

MONITORITZACIÓ DE L'HIPOPITUÏTARISME

Dra. Anna Aulinas

Unitat Funcional de Patologia Hipofisiària

Servei d'Endocrinologia i Nutrició

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau





Dèficit parcial o complet de les hormones hipofisiàries anteriors i/o posteriors

Prevalença 45 / 10⁵ adults

→ ~3.000 pacients
amb hipopituïtarisme

Incidència anual 4 / 10⁵ adults

→ ~270 casos
nous/any

Incidència anual hipopit congènit
1/4.000-10.000 nascuts vius

→ 5-14 nascuts
vius/any

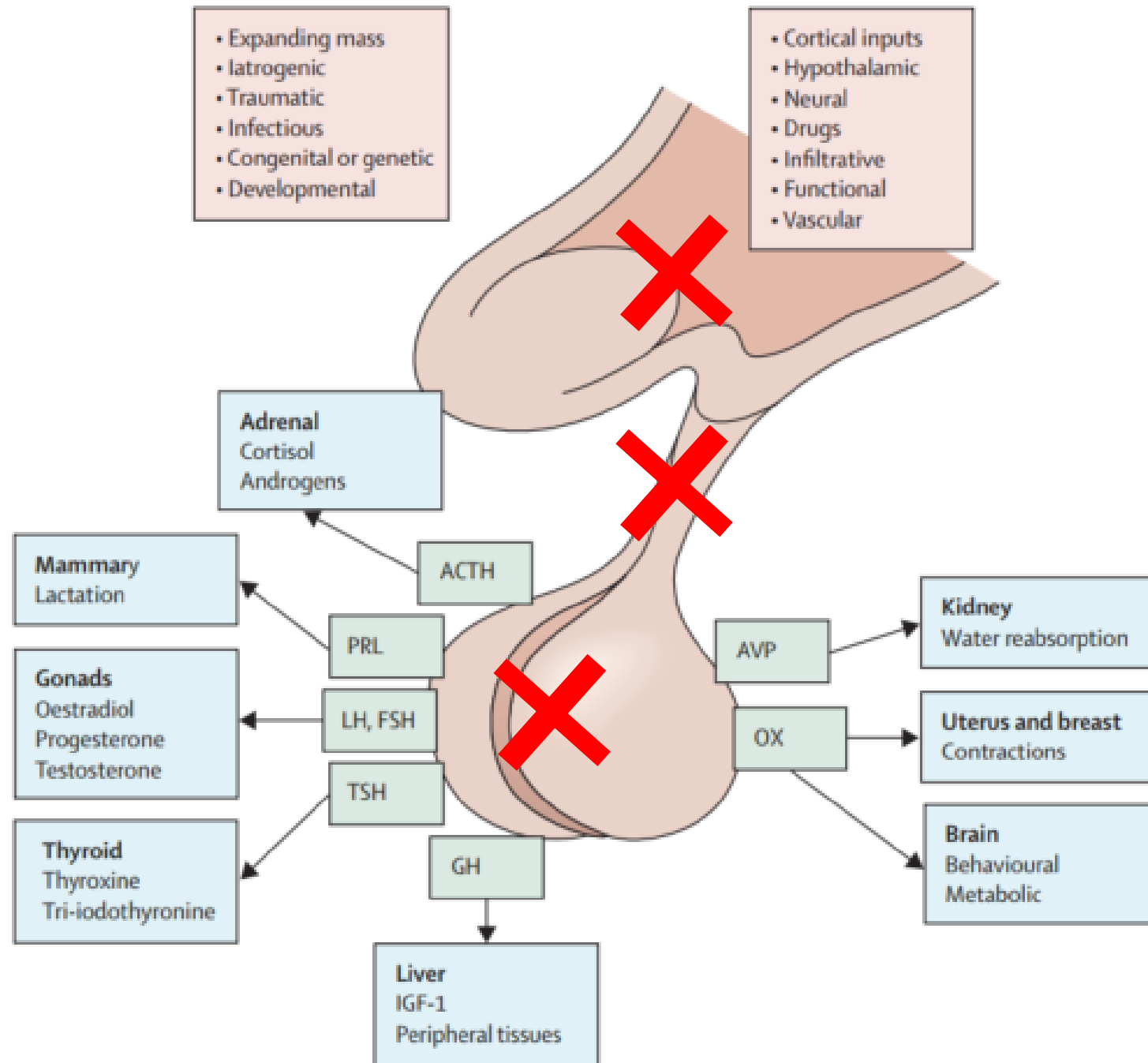
www.idescat.cat (1.2024)
Pob Cat adults: 6.800.000
Naixements 2023: 54.217

Edat de
presentació

Velocitat
d'instauració

Nº d'eixos
afectats

Severitat dels
dèficits





Risc ingrés a UCI → OR 1.5
(95% CI 1.3-1.74)



Risc reingrés → OR 1.3
(95% CI 1.13-1.51)



SMR 1.55
(95% CI 1.14-2.11)



Causes of Increased Mortality in Hypopituitarism

Demographics

Female gender

Younger age at diagnosis

Hormone deficiencies

AVP-deficiency

Hypogonadism

Replacement therapy

Unphysiological replacement therapy (thyroxine or hydrocortisone)

Lack of hormone replacement therapy (GH)

Underlying diagnosis of hypopituitarism

Craniopharyngioma

Therapeutic modalities

Radiation therapy

Transcranial surgery

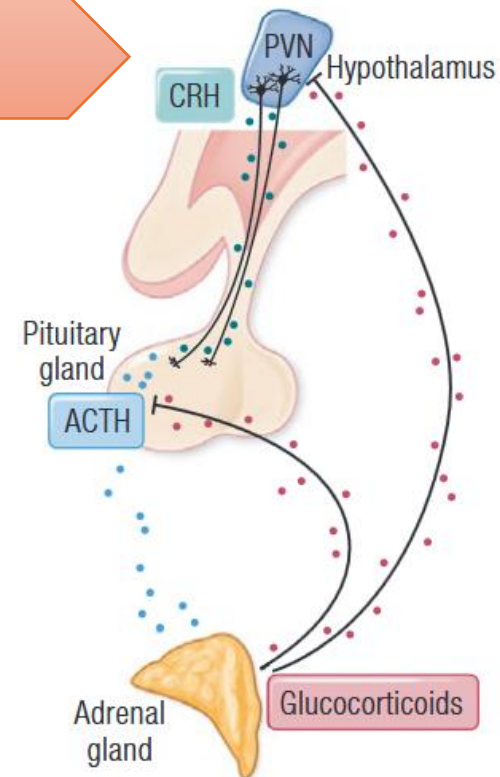
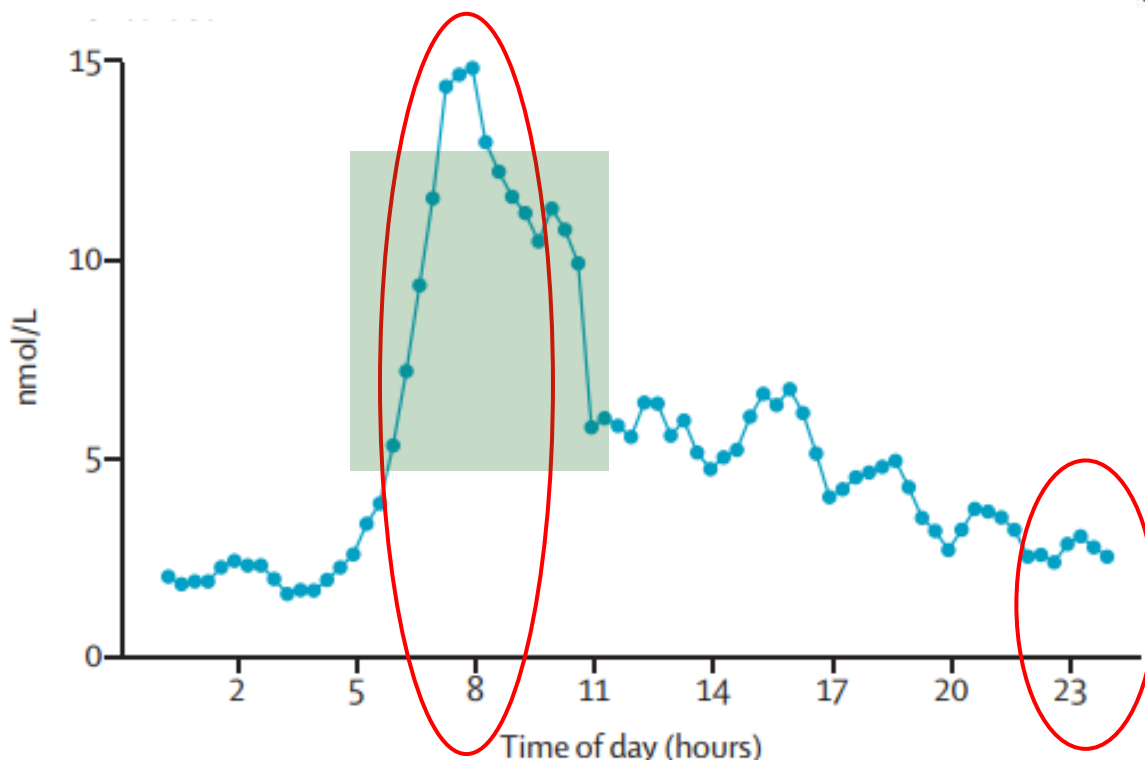
Insuficiència Suprarenal Central (Dèficit ACTH)



Simptomatologia inespecífica:

Cansament, hiporèxia, nàusees, pèrdua de pes, dolor abdominal, hipotensió postural, palidesa

*disminució de la líbido, pèl corporal, ànim deprimit



Solapament dels nivells de cortisol en situació ISR central i eix HPA normal

Insuficiència Suprarenal Central (Dèficit ACTH)



Cribratge:

Cortisol basal (8 a.m.) (*>18 h dp' última dosis HC o >24h PDN i altres*)

<83 nmol/L (5µg/dl) → ISR

>400 nmol/L (15 µg/dl) → No ISR

83-400 (5-15 µg/dl) → test confirmació

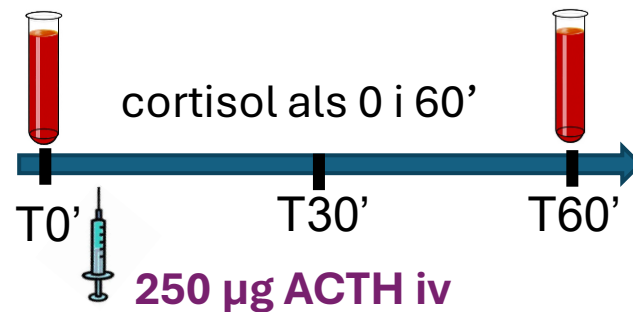
***Estrés, cicle del son, CBG (embaràs, ACOs, inflamació, sepsis, polimorfisme SERPINA6)*

*ACTH (dd ISR 1^a de ISR 2^a)

*SDHEA (indeterminat)

*Test de metopirona nocturna

Test curt d'ACTH



Cortisol 60' **>500 nmol** (18 µg/dL) → No ISR

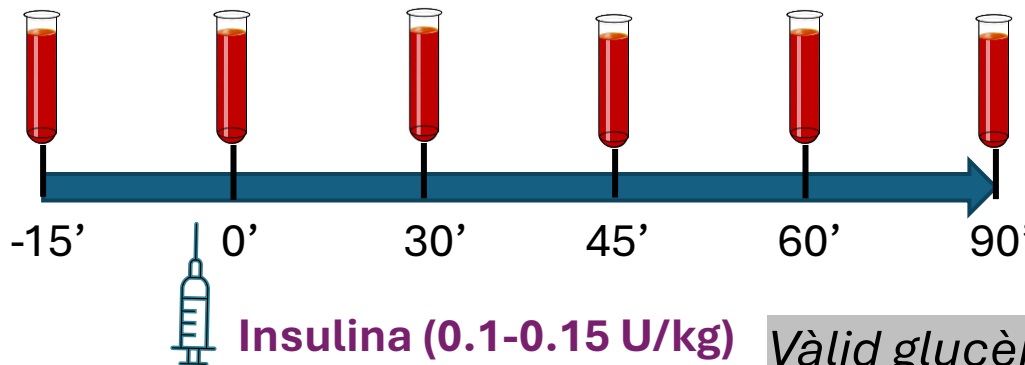
> 4 setmanes post inici dèficit ACTH

*Test ACTH intranasal en desenvolupament (**Nasacthin®**) (Elbert et al. JCEM 2020, STARLIT trial)



*Cortisona salivar al matí ~Test ACTH en identificar ISR (Debono et al. NEJM Evid 2023)

Test de hipoglucèmia insulínica



Pic cortisol **>550 nmol** (20 µg/dL) → No ISR

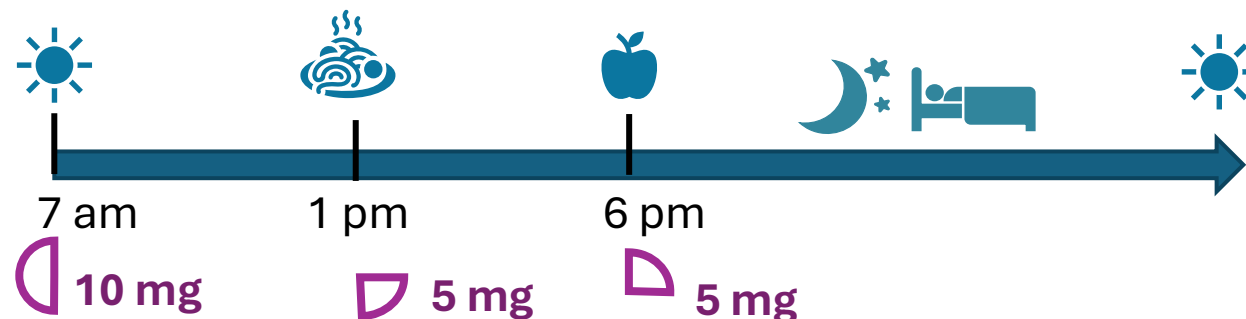
Elecció si es vol descartar DGH

Vàlid glucèmia <40. Ci epilèpsia, MCV, embaràs, edat avançada

Insuficiència Suprarenal Central (Dèficit ACTH)



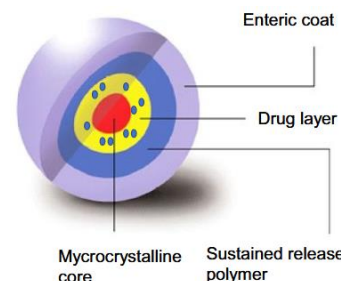
Tractament: glucocorticoides
Hidrocortisona (*hidroaltesona*®)
15-20 mg/dia repartits en 2-3 preses



Hidrocortisona d'alliberació dual-modificada (Plenadren® 5, 20 mg), infusió continua sc

*SDHEA (?) 10-25 mg/dia

*Altres GC: gran variabilitat, risc sobredosificació, nula simulació ritme circadià
Només si mal compliment o HC no disponible



*Iniciar tto substitutiu amb glucocorticoides **abans** d'administrar hormona tiroidea o GH*
Dosis varien en funció situació estrés, perioperatori, post IQ Malaltia Cushing...
Tto amb GC pot desenmascarar un deficit de AVP (GC inhibeixen acció AVP).

Insuficiència Suprarenal Central (Dèficit ACTH)



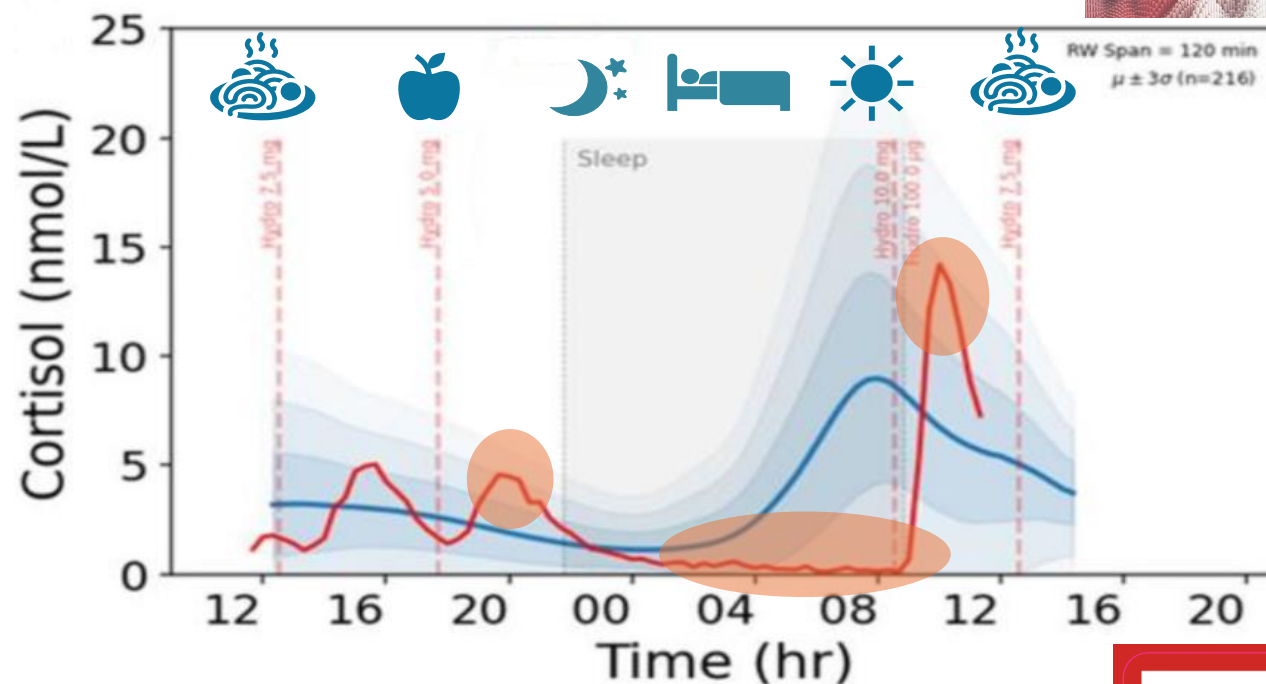
Monitorització: no existeix biomarcador fiable. Clínica:

- Excés dosis: augment de pes, insomnia, empitjorament FRCV, osteoporosis
- Poca dosis: fatiga, pèrdua pes, nàusees.



Evitar crisis adrenal

Doblar/triplicar dosis oral en procés intercurrent
GC im. en cas de no tolerar vo o emergència
Educació pacient i família



Actocortina® 100
Metilprednisolona
(Urbason®) 20 - 40 im.



INFORMACIÓ MÈDICA
IMPORTANT

AQUEST PACIENT NECESSITA UN TRACTAMENT DIARI DE REEMPLAÇAMENT HORMONAL AMB CORTISONA

En cas de malaltia greu, trauma, vòmits o diarrea, administrar **100 mg de hidro cortisona im/iv** (o 20 mg de metilprednisolona) i infusió amb sèrum fisiològic iv **DE MANERA IMMEDIATA**

Nom _____

Núm. CIP _____ Data naixement _____

SANT PAU Campus Salut Barcelona Hospital de la Santa Creu i Sant Pau European Reference Network

Hipotiroidisme Central (Dèficit TSH)



Simptomatologia inespecífica:

Cansament, depressió, debilitat muscular, hiporeflèxia, intolerància al fred, augment de pes, bradicàrdia, pèrdua cabell, restrenyiment, oligomenorrea.

DLP, anèmia normocítica



Diagnòstic:

T4ll ▼ TSH No ▼ (*2)

No necessària T3ll

*▼ 20% T4ll (dins rang de normalitat es pot dx de hipotir central)

No cal test d'estímul

Abans fer cribratge i tto (si cal) de ISR

Revisió de la medicació

- Δ metabolisme T4ll $\rightarrow$ Carbamazepina, oxcarbazepine i fenitoïna $\rightarrow$ $\rightarrow$ nivells T4ll falsament baixos.

- poden disminuir TSH $\rightarrow$ Agonistes dopamina, SSa, GC, metformina, antipsicòtics, antiepilèptics $\rightarrow$ fals diagnòstic de hipertir sc.

- DD: sdo eutiroidal malalt, recuperació tirotoxicosis

Hipotiroidisme Central (Dèficit TSH)



Tractament:

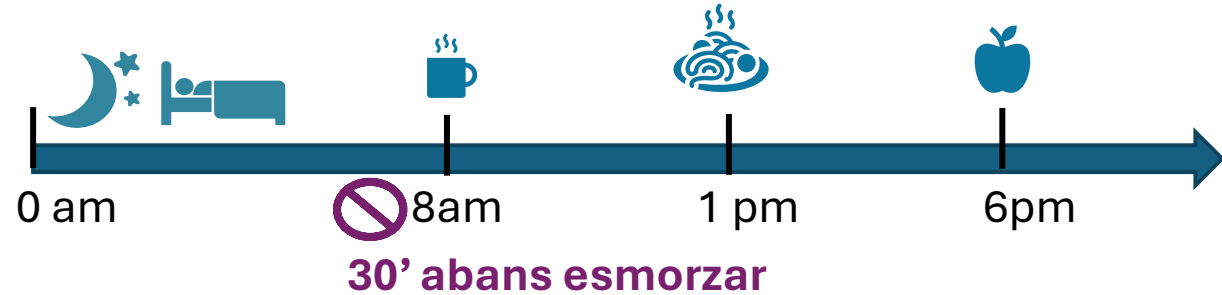
Levotiroxina oral. Dosis habituals substitutòries 1.2-1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ (eutirox[®], levotiroxina sanofi[®], solsint[®])

No es recomana combinació amb tri-iodotironina



Monitorització:

- T4ll (**NO TSH**) a les 6-8 set
- Mantenir T4ll límit alt normalitat
- AS abans o >4h de prendre lT4
- Monitorització anual T4ll



<60a → **1.2-1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$**

>60a o MCV o hipotiroidisme central llarga evolució
→ iniciar **~50 $\mu\text{g}/\text{d}$** i augmentar cada 6-8 set.



Normalitzar nivells T4ll i adequat perfil metabòlic

T4 baixa disminueix síntesi IGF1 → monitoritzar IGF1 2-3 mesos post lT4

Eg orals augmenten TBG → augmentar dosis lT4 quan s'inicien Eg orals o tts de fertilitat

Hipogonadisme hipogonadotrop (Dèficit LH/FSH)

Table 2. Conditions in Which Measurement of FT Concentration Is Recommended

1. Conditions that are associated with decreased SHBG concentrations

Obesity
Diabetes mellitus
Use of glucocorticoids, some progestins, and androgenic steroids
Nephrotic syndrome
Hypothyroidism
Acromegaly
Polymorphisms in the SHBG gene

2. Conditions associated with increased SHBG concentrations

Aging
HIV disease
Cirrhosis and hepatitis
Hyperthyroidism
Use of some anticonvulsants
Use of estrogens
Polymorphisms in the SHBG gene

3. Total testosterone concentrations in the borderline zone around the lower limit of the normal range (e.g., 200-400 ng/dL)



Diagnòstic:



Determinació en dejú abans de les 10 am i PRL N
Testosterona total (*2) baixa + LH/FSH N o baixa
Determinar Testo lliure si → TT lleument baixa o sospita alteració SHBG

<https://www.pctag.uk/testosterone-calculator/>



Estradiol baix + LH/FSH N o baixa
FSH/LH N en postmenopàusia

**Descartar: hiperPRL, hiperandrogenisme, malaltia tiroïdal, amenorrea hipotalàmica, gestació si amenorrea...*

Hipogonadisme hipogonadotrop (Dèficit LH/FSH)



Tractament

- No desig de fertilitat → **testosterona**
- Desig de fertilitat → EVITAR testo → **hCG**



Càncer pròstata o mama actiu.
IAM o ictus <6 m



Hto elevat, SAHOS sever, stos
prostàtics severes, PSA elevat, ICC
descompensada, trombofilia



*Concentracions testo a la meitat del rang
normal per edat*

*Millorar stos: esfera sexual, composició
corporal, DMO i benestar general.*

Tractament individualitzat

Eficàcia

Efectes
adversos

Adherència i
preferència

Cost i
disponibilitat



Monitorització: nivells testosterona, clínica, adherència a cada visita

- PSA al 1er any → si Δ PSA > 1.4ng/mL o PSA >4 → uròleg
- Hematòcrit 3-6 m i anual. Si Hto>54% stop, reiniciar a dosis més baixa

Hipogonadisme hipogonadotrop (Dèficit LH/FSH)



IM - Undecaonat de
testosterona en oli
(**reandron®**)

IM- Enantat o
cipionat de Testo
(**testex prolongatum®**)

Transdèrmic – gel
1%/1.62%/2% (mg/g)
(**Testogel®**, **itnogen®**,
testavan®)

Transdèrmic –pegat
(**Testopatch®**, ja no
disponible)

Hipogonadisme hipogonadotrop (Dèficit LH/FSH)



Dosificació

IM - Undecaonat de testosterona en oli (reandron ®)	1000 mg im → 1000 mg im a les 6 set → 1000 mg 10-14 set
IM- Enantat o cipionat de Testo (testex prolongatum ®)	150-200 mg 2-4 set o 100 mg setmanal im.
Transdèrmic – gel 1%/1.62%/2% (mg/g) (Testogel ®, itnogen ®, testavan ®)	50-100 mg gel 1% dia 20-80 mg gel 1.62% dia 40-70 mg gel 2% dia
Transdèrmic –pegat (Testopatch ®, ja no disponible)	Dosis inici 2-4 mg/24 h

Hipogonadisme hipogonadotrop (Dèficit LH/FSH)



Dosificació



IM - Undecaonat de testosterona en oli (reandron®)	1000 mg im → 1000 mg im a les 6 set → 1000 mg 10-14 set	Convenient, nivells T estables	IM 3-4 ml. Costós + poliglobúlia
IM- Enantat o cipionat de Testo (testex prolongatum®)	150-200 mg 2-4 set o 100 mg setmanal im.	Flexibilitat de dosis. econòmic	Fluctuacions nivells T i stos, pics i valls.
Transdèrmic – gel 1%/1.62%/2% (mg/g) (Testogel® , itnogen® , testavan®)	50-100 mg gel 1% dia 20-80 mg gel 1.62% dia 40-70 mg gel 2% dia	Fàcil aplicar, - poliglobúlia, substitució + fisiològica	Transferir T per contacte, nivells T poden variar entre aplicacions
Transdèrmic –pegat (Testopatch® , ja no disponible)	Dosis inici 2-4 mg/24 h	Fàcil aplicar, nivells T estables	Infradosificació requerint 2 pegats Irritació pell

Hipogonadisme hipogonadotrop (Dèficit LH/FSH)



Dosificació



3-6 m inici tto

IM - Undecaonat de testosterona en oli (reandron®)	1000 mg im → 1000 mg im a les 6 set → 1000 mg 10-14 set	Convenient, nivells T estables	IM 3-4 ml. Costós + poliglobúlia	Mesurar Testo proper al final del cicle. <i>Nivells T rang baix N</i>
IM- Enantat o cipionat de Testo (testex prolongatum®)	150-200 mg 2-4 set o 100 mg setmanal im.	Flexibilitat de dosis. econòmic	Fluctuacions nivells T i stos, pics i valls.	Mesurar Testo a meitat del cicle. <i>Nivells T a rang mig N</i>
Transdèrmic – gel 1%/1.62%/2% (mg/g) (Testogel®, itnogen®, testavan®)	50-100 mg gel 1% dia 20-80 mg gel 1.62% dia 40-70 mg gel 2% dia	Fàcil aplicar, - poliglobúlia, substitució + fisiològica	Transferir T per contacte, nivells T poden variar entre aplicacions	Mesurar Testo 2-8h després d'aplicació i >1 setm post inici tto <i>Nivells T a rang mig N</i>
Transdèrmic –pegat (Testopatch®, ja no disponible)	Dosis inici 2-4 mg/24 h	Fàcil aplicar, nivells T estables	Infradosificació requerint 2 pegats Irritació pell	Mesurar Testo 2-8h després d'aplicació <i>Nivells T a rang mig N</i>

Hipogonadisme hipogonadotrop (Dèficit LH/FSH)



Dosificació



3-6 m inici tto

IM - Undecaonat de testosterona en oli (reandron®)	1000 mg im → 1000 mg im a les 6 set → 1000 mg 10-14 set	Convenient, nivells T estables	IM 3-4 ml. Costós + poliglobúlia	Mesurar Testo proper al final del cicle. <i>Nivells T rang baix N</i>
IM- Enantat o cipionat de Testo (testex prolongatum®)	150-200 mg 2-4 set o 100 mg setmanal im.	Flexibilitat de dosis. econòmic	Fluctuacions nivells T i stos, pics i valls.	Mesurar Testo a meitat del cicle. <i>Nivells T a rang mig N</i>
Transdèrmic – gel 1%/1.62%/2% (mg/g) (Testogel®, itnogen®, testavan®)	50-100 mg gel 1% dia 20-80 mg gel 1.62% dia 40-70 mg gel 2% dia	Fàcil aplicar, - poliglobúlia, substitució + fisiològica	Transferir T per contacte, nivells T poden variar entre aplicacions	Mesurar Testo 2-8h després d'aplicació i >1 setm post inici tto <i>Nivells T a rang mig N</i>
Transdèrmic –pegat (Testopatch® , ja no disponible)	Dosis inici 2-4 mg/24 h	Fàcil aplicar, nivells T estables	Infradosificació requerint 2 pegats Irritació pell	Mesurar Testo 2-8h després d'aplicació <i>Nivells T a rang mig N</i>

Oral 2c/dia

Nasal 2-3 cops al dia

Implant subcutani (<6m)



Tabletes bucals mucoadhesives cada 12 h

Solució axil·lar diària

Testo subcutània setmanal (pluma)



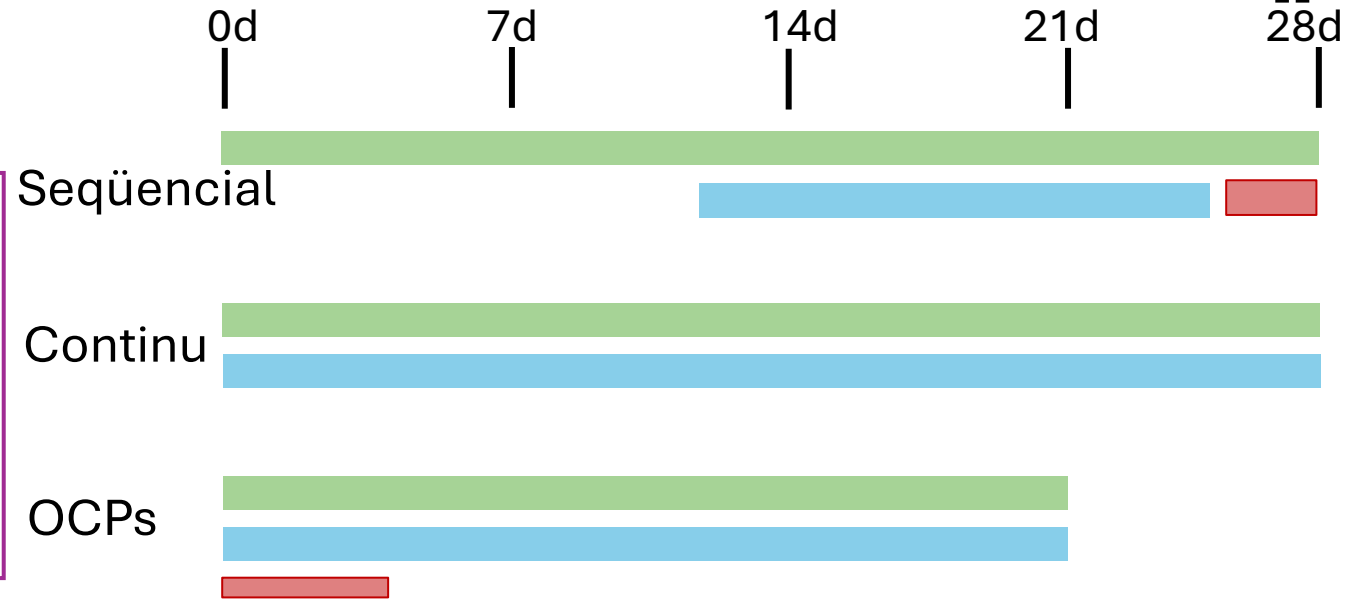
Hipogonadisme hipogonadotrop (Dèficit LH/FSH)



Tractament

- No desig de fertilitat → **Estrògens +/- progesterona** (oral, **transdèrmic** o vaginal)
- Desig de fertilitat → **gonadotrofines** (hCG, rFSH)

Estrògens transdèrmics d'elecció en malaltia hipofisiària (Evopad®=estradiol) 👍
→ es requereix menor dosis GH (~25%)
→ menor risc de HTA, VTE, ictus, inflamació sistèmica
17β-estradiol (E2) (~valerat d'estradiol)
>> etinilestradiol o Eg equins conjugats



Progestàgens orals, transdèrmics, intravag o DIU → Individualitzar segons necessitats
Pg micronitzada (100-400 mg/d 10-14 d) (progeffik®, seidigistan®)
Acetat de medroxiprogesterona (vo 10 mg/d 10-14 d) (progevera®)
Levonorgestrel (parche o DIU)

THS combinada: **progyluton®**, **climodien®**, **active®**

Hipogonadisme hipogonadotrop (Dèficit LH/FSH)

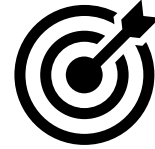


Monitorització

- Avaluació dels de deficiència Eg
- Monitoritzar efectes secundaris i FRCV
- NO** hi ha un bon paràmetre bioquímic
- Recordar dels E2 orals:
 - *Augmenten CBG i TBG → monitoritzar nivells T4l
 - *antagonitzen acció GH al fetge → monitoritzar nivells IGF1

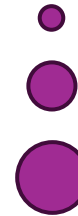


No evidència suficient per a recomenar tractament amb andrògens



Premenopàusia: Disminuir RCV i mortalitat, millorar DMO

Postmenopàusia: disminuir els símptomes vasomotors, atrofia vaginal, disúria.



Aconsellar sobre riscos i beneficis dels possibles tractaments perquè la pacient pugui decidir

Dèficit d'hormona de creixement adult (DGH)



Simptomatologia

inespecífica:

Cansament, depressió,
reducció tolerància a
l'exercici, aïllament social
→ disminució QoL
Disminució DMO, canvis
en composició corporal
Major RCV, esteatosis
hepàtica



Diagnòstic:

IGF1 ▼ o límit baix de normalitat

Test d'estímul de GH, excepte:

*IGF1 < -2SDS +:

- DGH infància amb danys estructurals ○
- Alt. genètiques que afecten HH ○
- ≥3 dèficits hipofisiaris confirmats

Tests d'estímul

Punts de tall varien entre els tests

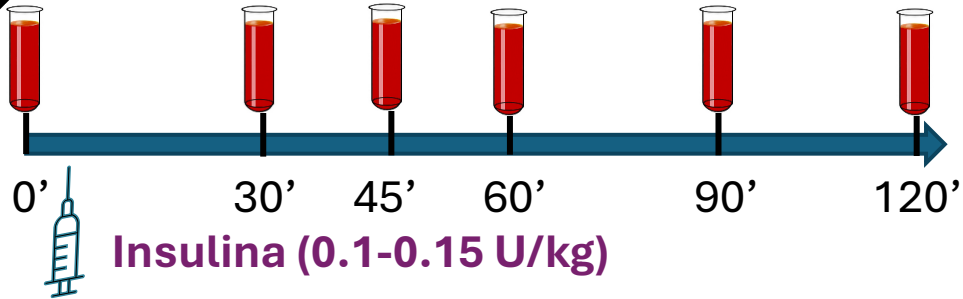
IMC, edat, sexe, esteroides sexuals poden afectar els resultats

Reportar resultats ajustats per franges d'edat i sexe i IGF1 SDS

Dèficit d'hormona de creixement adult (DGH)

Tests d'estímul 

Test de hipoglucèmia insulínica

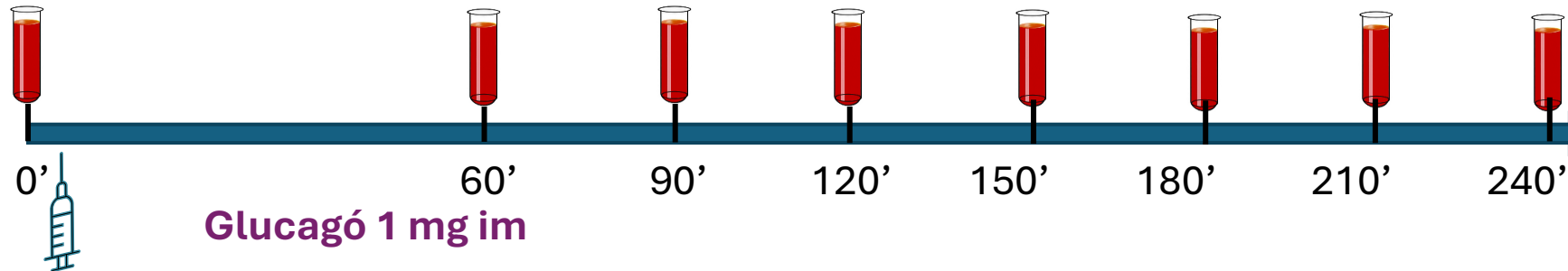


Abans, substituir tots els altres eixos

Valor màxim de $GH < 3 \text{ ng/mL} \rightarrow DGH$



Test de glucagó



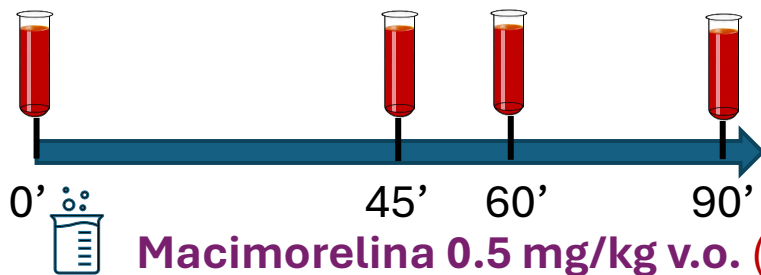
Interpretació segons IMC:

IMC $< 30 \rightarrow$ Valor màx de $GH < 3 \text{ ng/mL} \rightarrow DGH$

IMC $> 30 \rightarrow$ Valor màx de $GH < 1 \text{ ng/mL} \rightarrow DGH$



Test de macimorelina (agonista R grelina)



Valor màxim de $GH < 2.8 \text{ ng/mL} \rightarrow DGH$



Dèficit d'hormona de creixement adult (DGH)



Tractament: **somatropina**

- rhGH** → dosi inici 0.2-0.4 mg/nit sc.
0.1-0.2 mg/d si >60 anys
- rhGH setmanal dosis inici 1-2mg/set

Humatrope®, omnitrope®, genotonorm® (somatropina)
Ngenla®* (somatogron), Sogroya® (somapacitan)



*Millorar la composició corporal, la DMO
i FRCV*

Millorar la tolerància a exercici i QoL



*Contraindicat tto amb GH si neoplàsia
activa*



Monitorització

- Resposta clínica i **nivells de IGF1 a les 6-8 s**
→ augments 0.1-0.2mg/d/6 s fins a IGF1 N
- IGF1 N → controls cada 6-12-mesos
- T4ll 2-3 mesos dp' iniciar tto o canviar dosis
- considerar augmentar dosis hidro cortisona
- glucèmia, lipids, IMC, WHR
- DMO (2-3 anys), AGDHA anual
- EA de GH** (reversibles): artràlgies, SAHOS, STC, hiperglucèmia

Utilitzar el mateix mètode de mesura de IGF1 per dx, i monitoritzar tractament
*permet de seguretat similar.

Dèficit de prolactina



Simptomatologia:

Impossibilitat per lactar

*Associació:

- alteració del metabolisme de la glucosa i lípids
- InsulinR, fetge gras
- problemes de fertilitat i disfunció sexual



Diagnòstic:

PRL < 5 (H) i PRL < 7 ng/mL (D)
Test TRH: pic PRL < 18 (H) i < 42 (D)

*Marcador de
hipopituitarisme
sever*



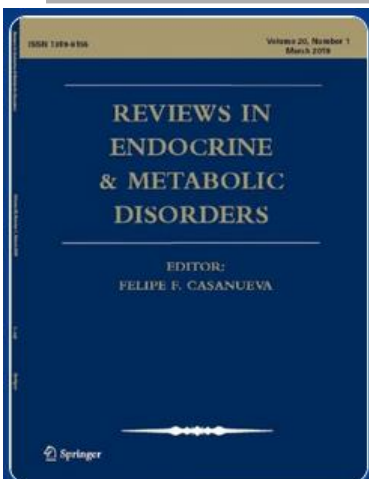
No hi ha tractament



*Intentar no tenir al PRL suprimida quan
es donen agonistes dopaminèrgics*

Hypoprolactinemia, a neglected endocrine disorder

Published: 04 November 2024



Dèficit d'arginina-vasopressina (~DI)



Simptomatologia:

Poliúria hipotònica (diüresi $>3\text{l}/\text{dia}$ + $\text{uOsm} < 300 \text{ mOsm}/\text{kg}$) + polidípsia ($>3\text{l}/\text{dia}$) inici agut $\rightarrow$ risc de deshidratació si ingesta hídrica inadequada.

*Ingesta hídrica inadequada $\rightarrow$ sequetat mucocutània, astènia, irritabilitat, confusió, convulsions, disminució consciència



Confirmar que realment es tracta d'una poliúria ($>3\text{L}/\text{dia}$) (no polaquiúria)

Descartar poliúria no hipotònica ($\text{uOsm} > 600 \text{ mOsm}/\text{kg}$ o densitat urinària > 1.020)

Descartar poliúria hipotònica NO causada per un D-AVP

P

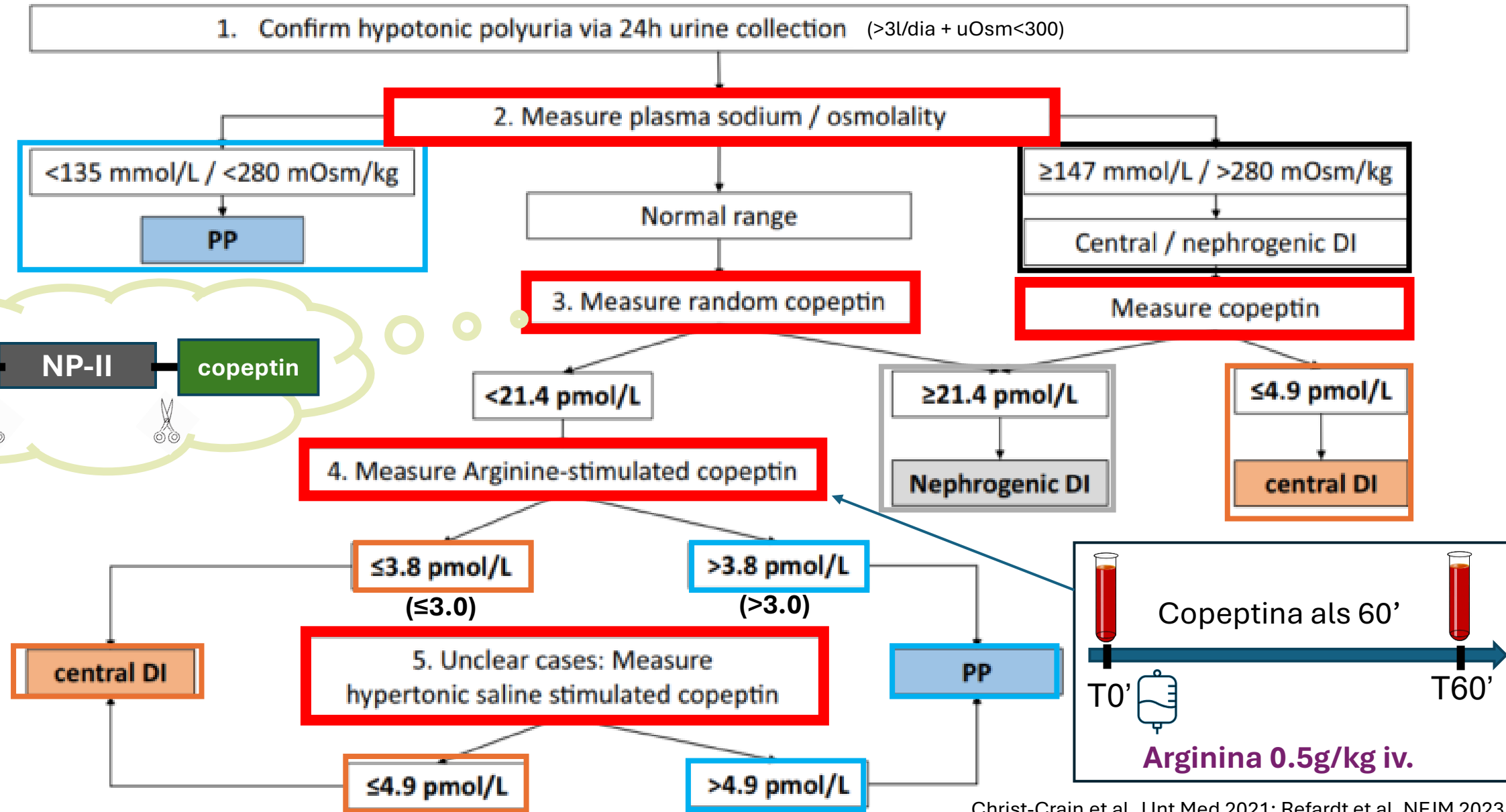
Test de la sed, era el GOLD standard. Ara obsolet



de s

Polidípsia primària de qualsevol causa
Resistència a l'acció ADH (DIN)

Dèficit d'arginina-vasopressina (~DI)

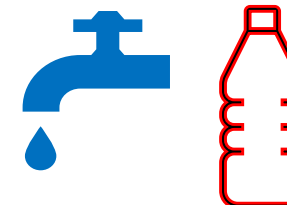


Dèficit d'arginina-vasopressina (~DI)



Aport adequat de líquids i correcció alteracions hidroelectrolítiques

- ✓ Si sed intacte → accés lliure a aigua segons sed.
- ✓ Si adípsia → càlcul requeriments hídrics aproximats
~40-45 ml/kg/dia persona activa (ex: pes 70 kg --> ~2800 ml/d)
~25-30 ml/kg/dia maneig hospitalari o en repòs (ex: pes 70 kg → ~2100 ml/d)



Substitució amb DDAVP (desmopressina = anàleg de AVP)
Iniciar dosis baixes cada 12 - 24 h, preferentment a la nit

Titular la dosis segons clínica, uOsm, pNa⁺, pOsm (6-8 h post última dosi)

Vía de administració	Dosis	Biodisponibilitat	Variabilitat
Parenteral (s.c. o i.v.)	1-4 µg	+++++	+
Oral (Desmopressina Teva®)	100-400 µg	+++	++
Sublingual (Minurin Flas®)	60-240 µg	++++	+
Nasal (Minurin 10 µg/pulv)	2,5-10 µg	++	++++

t_{1/2} ~6-8 h

Christ-Crain et al. J Int Med 2021; Atila et al. Nat Rev End 2024



Risc hipoNa⁺ per antidiüresis constant
(27% lleu, 15% Na⁺ < 130 mmol/L)



Solució: permetre aquaresis intermitent
(retrassant o omitint dosis) “drug holidays”

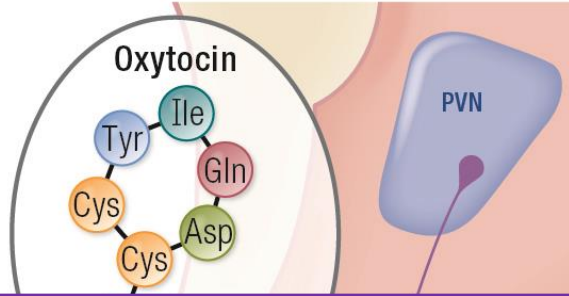
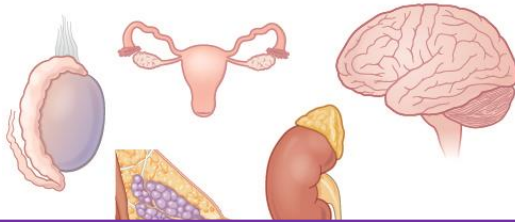


Dèficit d'oxitocina

Oxytocin deficiency (OXT-D): steps towards clinical translation



1. Clinically characterize OXT-D



3. Develop and test pharmacological regimens



News & views

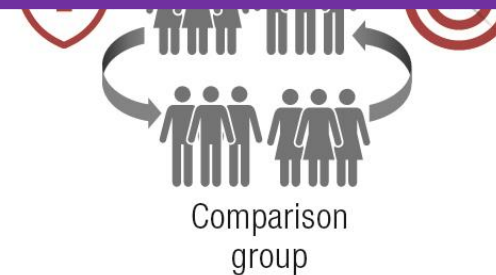
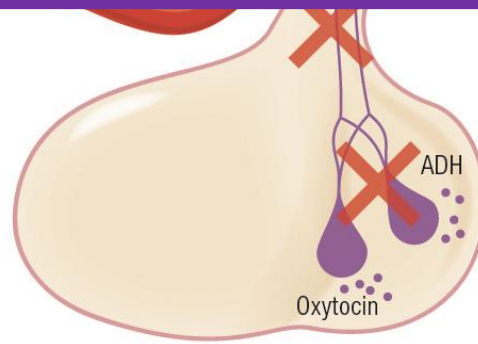
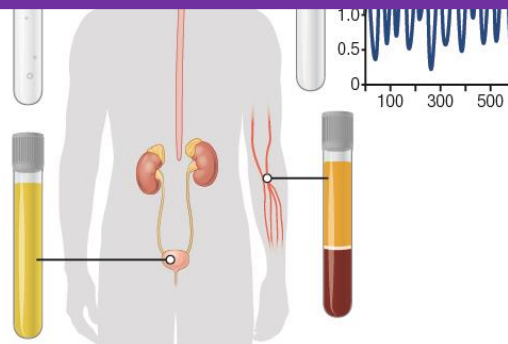
Neuroendocrinology

nature reviews endocrinology

<https://doi.org/10.1038/s41574-023-00870-z>

Oxytocin deficiency – a ‘new’ human disorder?

Joseph G. Verbalis



Moltes gràcies!!