetro: disminución de la calidad de vida. En el resto del mundo el reemplazo de la hormona de crecimiento se ofrece porque mejora los marcadores de riesgo vascular, disminuye el riesgo de fracturas, ofrece beneficios metabólicos y mejora la calidad de vida.¹²⁹

En general, el entusiasmo de los endocrinólogos para iniciar el reemplazo de tiroxina e hidrocortisona disminuye cuando la insuficiencia no es grave, mientras que la GHD parcial no justifica el reemplazo con hormona de crecimiento en adultos.¹²⁷

En el futuro, nuevas formas de hormona de crecimiento de liberación prolongada administradas una vez por semana podrían reemplazar a los preparados de administración diaria. Asimismo, en determinados pacientes, formas de liberación sostenida de hidrocortisona podrían reemplazar a la administración habitual tres veces al día a fin de mejorar la calidad de vida.

► Continuación del tratamiento

El tratamiento de los pacientes con insuficiencia hipofisaria desde la infancia, varía considerablemente una vez finalizado el crecimiento. Los intentos de ofrecer tratamiento de transición compartido entre endocrinólogos pediátricos y de adultos no siempre fueron exitosos, dependiendo del sistema de salud de cada país. Aunque las recomendaciones terapéuticas en esta etapa de la vida son claras,¹³¹ el éxito de la integración de los médicos de adultos y los de niños a menudo depende de las creencias y las personalidades de los endocrinólogos de adultos y pediátricos en cada lugar.

Por último, también es necesario pensar la estrategia para la evaluación continuada durante el largo plazo en pacientes con insuficiencia hipofisaria de desarrollo lento, en lo referente a quién se debe pesquisar y con qué frecuencia y cuáles son los mejores instrumentos de pesquisa en cuanto a trabajo, costos y rendimiento. Mientras tanto, muchos pacientes indudablemente padecen insuficiencia hipofisaria no tratada y sufren debido a la falta de un proceso de seguimiento.¹³²

Página 2

Referencias bibliográficas:

- 1 Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; **55**: 735–40.
- 2 Nilsson B, Gustavasson-Kadaka E, Bengtsson BA, Jonsson B. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1420–25.
- 3 Olsson DS, Nilsson AG, Bryngelsson I-L, Trimpou P, Johannsson G, Andersson E. Excess mortality in women and young adults with nonfunctioning pituitary adenoma: a Swedish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 2651–58.
- 4 Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 4268–75.
- 5 Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001; **357**: 425–31.
- 6 Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev* 2010; **31**: 301–42.
- 7 Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad A-C, et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. *Eur J Endocrinol* 2012; **166**: 1069–77.
- 8 Van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, Anwert LI, et al. Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the Dutch National Registry of Growth Hormone Treatment in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 3151–59.
- 9 Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 1466–75.
- 10 Hartman ML, Xu R, Crowe BJ, et al. Prospective safety surveillance of GH-deficient adults: comparison of GH-treated vs untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 980–88.
- 11 Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapci N, et al. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from Pituitary Study Group database. *Endocrine* 2014; **47**: 198–205.
- 12 Nomikos P, Ladar C, Fahlbusch R, Buchfelder M. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas—a study on 721 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2004; **146**: 27–35.
- 13 Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; **62**: 1173–79.
- 14 Arafah BM, Prunty D, Ybarra J, Hlavin ML, Selman WR. The dominant role of increased intrasellar pressure in the pathogenesis of hypopituitarism, hyperprolactinemia, and headaches in patients with pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1789–93.
- 15 Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson I-L, Nilsson AG, Johannsson G. Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset: a population-based study in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 467–74.
- 16 Swearingen B. Update on pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 1073–81.
- 17 Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88**: 4709–19.
- 18 Arafah BM, Kailani SH, Nekl KE, Gold RS, Selman WR. Immediate recovery of pituitary function after transsphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79**: 348–54.
- 19 Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following radiotherapy revisited. *Endocr Dev* 2009; **15**: 1–24.
- 20 Marek J, Jezkova J, Hana V, et al. Is it possible to avoid hypopituitarism after irradiation of pituitary adenomas by the Leksell gamma knife? *Eur J Endocrinol* 2011; **164**: 169–78.
- 21 Roug S, Rasmussen AK, Juhler M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with acromegaly: an interim single-centre audit. *Eur J Endocrinol* 2010; **162**: 685–94.
- 22 Schalin-Jantti C, Valanne L, Tenhunen M, et al. Outcome of fractionated stereotactic radiotherapy in patients with pituitary adenomas resistant to conventional treatments: a 5.25-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; **73**: 72–77.
- 23 Xu Z, Lee Vance M, Schlesinger D, Sheehan JP. Hypopituitarism after stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 2013; **72**: 630–37.
- 24 Cohen-Inbar O, Ramesh A, Xu Z, Vance ML, Schlesinger D, Sheehan JP. Gamma knife radiosurgery in patients with persistent acromegaly or Cushing's disease: long-term risk of hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; **84**: 524–31.

- 25 Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, Masel BE, Casanueva FF, Kelestimir F. Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach. *Endocr Rev* 2015;**36**: 305–42.
- 26 Fernandez-Rodriguez E, Bernabeu I, Castro AI, Kelestimir F, Casanueva FF. Hypopituitarism following traumatic brain injury: determining factors for diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011; **2**: 25.
- 27 Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla G-K, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet* 2007; **369**: 1461–70.
- 28 Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JAH. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *Eur J Endocrinol* 2015;**172**: R179–90.
- 29 Briet C, Salenave S, Chanson P. Pituitary apoplexy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; **44**: 199–209.
- 30 Diri H, Tanriverdi F, Karaca Z, et al. Extensive investigation of 114 patients with Sheehan's syndrome: a continuing disorder. *Eur J Endocrinol* 2014; **171**: 311–18.
- 31 Ramiandrasoa C, Castinetti F, Raingeard I, et al. Delayed diagnosis of Sheehan's syndrome in a developed country: a retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol* 2013; **169**: 431–38.
- 32 Khajeh L, Blijdorp K, Neggers SJ, Ribbers GM, Dippel DW, van Kooten F. Hypopituitarism after subarachnoid haemorrhage, do we know enough? *BMC Neurol* 2014; **14**: 205.
- 33 Kronvall E, Valdemarsson S, Saveland H, Nilsson OG. High prevalence of pituitary dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a long-term prospective study using dynamic endocrine testing. *World Neurosurg* 2015; **83**: 574–82.
- 34 Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, et al. Chronic hypopituitarism is uncommon in survivors of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; **82**: 115–21.
- 35 Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1370–76.
- 36 Wilson V, Mallipedhi A, Stephens JW, Redfern RM, Price DE. The causes of hypopituitarism in the absence of abnormal pituitary imaging. *QJM* 2014; **107**: 21–24.
- 37 Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimir F. Pregnancy and pituitary disorders. *Eur J Endocrinol* 2010; **162**: 453–75.
- 38 Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;**99**: 4078–85.
- 39 Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol* 2015;**172**: 195–204.
- 40 McCabe MJ, Dattani MT. Genetic aspects of hypothalamic and pituitary gland development. *Handb Clin Neurol* 2014; **124**: 3–15.
- 41 Alatzoglou KS, Webb EA, Le Tissier P, Dattani MT. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances. *Endocr Rev* 2014; **35**: 376–432.
- 42 Bancalari RE, Gregory LC, McCabe MJ, Dattani MT. Pituitary gland development: an update. *Endocr Dev* 2012; **23**: 1–15.
- 43 Kalra S, Dhanwal D, Khadiolkar V. Hypopituitarism in the tropics. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; **15** (suppl 3): S151–53.
- 44 Golay V, Roychowdhary A, Dasgupta S, Pandey R. Hypopituitarism in patients with vasculotoxic snake bite envenomation related acute kidney injury: a prospective study on the prevalence and outcomes of this complication. *Pituitary* 2014; **17**: 125–31.
- 45 Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; **74**: 9–20.
- 46 Capatina C, Inder W, Karavitaki N, Wass JA. Management of endocrine disease: pituitary tumour apoplexy. *Eur J Endocrinol* 2015;**172**: R179–90.
- 47 Wieringa GE, Sturgeon CM, Trainer PJ. The harmonisation of growth hormone measurements: taking the next steps. *Clin Chim Acta* 2014; **432**: 68–71.
- 48 Monaghan PJ, Keevil BG, Stewart PM, Trainer PJ. Case for the wider adoption of mass spectrometry-based adrenal steroid testing, and beyond. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 4434–37.
- 49 Handelsman DJ, Wartofsky L. Requirement for mass spectrometry sex steroid assays in the *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 3971–73.
- 50 Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (IGF-I) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;**99**: 1712–21.
- 51 Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;**95**: 2536–59.
- 52 Kommehospital A. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 3990–93.

- 53 Ho KKY. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007; **157**: 695–700.
- 54 Hartman ML, Crowe BJ, Biller BMK, Ho KKY, Clemmons DR, Chipman JJ. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 477–85.
- 55 Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 1587–609.
- 56 Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, et al. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;**83**: 1615–18.
- 57 Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E, Shalet SM. The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**: 95–102.
- 58 Dichtel LE, Yuen KCJ, Bredella MA, et al. Overweight/obese adults with pituitary disorders require lower peak growth hormone cutoff values on glucagon stimulation testing to avoid overdiagnosis of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;**99**: 4712–19.
- 59 Nieman LK. Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. *J Endocrinol Invest* 2003; **26** (suppl 7): 74–82.
- 60 Maghnie M, Uga E, Temporini F, et al. Evaluation of adrenal function in patients with growth hormone deficiency and hypothalamic–pituitary disorders: comparison between insulin induced hypoglycemia, low-dose ACTH, standard ACTH and CRH stimulation tests. *Eur J Endocrinol* 2005; **152**: 735–41.
- 61 Chitale A, Musonda P, McGregor AM, Dhatariya KK. Determining the utility of the 60 min cortisol measurement in the short synacthen test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; **79**: 14–19.
- 62 Society for Endocrinology. Position statement on the use of synthetic ACTH (Synacthen) in patients with a history of asthma. http://www.endocrinology.org/policy/docs/11-09_syntheticACTH_in_patients_with_asthma.pdf (accessed March 12, 2016).
- 63 Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM. Central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 4027–36.
- 64 Persani L. Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 3068–78.
- 65 Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 1068–72.
- 66 Goede SL, Leow MK-S. General error analysis in the relationship between free thyroxine and thyrotropin and its clinical relevance. *Comput Math Methods Med* 2013; **2013**: 831275.
- 67 Jostel A, Ryder WDJ, Shalet SM. The use of thyroid function tests in the diagnosis of hypopituitarism: definition and evaluation of the TSH Index. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; **71**: 529–34.
- 68 Mukherjee A, Murray RD, Columb B, Gleeson HK, Shalet SM. Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic–pituitary axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; **59**: 743–48.
- 69 Mukherjee A, Ryder WDJ, Jostel A, Shalet SM. Prolactin deficiency is independently associated with reduced insulin-like growth factor I status in severely growth hormone-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 2520–25.
- 70 Mukherjee A, Helbert M, Davis J, Shalet S. Immune function in hypopituitarism: time to reconsider? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;**73**: 425–31.
- 71 Fenske W, Allolio B. Current state and future perspectives in the diagnosis of diabetes insipidus: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 3426–37.
- 72 Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome—revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;**96**: 1506–15.
- 73 Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006; **52**: 112–19.
- 74 Robertson GL, Mahr EA, Athar S, Sinha T. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest* 1973; **52**: 2340–52.
- 75 Timper K, Fenske W, Kuhn F, et al. Diagnostic accuracy of copeptin in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;**100**: 2268–74.
- 76 Bladowska J, Sąsiadek M. Diagnostic imaging of the pituitary and parasellar region. In: Rahimi-Movaghar V, ed. Pituitary adenomas. Rijeka: InTech, 2012: 13–32.
- 77 Cuesta M, Gupta S, Salehmohamed R, et al. Heterogenous patterns of recovery of thirst in adult patients with adipsic diabetes insipidus. *QJM* 2015; published online Sept 25. DOI: 10.1093/qjmed/hcv175.
- 78 Eisenberg Y, Frohman LA. Adipsic diabetes insipidus: a review. *Endocr Pract* 2016; **22**: 76–83.

- 79 Clayton PE, Shalet SM. Dose dependency of time of onset of radiation induced growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991; **118**: 226–28.
- 80 Forss M, Batcheller G, Skrtic S, Johannsson G. Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency—a worldwide patient survey. *BMC Endocr Disord* 2012; **12**: 8.
- 81 Besser GM, Jeffcoate WJ. Endocrine and metabolic diseases. Adrenal diseases. *Br Med J* 1976; **1**: 448–51.
- 82 Kraan GP, Dullaart RP, Pratt JJ, Wolthers BG, Drayer NM, De Bruin R. The daily cortisol production reinvestigated in healthy men. The serum and urinary cortisol production rates are not significantly different. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 1247–52.
- 83 Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, Mattsson A, Johannsson G. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 3954–61.
- 84 Agha A, Liew A, Finucane F, et al. Conventional glucocorticoid replacement overtreats adult hypopituitary patients with partial ACTH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; **60**: 688–93.
- 85 Lamia KA, Papp SJ, Yu RT, et al. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor. *Nature* 2011; **480**: 552–56.
- 86 Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 3082–92.
- 87 Whitaker MJ, Debono M, Huatan H, Merke DP, Arlt W, Ross RJ. An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. *Clin Endocrinol* 2014; **80**: 554–61.
- 88 Oksnes M, Bjornsdottir S, Isaksson M, et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of Addison's disease: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**: 1665–74.
- 89 Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure–time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 473–81.
- 90 Hahner S, Spinner C, Fassnacht M, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 407–16.
- 91 Swords FM, Carroll PV, Kosalu J, Wood PJ, Taylor NF, Monson JP. The effects of growth hormone deficiency and replacement on glucocorticoid exposure in hypopituitary patients on cortisone acetate and hydrocortisone replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; **59**: 613–20.
- 92 Weaver JU, Thaventhiran L, Noonan K, et al. The effect of growth hormone replacement on cortisol metabolism and glucocorticoid sensitivity in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; **41**: 639–48.
- 93 Giavoli C, Libe R, Corbetta S, et al. Effect of recombinant human growth hormone (GH) replacement on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in adult GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 5397–401.
- 94 Miller KK, Sesmilo G, Schiller A, Schoenfeld D, Burton S, Klibanski A. Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 561–67.
- 95 Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1013–20.
- 96 Johannsson G, Sverrisdottir YB, Ellegard L, Lundberg PA, Herlitz H. GH increases extracellular volume by stimulating sodium reabsorption in the distal nephron and preventing pressure natriuresis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 1743–49.
- 97 Brooke AM, Kalingag LA, Miraki-Moud F, et al. Dehydroepiandrosterone improves psychological well-being in male and female hypopituitary patients on maintenance growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 3773–79.
- 98 Brooke AM, Kalingag LA, Miraki-Moud F, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement reduces growth hormone (GH) dose requirement in female hypopituitary patients on GH replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; **65**: 673–80.
- 99 Jorgensen JOL, Pedersen SA, Laurberg P, Weeke J, Sakkebak NE, Christiansen JS. Effects of growth hormone therapy on thyroid function of growth hormone-deficient adults with and without concomitant thyroxine-substituted central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; **69**: 1127–32.
- 100 Carrozza V, Csako G, Yanovski JA, et al. Levothyroxine replacement therapy in central hypothyroidism: a practice report. *Pharmacotherapy* 1999; **19**: 349–55.
- 101 Slawik M, Klawitter B, Meiser E, et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 4115–22.
- 102 Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol* 2004; **150**: 1–8.
- 103 Shimon I, Cohen O, Lubetsky A, Olchovsky D. Thyrotropin suppression by thyroid hormone replacement is correlated with thyroxine level normalization in central hypothyroidism. *Thyroid* 2002; **12**: 823–27.
- 104 Filipsson Nystrom H, Feldt-Rasmussen U, Kourides I, et al. The metabolic consequences of thyroxine replacement in adult hypopituitary patients. *Pituitary* 2012; **15**: 495–

- 105 Klose M, Marina D, Hartoft-Nielsen M-L, et al. Central hypothyroidism and its replacement have a significant influence on cardiovascular risk factors in adult hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 3802–10.
- 106 Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 924–29.
- 107 Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev* 2004; **25**: 693–721.
- 108 Wires L, Boguszewski CL, Johannsson G. Growth hormone (GH) replacement therapy in GH-deficient women during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; **57**: 235–39.
- 109 Vila G, Akerblad AC, Mattsson AF, et al. Pregnancy outcomes in women with growth hormone deficiency. *Fertil Steril* 2015; **104**: 1210–17.
- 110 Deebenbusch M, von Eckardstein S, Simoni M, Nieschlag E. Maintenance of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadal men with human chorionic gonadotropin alone. *Eur J Endocrinol* 2002; **147**: 617–24.
- 111 Liu PY, Baker HW, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 801–08.
- 112 Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocr Rev* 2001; **22**: 425–50.
- 113 Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a meta-analysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 2192–99.
- 114 Bengtsson BA, Eden S, Lonn L, et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **76**: 309–17.
- 115 Burman P, Broman JE, Hetta J, et al. Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; **80**: 3585–90.
- 116 Arwert LI, Veltman DJ, Deijen JB, van Dam PS, Drent ML. Effects of growth hormone substitution therapy on cognitive functioning in growth hormone deficient patients: a functional MRI study. *Neuroendocrinology* 2006; **83**: 12–19.
- 117 Baum HB, Katznelson L, Sherman JC, et al. Effects of physiological growth hormone (GH) therapy on cognition and quality of life in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 3184–89.
- 118 Drake WM, Coyte D, Camacho-Hubner C, et al. Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 3913–19.
- 119 Johannsson G, Rosen T, Bengtsson BA. Individualized dose titration of growth hormone (GH) during GH replacement in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; **47**: 571–81.
- 120 Wires L, Bengtsson BA, Johannsson G. Beneficial effects of long-term GH replacement therapy on quality of life in adults with GH deficiency. *Clin Endocrinol* 1998; **48**: 613–20.
- 121 Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Horm IGF Res* 2015; **25**: 149–57.
- 122 Johannsson J-O, Fowelin J, Landin K, Lager I, Bengtsson B-A. Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. *Metabolism* 1995; **44**: 1126–29.
- 123 Attanasio AF, Jung H, Mo D, et al. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in adult patients on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: a surveillance database analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 2255–61.
- 124 Luger A, Mattsson AF, Koltowska-Haggstrom M, et al. Incidence of diabetes mellitus and evolution of glucose parameters in growth hormone-deficient subjects during growth hormone replacement therapy: a long-term observational study. *Diabetes Care* 2012; **35**: 57–62.
- 125 Child CJ, Zimmermann AG, Woodmansee WW, et al. Assessment of primary cancers in GH-treated adult hypopituitary patients: an analysis from the Hypopituitary Control and Complications Study. *Eur J Endocrinol* 2011; **165**: 217–23.
- 126 Olsson DS, Buchfelder M, Schlaifer S, et al. Comparing progression of non-functioning pituitary adenomas in hypopituitarism patients with and without long-term GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2009; **161**: 663–69.
- 127 Olsson DS, Buchfelder M, Wiendieck K, et al. Tumour recurrence and enlargement in patients with craniopharyngioma with and without GH replacement therapy during more than 10 years of follow-up. *Eur J Endocrinol* 2012; **166**: 1061–68.
- 128 Curran AJ, Peacey SR, Shalet SM. Is maternal growth hormone essential for a normal pregnancy? *Eur J Endocrinol* 1998; **139**: 54–58.
- 129 Shalet SM. Extensive expertise in endocrinology: UK stance on adult GH replacement: the economist vs the endocrinologist. *Eur J Endocrinol* 2013; **169**: R81–87.
- 130 Koulouri O, Auldin MA, Agarwal R, et al. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk

of under-replacement with levothyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; **74**: 744–49.

131 Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005; **152**: 165–70.

132 Chemaitilly W, Li Z, Huang S, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 492–500.

