

Revisión de Tema

Hipofunción hipofisaria y trastornos relacionados

Pituitary insufficiency and related abnormalities

ALÍN ABREU LOMBA¹ , KAREN DAYANA GONZÁLEZ² , MARÍA ANTONIA ESCOBAR³ 
ANTONIO JOSÉ PAREDES⁴ , ANDRES EMILSON DELGADO⁵ 

Resumen

La hipofunción hipofisaria o también conocida como hipopituitarismo se refiere a la disminución en la secreción de una o más hormonas hipofisarias, esto dependerá de la porción glandular comprometida. La glándula se divide en la hipófisis anterior o adenohipófisis en donde se producen 6 hormonas bien conocidas como Hormona de Crecimiento (GH), la Corticotropina (ACTH), la Tirotropina (TSH), la Hormona Folículo Estimulante (FSH), la Hormona Luteinizante (LH) y la Prolactina (PRL). En la hipófisis posterior o neurohipófisis se almacena continuamente y después se secretan la Hormona Antidiurética (ADH) y la oxitocina. Por lo tanto, el grado de compromiso glandular determina si el déficit de estas hormonas es parcial o total con consecuencias clínicas leves o severas. El diagnóstico en muchas oportunidades se realiza con pruebas de estimulación o evaluaciones periódicas múltiples de función hipofisaria con medición de niveles hormonales. Las terapias de reemplazo hormonal varían dependiendo del déficit encontrado, así como la etapa de vida del paciente.

Palabras clave: Hipófisis, Hipopituitarismo,

Déficit hormonal hipofisario, Terapia de reemplazo, Insuficiencia pituitaria.

Abstract

The lower function of the hypophysis also known as hypopituitarism refer to a decrease in the secretion of one or more pituitary hormones, that depends on which glandular portion has been compromised. The gland is divided in anterior pituitary or adenohipophysis in which 6 hormones are produced, well known as Growth Hormone (GH), Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH), Thyrotropin Hormone (TSH), Follicle Stimulating Hormone (FSH), Lutein Hormone (LH) and Prolactin (PRL). In the posterior pituitary or neurohypophysis, the antidiuretic hormone and oxytocin are continuously store up and then are secreted. Hence, the degree of glandular involvement determined if the hormone deficit is partial or total with mild or severe clinical consequences. The diagnosis in a lot of opportunities is made of stimulation test or periodic evaluation of the pituitary function with multiple periodic measurements of hormone levels. Therapies of hormonal replacement vary depending on the deficit found as well as patient's life stage.

¹ Docente, Postgrado de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Médico Endocrinólogo, Universidad de la Habana, Cuba, Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI) 1. e-mail: alin.abreul@unilibre.edu.co

² Residente de Medicina Interna, Médico y cirujano, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia, Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI) 1. e-mail: karend-gonzalezs@unilibre.edu.co

³ Residente de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Médico General, Universidad San Martín, Colombia, Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI) 1. e-mail: maria-escobarm@unilibre.edu.co

⁴ Residente de Medicina Interna, Médico, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia, Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI) 1. e-mail: antonioj-paredesf@unilibre.edu.co

⁵ Residente de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Médico y Cirujano, Universidad del Rosario, Colombia. Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI) 1. e-mail: andres-delgado@unilibre.edu.co

Recibido: enero 3 de 2020

Revisado: febrero 6 de 2020

Aceptado: junio 25 de 2020

Cómo citar: Abreu Lomba A, González KD, Escobar MA, Paredes AJ, Delgado AE. Hipofunción hipofisaria y trastornos relacionados. *Rev Colomb Salud Libre*. 2020; 15 (1): e407279. <https://doi.org/10.18041/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n1.7279>

<https://doi.org/10.18041/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n1.7279>

Keywords: Pituitary, Hypopituitarism, Pituitary hormone deficiency, Replacement treatment, Pituitary insufficiency.

Introducción

La hipófisis o también conocida como pituitaria, es una glándula situada en la silla turca, su nombre deriva del griego *Ptuos* y del latín *pituita* que significan “flema” lo cual de nota su origen nasofaríngeo, ya que en la antigüedad se consideraba que la flema se generaba a nivel del sistema nervioso central y esta drenaba a través de esta, la hipófisis es la responsable de la producción de diversas hormonas las cuales tienen un rol vital en la regulación de la función endocrina a nivel sistémico. Se divide en dos lóbulos, el lóbulo anterior o adenohipofisis donde se producen seis hormonas: la Hormona de Crecimiento (GH), la Hormona Estimulante de Tiroides (TSH), la Hormona Luteinizante (LH), la Hormona Folículo Sstimulante (FSH), la Hormona Adrenocorticotrópica (ACTH) y la Prolactina (PRL)¹. El lóbulo posterior o neurohipofisis tiene la función de almacenar y liberar son la Hormona Antidiurética (ADH) y la oxitocina, las cuales son producidas por

las células neurosecretoras del hipotálamo. Éste último, además, produce hormonas tróficas encargadas de estimular o inhibir la producción de diferentes hormonas de la hipófisis anterior².

La insuficiencia hipofisiaria es la deficiencia de una, varias o todas las hormonas de la glándula hipófisis. La presentación clínica es variable y va a depender de la hormona deficiente, el espectro de manifestaciones es amplio y puede presentarse desde cuadros subclínicos de lenta progresión, hasta episodios agudos con necesidad de tratamiento emergente³. Puede acontecer en todas las edades y se han descrito diversas etiologías tanto congénitas (Tabla 1) como adquiridas⁴⁻⁷.

De las diversas etiologías, las adquiridas son las más frecuentes, presentándose en un 75 a 80% de todas las causas de hipopituitarismo; la principal causa en el adulto son los tumores en la región selar y paraselar, generándose compromiso de la hipófisis por efecto de masa o secundario a intervenciones neuroquirúrgicas o a la radioterapia⁸. Adicionalmente existen otras etiologías adquiridas como son las de origen infeccioso, vascular, autoinmune, inducido por fármacos, entre otras² (Tabla 2).

Tabla 1. Principales grupos etiológicos del hipopituitarismo congénito

Anomalías embriológicas y malformaciones (Hipófisis ectópica, Hipófisis faríngea, Aplasia o hipoplasia hipofisaria, Agenesia de la silla turca, Alteraciones craneofaciales de la línea media)
Síndromes genéticos (Kallmann, Prader-Willi o Laurence-Moon-Biedl)
Trastornos del receptor (receptor de GHRH, CRH, GnRH, leptina)
Mutación en la hormona (GH bioinactiva, GH-1, FSH β , LH β , TSH β , POMC)
Localización y defectos en el factor de transcripción (PIT-1, PROP-1, LHX3, LHX4, TP1T, HESX1, SOX3, GLI2, GLI3, PTX2, SHH)
Fuente: Ascoli <i>et al.</i> (2006), Kim (2015), Lamberts <i>et al.</i> (1998), Hall <i>et al.</i> (2016).

Tabla 2. Etiología de la insuficiencia hipofisaria adquirida

Tumorales	Infiltrativas, inflamatorias e infecciosas
Adenomas hipofisarios Neoplasias no hipofisarias Gliomas Hamartomas Craneofaringiomas Ependimomas Meningioma Gangliocitomas Disgerminomas Quistes bolsa de Rathke Pinealomas Teratomas Metástasis Cordomas Linfomas	Bacterias (por ej. <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Virales (por ej. Citomegalovirus, V. herpes simple, enterovirus, V. varicela zoster) Parásitos (por ej. Toxoplasmosis) Hongos (por ej, <i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida albicans</i> and <i>Pneumocystis jirovecii</i>) Hipofisitis linfocítica Granulomatosis con poliangitis Xantomatosis Sarcoidosis Histiocitosis Hemocromatosis Amiloidosis
Vasculares y hematológicas	Otras
Anemia de células falciformes Necrosis isquémica post-parto (Enfermedad de Sheehan) Aneurisma Apoplejía hipofisaria Arteritis Accidente cerebrovascular	Desnutrición severa Anorexia nerviosa Aracnoidocele intraselar Enfermedad renal crónica Hepatopatía crónica Medicamentosa Silla turca vacía primaria o secundaria Idiopática
Traumáticas	
Cirugía Radioterapia Politraumatismo o trauma craneal	
Fuente: Ascoli <i>et al.</i> (2006), Kim (2015), Lamberts <i>et al.</i> (1998), Hall <i>et al.</i> (2016).	

Hipopituitarismo selectivo, parcial y panhipopituitarismo

Se define como hipopituitarismo selectivo a la deficiencia de una sola hormona adenohipofisaria, se ha descrito en cualquiera de las seis hormonas hipofisarias, aunque es más frecuente encontrar las formas parciales, que incluyen la insuficiencia en dos o tres hormonas, o la totalidad de las hormonas, a lo que se le denomina panhipopituitarismo, incluido en algunas situaciones la ausencia de la hormona neurohipofisaria ADH^{4,5}.

En el 2001, se publicó un estudio poblacional en pacientes adultos con hipopituitarismo, destacando una prevalencia de 455 casos por 100,000 habitantes y una incidencia anual de 421 nuevos casos por 100,000 habitantes⁹. No obstante, se debe tener en cuenta que la epidemiología del hipopituitarismo subclínico en la población general es desconocida. El hipopituitarismo se asocia un incremento de la mortalidad en edades más tempranas debido al riesgo de enfermedades cardiovasculares y respiratorias¹⁰. Los factores de riesgo asociados con el aumento

de la mortalidad son la edad temprana al momento del diagnóstico, el ser mujer, tener el diagnóstico de craneofaringioma, haber recibido tratamiento con radioterapia o cirugía transcraneal, la diabetes insípida y el hipogonadismo¹¹.

Deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto

La deficiencia de la hormona de crecimiento en el adulto (DGHA) afecta aproximadamente entre 200 a 300 pacientes por millón de habitantes⁹. La principal causa en la infancia es idiopática. Por el contrario, en el adulto es secundario a tumores hipotalámicos-hipofisarios y por efecto de su tratamiento quirúrgico o por radiación. La GH es con frecuencia la primera de las hormonas de la hipófisis anterior que se afectan en presencia de adenomas hipofisarios¹².

En los niños, la DGH usualmente se acompaña de enlentecimiento o detención en el ritmo de crecimiento acorde a su edad lo cual hace manifiesta una expresión clínica que permite sospecharla. Por el contrario, en el adulto no existe un elemento biológico distintivo que nos ponga en alerta sobre la posibilidad de una DGHA, salvo que se conozca el antecedente desde la infancia⁴.

Diagnóstico de la deficiencia de GH

El diagnóstico de la DGHA es un desafío debido a la ausencia de un criterio único. Los niveles séricos de GH y el factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) disminuyen con la edad por lo que es importante diferenciar entre una disminución fisiológica y una DGHA patológica que generalmente tiene una causa etiológica identificable¹³. Adicionalmente, la GH se secreta de manera pulsátil y puede disminuir por factores como la desnutrición, la hiperglicemia, la falla renal o hepática¹⁴.

La DGHA se debe sospechar en pacientes con antecedente de reemplazo hormonal,

enfermedad hipofisaria o que hayan recibido una cirugía craneal o radioterapia local. Los hallazgos clínicos relacionados con la DGHA son cansancio fácil, reducción de su capacidad física, síntomas neuropsiquiátricos, tejido muscular disminuido, densidad mineral ósea disminuida, trastornos del metabolismo de los lípidos, aumento de tejido adiposo abdominal y trastorno de los carbohidratos. Lo anterior configura un perfil de riesgo cardiovascular adverso¹⁵.

En la mayoría de los pacientes se requiere una prueba de estimulación de la GH para establecer el diagnóstico con excepción de los pacientes que tienen déficit de al menos otras tres hormonas hipofisarias y unos niveles bajos de IGF-1¹⁶, también en aquellos con defectos genéticos que afectan el eje hipotálamo-hipófisis o que presenten alteraciones estructurales^{12,17}.

Los niveles séricos de IGF-1 por debajo del límite inferior de la normalidad en un paciente con patología hipofisaria confirma el diagnóstico de DGHA¹⁸. En casos de niveles de IGF-1 equívocos, una respuesta de la GH alterada frente a una prueba de provocación confirma el diagnóstico. La prueba de tolerancia a la insulina fue históricamente considerada el estándar de oro, pero cada vez se usa menos por su baja reproducibilidad y sus potenciales efectos secundarios¹⁹. La hormona liberadora de GH (GHRH) recombinada fue retirada en el 2008 del mercado en Estados Unidos por lo que posteriormente se consideró la combinación GHRH + arginina una alternativa, aunque su rendimiento diagnóstico es bajo. La prueba de estimulación con glucagón está altamente disponible, es la que más se asemeja a la de insulina, es reproducible y segura, adicionalmente no está influenciada por el sexo, por la etiología y tiene pocas contraindicaciones¹⁹. Debido a que la obesidad disminuye el pico de secreción de la GH, se ha sugerido un punto de corte de 1 µg/L para los pacientes con sobrepeso u obesidad²⁰. Recientemente fue aprobada la

Tabla 3. Valores de corte que se recomiendan en el diagnóstico de DGHA según la prueba de provocación Índice de Masa Corporal (IMC)

Prueba de estímulo	Punto de corte del valor de GH ($\mu\text{g/L}$)
Prueba de tolerancia a la insulina	<3.0 - 5.0 $\mu\text{g/L}$
Glucagón	$\leq 3.0 \mu\text{g/L}$
IMC ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$)	$\leq 1.0 \mu\text{g/L}$
Macimorelina	$\leq 2.8 \mu\text{g/L}$
Arginina + GHRH	< 11 $\mu\text{g/L}$
IMC < 25 kg/m^2	< 8.0 $\mu\text{g/L}$
IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$	< 4.0 $\mu\text{g/L}$
Arginina	$\leq 0.4 \mu\text{g/L}$
Fuente: Haijma <i>et al.</i> (2005).	

macimorelina como método diagnóstico, éste es un agonista sintético del receptor de grelina, de administración oral y con capacidad de estimular la GH de manera dosis dependiente. La prueba con macimorelina tiene un punto de corte en 2,8 $\mu\text{g/L}$ con una sensibilidad del 92%, especificidad del 96% y una reproducibilidad del 97% para diagnóstico de DGHA⁸. Los otros estímulos con arginina sola, clonidina, L-DOPA dan un número mayor de falsos positivos y no se recomienda su uso. En la Tabla 3 se presentan los diferentes puntos de corte para el diagnóstico de DGHA²¹.

Tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (rhGH)

Los objetivos del tratamiento con rhGH van encaminados a restablecer sus beneficios potenciales. La administración exógena de GH aumenta la masa muscular y disminuye la grasa corporal, aumenta la densidad mineral ósea, mejora la calidad de vida y disminuye el riesgo cardiovascular^{22,23}. La terapia de reemplazo de GH se administra en pacientes sin contraindicaciones, a una dosis de 0.2 a 0.4 mg/día (o 2 a 5 mcg/kg/día) para pacientes menores de 60 años y 0.1 a 0.2 mg/día para aquellos mayores de 60 años. Posteriormente

la dosis se titula lentamente (1 a 2 mcg/kg cada 2 meses) para mantener niveles de IGF-1 en un valor superior al promedio esperable para el grupo etario y el sexo³. Los adultos mayores con niveles bajos de IGF-1 y ausencia de patología hipotalámica-hipofisaria no son candidatos a tratamiento. Los efectos clínicos se manifiestan generalmente a las seis semanas, pero pueden requerir un tiempo mayor para un beneficio máximo. La monitorización se hace en los primeros dos meses y luego cada seis meses determinando los niveles de IGF-1, el perfil metabólico y lipídico. Los criterios de respuesta al tratamiento con GH son: el incremento de la masa magra, mejoría en la densitometría ósea, disminución de la masa adiposa, disminución del índice cintura/cadera, mejoría del perfil lipídico, normalización en los niveles de IGF-1 y mejoría de las pruebas de calidad de vida²⁴.

Las contraindicaciones para el tratamiento con GH son la presencia de lesión hipotalámica-hipofisaria con criterio quirúrgico, un remanente de lesión o sospecha de actividad, procesos neoplásicos activos, enfermedad cardiovascular aguda o descompensada, hipertensión arterial no controlada, hepatopatías severas, enfermedad renal crónica o agudizada, hipertensión endocraneana, retinopatía, hiperplasia prostática sintomática, embarazo o lactancia, enfermos críticos o hipersensibilidad. Los principales efectos adversos (edema, artralgias, mialgias, parestesias, síndrome de túnel del carpo) se presentan con dosis altas y resuelven con reducción de dosis u suspensión del tratamiento¹³.

Deficiencia de gonadotropinas

La liberación de las gonadotropinas FSH y LH está estrechamente ligada a la estimulación que sobre ellas ejerce la GnRH. Esta neurohormona fue denominada hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, LHRH o LH/FSH-RH)²⁵.

La liberación de la GnRH coincide con la iniciación de la pubertad y su desarrollo posterior, determinado por la frecuencia, pulsatilidad y amplitud en su secreción por las células hipotalámicas. En la fase prepuberal existe predominio en los niveles de FSH sobre la LH, aunque ambas se mantienen en valores bajos y con una secreción en pulsos de cada 3-4 horas. La pubertad comienza con el incremento de la frecuencia y amplitud pulsátil, sobre todo nocturna de LH, por una disminución de la sensibilidad hipotalámica al freno causado por ambas gonadotropinas y por la inhibina²⁶. En los sujetos masculinos post-puberales se mantiene un patrón estable de secreción durante las 24 horas, con pulsos de LH cada 90 a 120 minutos, con niveles por encima de los de FSH. En la mujer, al inicio de la pubertad aumenta la frecuencia y amplitud de los pulsos con variaciones durante el ciclo menstrual; en la fase folicular temprana los pulsos de LH suceden cada 100 minutos y en la medida que la FSH estimula la liberación de estradiol ovárico, este magnifica la respuesta de LH a GnRH, causando el pico ovulatorio con incrementos de elevada amplitud cada 60 minutos. Durante la fase lútea, se enlentecen los pulsos de LH con una amplitud superior a la de la fase folicular, con una periodicidad de cada 180-240 minutos. Tradicionalmente la LH ha sido empleada como el marcador distintivo de la secreción de GnRH basado en los hallazgos experimentales en modelos animales, ya que resulta difícil el estudio en humanos^{27,28}.

La ausencia en la liberación de GnRH, la disminución en su frecuencia o en la amplitud de los pulsos, o inclusive la pérdida de la pulsatilidad, se identifica con el término de hipogonadismo hipogonadotropo y se presenta como un trastorno congénito o adquirido, en la Tabla 4 se enuncian diversas causas asociadas al déficit de gonadotropinas²⁹⁻³¹.

Si se presenta la deficiencia gonadotropa en etapa prepuberal en las pacientes femeninas

encontraremos amenorrea primaria, con escaso o nulo desarrollo genital y mamario, con poco o ningún vello pubiano y presencia de rasgos eunucoides (medición de la brazada 3 cm o más por encima de la talla o el segmento inferior pubis-planta mayor que el segmento superior vertex-pubis, lo cual provoca un índice vertex-pubis/pubis-planta <0.92) y en el sexo masculino además de las proporciones eunucoides encontraremos la voz aguda, distribución de la grasa de tipo ginecoide, testículos pequeños (volumen < 4 mL a los 14 años y longitud < 2.5 cm), pene de longitud < 5 cm, escroto poco rugoso y no hiperpigmentado^{29,32}.

Variantes menos frecuentes de hipogonadismo hipogonadotropo:

- *Deficiencia aislada de LH:* masculino con niveles bajos de LH y valores dentro de niveles normales de la FSH, testosterona baja y rasgos eunucoides³².
- *Deficiencia aislada de FSH:* masculino con androgenización normal, con niveles normales de testosterona y LH, pero reducida las concentraciones de FSH y grados variables de oligospermia o azoospermia³³.
- *Hipogonadismo hipogonadotropo idiopático de aparición post-puberal:* características sexuales normales con hipofunción gonadal^{32,34}.

Diagnóstico de la deficiencia de gonadotropinas

Está basado en las manifestaciones clínicas y el examen físico de acuerdo a la escala de Tanner y los niveles hormonales³⁰. Las hormonas a evaluar en las mujeres son la FSH, LH, la PRL, estradiol y progesterona que estarán disminuidas o en el límite inferior y la prueba de sangrado con progestágenos. En los hombres se deben medir la FSH, LH, PRL, testosterona las cuales estarán disminuidas^{29,34}. Las pruebas genéticas se harán para

Tabla 4. Causas de déficit de gonadotropinas aisladas o combinadas²⁹⁻³¹

Causas hipotalámicas			Causas hipofisarias
Genéticas	Orgánicas	Funcionales	Hiperprolactinemia tumoral y no tumoral
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Prader Willi • Síndrome de Laurence • Moon-Bardet-Biedl • Síndrome de Kallmann 	<ul style="list-style-type: none"> • Craneofaringioma • Germinomas y otros tumores de células germinales • Tumores: supraselares (gliomas, astrocitomas) • Cirugía transcraneal • Irradiación craneal • Enfermedades granulomatosas (tuberculosis, sarcoidosis) • Hipogonadismo hipogonadotropo idiopático • Histiocitosis de células de Langerhans • Defectos de la línea media • Displasia septoóptica (por mutación o no del gen HESX1) • Traumatismo craneal 	<ul style="list-style-type: none"> • Desórdenes alimentarios (bulimia, anorexia nerviosa) • Estrés • Ejercicio extremo • Medicamentos (esteroides anabólicos) 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Cushing • Acromegalia • Tumores no funcionantes • Irradiación hipofisaria • Cirugía hipofisaria • Síndrome de Sheehan • Hipofisitis linfocítica • Aracnoidocele intraselar • Hemocromatosis • Medicamentos

Fuente: Yen *et al.* (1993), Boehm *et al.* (2015), Fraietta *et al.* (2013).

diagnostico diferencial de hipogonadismo hipergonadotropo³³.

Pruebas para el diagnóstico de la deficiencia de gonadotropinas

En el hombre se valora la testosterona basal total a primera hora de la mañana (mayor elevación en este horario), testosterona libre, FSH, LH en condiciones basales, PRL, TSH y espermograma. La PRL debe ser una investigación obligada para descartar la hiperprolactinemia como causa de la deficiencia de gonadotropinas.

Pruebas dinámicas: entre estas están la prueba de estimulación con GnRH: bolo de

100 µg de GnRH y se determina FSH y LH en los momentos: 0, 30, 45 y 60 minutos. Normalmente los niveles de LH se pueden elevar entre 3 - 6 veces a partir del valor basal entre los 30 - 45 minutos y los niveles de FSH se elevan entre 1.5 - 2 veces sobre el valor basal. No habrá respuesta si hay deficiencia de gonadotropinas^{32,35}.

También se realizan pruebas con clomifeno 100 mg diarios por 7 días midiendo los niveles de FSH y LH, al inicio y a los 7 días incrementando su nivel basal hasta 20-50%³⁵. La prueba de estimulación con HCG se indica para determinar fallo testicular primario, necesario para confirmar indemnidad en pacientes

con hipogonadismo hipogonadotropico con valores de testosterona insuficientes a las 72 H de la estimulación, menor de 17.3 nmol/L (5 ng/mL)²⁴.

En las mujeres con sospecha de hipogonadismo hipogonadotropo está indicada las determinaciones de FSH, LH, PRL, TSH, estradiol y progesterona en pacientes con sangrado irregular para diagnosticar valores de ovulación^{29,36}. Si hay sangrado regular se indica determinaciones hormonales de FSH,

LH, estradiol y PRL entre los días 3 – 5 del ciclo menstrual y la progesterona entre los días 21 – 23 del ciclo encontrando niveles de FSH y LH bajos en ausencia de hiperprolactinemia o un hipotiroidismo primario³⁷.

El tratamiento del hipogonadismo va a depender de algunos factores como el género y la etapa de la vida en la cual se encuentre la persona, así, se determinará la dosis y el tipo de medicación con la cual se hará la suplementación como se plasma en la Tabla 5.

Tabla 5. Tratamiento del hipogonadismo Hipogonadótropo

Masculino prepuberal	Femenino prepuberal	Otros
<p>Gonadotropina HCG</p> <p>Dosis: 1000-2000 UI SC o IM 2 o 3 veces/semana: incrementa volumen testicular y población espermática (6-12m)</p>	<p>Impregnación estrogénica: Estrógenos conjugados 0.625- 1.25 mg/ día (4 – 6m) Estradiol transdérmico; 0,05 a 0,07 µg / kg por la noche Cíclico: (Después del 1er periodo) Estrogeno + Progestageno Etinil-estradiol 30-35 µg diarios por 21 días + Medroxiprogesterona 5-10 mg por 10-12 días a partir del día 16 o 17 del ciclo</p>	<p>Análogos de GnRH: efecto similar a la GnRH - Acetato de leuprolide - La triptorelina - La busarelina - La nafarelina, Mas Usado: Acetato de Leuprolide en dosis única de 0.5 mg IM</p>
<p>FSH: Dosis: 75 UI 3 veces/semana si no aumenta volumen de espermatozoides < 100.000/mL con HCG (Se puede adicionar y aumentar HCG 150UI 3 veces/semana)</p>	<p>Femenino Puberal: Valerianato de estradiol: Dosis de 2 mg diarios + 17β-estradiol vía transdérmica en parches o en gel (pueden liberar entre 50 – 100 µg del estrógeno por día). Medroxiprogesterona en dosis de 10 mg diarios por 7-10 días en la segunda mitad del ciclo hasta los 50 años (Imita ciclo ovárico)</p>	
<p>Bombas de infusión Pulsátil GnRH: Dosis:10-25 µ/kg de GnRH a intervalos de 2 horas (2 – 3 veces/sema)</p>	<p>Tratamiento más utilizado: Acetato de medroxiprogesterona en dosis de 5-10 mg diarios, la progesterona micronizada en dosis de 200-300 mg por día y la dihidrogesterona a 20 mg/día</p>	

<https://doi.org/10.18041/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n1.7279>

<p>Esteres de Testosterona (Contraindicadas en el hombre con cáncer de próstata, cáncer de mama y prolactinomas no tratado)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Undecanoato de testosterona: Vía bucal 40-160 mg/día • Enantato de testosterona 100-250 mg vía IM cada 2-4 semanas • Undecanoato de testosterona 1000 mg vía IM cada 10-14 semanas. • Testosterona transdérmica en gel al 1% (1000 mg/100 g de gel). Se aplican 5-1° g/día, que equivalen a 50-100 mg de testosterona/día • Parches escrotales y no escrotales. • Implantes de testosterona. 	<p>Para fertilidad: Hipogonadismo hipotalámico Bomba de infusión pulsátil de GnRH: Dosis de 5 – 20 µg cada 90 minutos estimula la secreción de gonadotropinas y la maduración del folículo ovárico y la ovulación</p>	
<p>Masculino puberal: Testosterona de hasta 50 mg cada 2-4 semanas en el primer año, 100 mg cada 2- 4 semanas en el segundo año de androgenización y 100 – 200 mg en los años posteriores.</p>		
<p>Fuente: Boehm <i>et al.</i> (2015), Pusiol <i>et al.</i> (2007), Farhat <i>et al.</i> (2010), Rohayem <i>et al.</i> (2017).</p>		

Deficiencia de corticotropina

El diagnóstico de una insuficiencia adrenal primaria o secundaria representa siempre una emergencia médica y no se puede esperar por los resultados de los análisis de laboratorio para decidir su tratamiento. Por estas razones, el tratamiento preventivo con hidrocortisona u otro glucocorticoide durante la preparación preoperatoria, en el transoperatorio y posoperatorio de una cirugía de hipófisis es imprescindible para prevenir los efectos

transitorios o definitivos de la deficiencia de ACTH^{38,39}.

Deficiencia de ACTH

La insuficiencia adrenal secundaria de recién comienzo puede resultar una entidad de difícil diagnóstico, ya que puede cursar en forma subclínica y hacerse sintomática ante situaciones como estrés, infecciones o abordaje quirúrgico⁴. La presencia de astenia, pérdida de peso, náuseas, vomito, hipoglucemia e hipotensión arterial hacen sospechar

<https://doi.org/10.18041/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n1.7279>

Tabla 6. Causas de deficiencia de ACTH e insuficiencia adrenal secundaria

-Suspensión del tratamiento con glucocorticoides o ACTH	-Necrosis isquémica postparto (Enfermedad de Sheehan)
-Cirugía hipofisaria y/o hipotalámica	-Hipofisitis linfocítica
-Radiación hipofisaria y/o hipotalámica	-Infiltraciones granulomatosas
-Posterior al tratamiento del síndrome y de la enfermedad de Cushing	-Trauma craneal
-Macrotumores de la región hipotálamo-hipofisaria	-Infecciones
-Apoplejía hipofisaria	-Hipoplasia, aplasia o ectopia hipofisaria congénita
	-Deficiencia aislada adquirida de ACTH
Fuente: Casamitjana <i>et al.</i> (2003), Kim (2015).	

el diagnóstico de formas crónicas de la enfermedad. En los estudios de laboratorio se observan hipoglicemia, hiponatremia, urea y ácido úrico ligeramente elevados y es necesario la indicación de estudios imagenológicos de la silla turca, para una necesaria valoración de la región hipotálamo-hipofisaria; desde el punto de vista etiológico, cualquier situación que atente contra la función de la glándula y comprometa la producción de ACTH eventualmente se manifestará como insuficiencia suprarrenal secundaria en este caso (Tabla 6) ^{4,5,40}.

En relación con los estudios hormonales fundamentales para la confirmación estarían los niveles disminuidos de ACTH y cortisol¹⁵.

Se recomienda que el cortisol matutino basal se mida entre las 8 y las 9 am. Un nivel por debajo de 3 µg/dL (83 nmol/L) es indicativo de insuficiencia adrenal y en presencia de una concentración plasmática de ACTH normal o baja, es diagnóstico de insuficiencia suprarrenal secundaria y no requiere pruebas de estimulación. Los niveles mayores de 15 µg/dL (413 nmol/L) excluyen el diagnóstico. Se recomiendan las pruebas de estimulación dinámica para valores aleatorios entre 3 y 15 µg/dL⁴¹.

Pruebas de estimulación para el diagnóstico de la deficiencia de ACTH

1. *Prueba de hipoglucemia inducida por insulina (HII)*. La HII en el estudio de la deficiencia de GH se considera la prueba de oro. Los

niveles de cortisol post-hipoglucemia por encima de 550 nmol/L (20 µg/dL) señala adecuado funcionamiento del eje y valores entre 250-500 nmol/L indican una baja reserva de ACTH. Para asegurar un estímulo provocador de liberación de ACTH y cortisol, se debe lograr hipoglucemia (glucemia < 2.2 mmol/L)^{5,35,40}.

2. *Prueba de estimulación rápida con ACTH*. Esta prueba evalúa la respuesta del cortisol sérico al estímulo agudo con ACTH^{42,43}. Se emplea el análogo de la ACTH por vía IV o IM 250 µg y se determina el cortisol a los 0, 30, 60 y 90 minutos. Un cortisol mayor de 23 mg/dl ha demostrado una sensibilidad del 100% para excluir con seguridad una insuficiencia adrenal secundaria. Los valores de cortisol menores o iguales de 400 nmol/L (14 µg/dL) sugieren la presencia de insuficiencia adrenal^{34,42}.

3. *Prueba de estimulación con dosis baja de ACTH*. La dosis de ACTH administrada en este caso es de 1 mg, con ello se logran unas concentraciones plasmáticas de ACTH más cercanas a las fisiológicas⁴². Los niveles de cortisol mayores o iguales de 500 nmol/L (18 µg/dL) descartan la insuficiencia adrenal. Los valores menores de 200 nmol/L (7 µg/dL) son de insuficiencia adrenal franca³⁵.

Prueba de estimulación con CRH. Se considera que puede servir para diferenciar entre

<https://doi.org/10.18041/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n1.7279>

Tabla 7. Causas más frecuentes de hipotiroidismo central

Localización	Causas	
Hipotalámica	Tumores supraselares Adenomas Craniofaringiomas Meningiomas Enfermedad infiltrativa	Gliomas Aneurismas Radioterapia Congénita
Hipofisaria	Tumores selares Craniofaringiomas Metastásica Cirugía Radioterapia Necrosis isquémica post-parto	Aneurisma carótida interna Hipofisitis linfocítica Trauma cráneo encefálico Infecciosa Mutación del receptor de TRH Mutación subunidad beta TSH
Fuente: Ravinovich <i>et al.</i> (2007), Kim (2015), Melmed (2002).		

la deficiencia de ACTH hipofisaria y la infrecuente deficiencia de CRH. Esta no aporta datos adicionales comparado con el cortisol AM^{5,40}.

Tratamiento de la deficiencia de corticotropina

El tratamiento se basa en los preparados de glucocorticoides, el objetivo de la terapia sustitutiva es reproducir, en lo posible, la secreción endógena de cortisol del sujeto sano. Actualmente se recomienda una dosis diaria de hidrocortisona de 15 a 25 mg o se puede emplear prednisona a razón de 5 mg mañana y 2.5 mg noche, para tratar de simular el ritmo circadiano de la cortisolemia^{34,42}.

No se recomienda en el tratamiento de sustitución, glucocorticoides de acción prolongada (dexametasona o betametasona), ya que pueden provocar manifestaciones de síndrome Cushing exógeno en tratamientos prolongados^{15,34}.

En los enfermos con insuficiencia adrenal secundaria no es habitual la deficiencia mineralocorticoide, ya que se puede mantener la producción de aldosterona por el funcionamiento del eje renina-angiotensina-aldosterona, aunque en la

práctica médica observamos pacientes con marcada hipotensión y astenia que solamente se recuperan cuando se introduce el mineralocorticoide sintético 9-alfa-fluorhidrocortisona, que se indica en dosis de 0.05 - 0.1 mg diarios o en días alternos³⁴.

Deficiencia de tiotropina

La deficiencia de tiotropina (TSH) por lesión de las células tiotropas hipofisarias se le denomina hipotiroidismo secundario y aquel que depende de la lesión hipotalámica con deficiencia de TRH se le denomina hipotiroidismo central, en la Tabla 7 se describen sus principales causas^{5,15,35}.

Etiología y diagnóstico de la deficiencia de tiotropina

Con relativa frecuencia, la deficiencia de TSH acompaña a otras deficiencias hormonales adenohipofisaria. Sus principales manifestaciones clínicas recuerdan las del hipotiroidismo primario, aunque se mantiene una funcionalidad mínima tiroidea por el mecanismo de autorregulación. Los síntomas más comunes de hipotiroidismo en adultos son fatiga, letargo, intolerancia al frío, aumento de peso, estreñimiento, cambios en la voz y piel seca, pero la presentación clínica puede

<https://doi.org/10.18041/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n1.7279>

incluir una amplia variedad de síntomas que difieren con la edad, el sexo y el tiempo entre inicio y diagnóstico⁴⁴.

Pruebas para el estudio de la deficiencia de tiotropina

Para el diagnóstico, se plantea la determinación basal de TSH, que puede presentarse en valores normal/bajos o francamente bajos, niveles de tiroxina(T4) y triyodotironina (T3) total y libres, las que pueden estar disminuidas en presencia de hipotiroidismo central (Tabla 8).

Tabla 8. Valores de referencia para las principales hormonas tiroideas			
Hormona	Unidad	Método	Referencia
TSH	mU/L	IRMA	0.25 - 3.75
Tiroxina(T4)	nmol/L	RIA	55 - 170
Triyodotironina (T3)	nmol/L	RIA	1.5 - 3.4
T4 libre	nmol/L	RIA	10 - 22
T3 libre	pmol/L	RIA	1.9 - 5.7
Fuente: Kim (2015), Melmed (2002).			

En la actualidad, se considera a la TSH como el mejor marcador de funcionalidad tiroidea, que sumado a las determinaciones de T4 total o libre han relegado la utilización de pruebas dinámicas para estudiar el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo. No obstante, resulta conveniente conocer la existencia de la prueba de estimulación con TRH, que, aunque ahora se emplea en raras ocasiones, pudiera en un momento determinado aportar información sobre la respuesta del al tratamiento^{5,35}.

Tratamiento del hipotiroidismo secundario

El tratamiento de elección del hipotiroidismo secundario, al igual que en el primario, es la levotiroxina en dosis de sustitución que

pueden oscilar en forma individual entre 100 - 200 µg (0.1-0.2 mg) en una dosis diaria matinal. La dosis de inicio generalmente es de 1.6 µg /kg/día. En pacientes de la tercera edad con enfermedad cardiovascular, se inicia con dosis menores, oscilando entre 12,5 a 50 µg/día con el objetivo de lograr tolerancia, sin repercusión cardiovascular^{34,35}.

Para monitorizar el tratamiento no resulta útil la determinación de TSH. El objetivo principal del tratamiento debe estar en alcanzar remisión de los síntomas clínicos y normalización de los niveles de T4 libre, la cual es la determinación hormonal de mayor importancia para un ajuste adecuado del tratamiento en el hipotiroidismo secundario¹⁷.

Deficiencia de prolactina

La Deficiencia de Prolactina (PRL) se puede encontrar durante el tratamiento de las hiperprolactinemias tumorales o no tumorales con medicamentos agonistas de la dopamina (bromocriptina, cabergolina) o como resultado del tratamiento microquirúrgico o radioterápico de tumores hipofisarios. También se puede encontrar en otras causas de deficiencias hormonales combinada, entre ellas el síndrome Sheehan o algunas enfermedades infiltrativas⁴⁶. Hasta el momento no existe evidencia de que la deficiencia o insuficiencia en los niveles de PRL pueda establecer la aparición de una entidad o un cuadro clínico que requiera tratamiento. Las concentraciones menores de 100 pmol/L han sido sugeridas como un marcador confiable de hipopituitarismo severo. Se puede considerar la agalactia como la principal manifestación clínica de la deficiencia de PRL^{1,47-49}. La hiposecreción de PRL puede acompañar a otras insuficiencias hipofisarias, debido a ello, en algunas pruebas dinámicas que se emplean para el estudio de otras hormonas adenohipofisarias, es recomendable incluir las dosificaciones de PRL^{4,5,50}.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiación

Los autores declaran no tener fuentes de financiación.

Referencias

- Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. Pituitary. 2006;9(4):335-42. <https://doi.org/10.1007/s11102-006-0416-5>
- Kim SY, Diagnostics and Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. Lancet. 2016;388(10058):2403-15. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30053-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30053-8)
- Prodham F, Caputo M, Mele C, Marzullo P, Aimaretti G. Insights into non-classic and emerging causes of hypopituitarism. Nat Rev Endocrinol. 2020;1-16. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00437-2>
- Alexandraki KI, Grossman AB. Management of hypopituitarism. J Clin Med. 2019;8(12):2153. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fjcm8122153>
- Kim SY. Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism. Endocrinol Metab (Seoul). 2015 Dec;30(4):443-55. <https://doi.org/10.3803/enm.2015.30.4.443>
- Lamberts SWJ, De Herder WW, van der Lely A-J. Pituitary insufficiency. Lancet. 1998;352(9122):127-34. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)85043-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)85043-5)
- Hall JG. The early history of Pallister-Hall syndrome—Buried treasure of a sort. Gene. 2016;589(2):100-3. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.01.003>
- Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. Jama. 2017;317(5):516-24. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>
- Regal M, Páramo C, Sierra JM, García Mayor R V. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;55(6):735-40. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01406.x>
- Rosen T, Bengtsson B-Å. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. Lancet. 1990;336(8710):285-8. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91812-O](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91812-O)
- Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, Tamhane S, Prokop LJ, Nippoldt TB, et al. Mortality in adults with hypopituitarism: a systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2017;56(1):33-42. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1159-3>
- 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(6):1587-609. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0179>
- Yuen KCJ, Llahana S, Miller BS. Adult growth hormone deficiency: clinical advances and approaches to improve adherence. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019;14(6):419-36. <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1689119>
- Puche JE, Castilla-Cortázar I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. J Transl Med [Internet]. 2012;10(1):224. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-224>
- Ravinovich IH, Alfonso GO, Vela ET, Youdale SW, Bauset MC, Peral AG, et al. Guía clínica del tratamiento hormonal sustitutivo de las deficiencias hormonales de la hipófisis anterior. Endocrinol y Nutr. 2007;54(1):34-43. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(07\)71403-1](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(07)71403-1)
- Hartman ML, Crowe BJ, Biller BMK, Ho KKY, Clemmons DR, Chipman JJ, et al. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):477-85. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8216>
- Boguszewski CL. Update on GH therapy in adults. F1000Res. 2017 Nov 16;6:2017. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12057.1>
- Beverly M. K. Biller, Mary H. Samuels, Anthony Zagar, David M. Cook, Baha M. Arafah, Vivien Bonert, Stavros Stavrou, David L. Kleinberg, John J. Chipman, Mark L. Hartman, Sensitivity and Specificity of Six Tests for the Diagnosis of Adult GH Deficiency, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002;87(5):2067-2079. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8509>
- Gordon M, Levy R, Gut R, Germak J. Trends in growth hormone stimulation testing and growth hormone dosing in adult growth hormone deficiency patients: results from the AN-SWER Program. Endocr Pract. 2016;22(4):396-405. <https://doi.org/10.4158/ep14603.or>
- Yuen KCJ, Tritos NA, Samson SL, Hoffman AR, Katznelson L. American association of

<https://doi.org/10.18041/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n1.7279>

- clinical endocrinologists and American college of endocrinology disease state clinical review: update on growth hormone stimulation testing and proposed revised cut-point for the glucagon stimulation test in the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Endocr Pract.* 2016;22(10):1235-44. <https://doi.org/10.4158/ep161407.dscr>
21. Haijma S V, van Dam PS, de Vries WR, Maitimu-Smeele I, Dieguez C, Casanueva FF, et al. The GHRH/GHRP-6 test for the diagnosis of GH deficiency in elderly or severely obese men. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(4):575-80. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01887>
 22. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Treatment of adult growth hormone deficiency with human recombinant growth hormone: an update on current evidence and critical review of advantages and pitfalls. *Endocrine.* 2018;60(2):203-18. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1492-1>
 23. Díez JJ, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Treatment with growth hormone for adults with growth hormone deficiency syndrome: benefits and risks. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):893. <https://dx.doi.org/10.3390%2Fijms19030893>
 24. 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>
 25. Richard-Eaglin A. Male and Female Hypogonadism. *Nurs Clin North Am.* 2018;53(3):395-405. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.04.006>
 26. GP C. Secondary adrenal insufficiency. In: *The Diagnostic and Treatment of Pituitary Insufficiency.* Ed SWJ Lamberts, Biosci Ltd, Bristol. 1997;39 - 61.
 27. Gómez-Pan A, Salvador J, Caso E E-MHR-A. Utilidad diagnóstica y terapéutica de La hormona liberadora de gonadotropinas y sus análogos. *Av en Med Interna.* 1989;2:76-93.
 28. Hayes FJ, Welt CK, Martin KA, Crowky WFJ. Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency: Differential Diagnosis and Treatment. *Endocrinologist.* 1999;9(1).
 29. Yen SS. Female hypogonadotropic hypogonadism. Hypothalamic amenorrhea syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993 Mar;22(1):29-58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8449187/>
 30. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Sep;11(9):547-64. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.112>
 31. Fraietta R, Zylberstejn DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism revisited. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):81-8. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(Sup01\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(Sup01)09)
 32. Pusiol E. Segundo Consenso Argentino sobre patologías endocrinológicas. *Rev argent endocrinol metab.* 2007;131-2.
 33. Farhat R, Al-zidjali F, Alzahrani AS. Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotrophichypogonadism. *Pituitary.* 2010;13(2):105-10. <https://doi.org/10.1007/s11102-009-0203-1>
 34. Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov R V, Kurbatov DG. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Probl Endocrinol.* 2016;62(6):78-80. <https://doi.org/10.14341/probl201662678-80>
 35. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2015. **eBook ISBN: 9780323341578**
 36. Melmed S KD. Anterior pituitary In: *William: Textbook of Endocrinology 12.* 12th ed. P. Reed Larsen et al, editor. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2002. 177-279 p. **eBook ISBN:9781437736007**
 37. Rohayem J, Hauffa BP, Zacharin M, Kliesch S, Zitzmann M, Group" "German Adolescent Hypogonadotropic Hypogonadism Study, et al. Testicular growth and spermatogenesis: new goals for pubertal hormone replacement in boys with hypogonadotropic hypogonadism? a multicentre prospective study of hCG/rFSH treatment outcomes during adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(1):75-87. <https://doi.org/10.1111/cen.13164>
 38. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003;139(3):194-204. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-3-200308050-00009>

39. Buttgereit F, Burmester G-R, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet*. 2005;365(9461):801-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17989-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17989-6)
40. Casamitjana R. Actualización de pruebas funcionales en endocrinología. *Endocrinol y Nutr*. 2003;50(6):250-6. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(03\)74535-5](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(03)74535-5)
41. Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson CJ. Adrenal insufficiency: physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clin Chim Acta*. 2020;505:78-91. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.01.029>
42. de Miguel Novoa P, Vela ET, García NP, Rodríguez MM, Guerras IS, Masó AA. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto. *Endocrinol y Nutr*. 2014;61:1-35. [https://doi.org/10.1016/s1575-0922\(14\)73526-0](https://doi.org/10.1016/s1575-0922(14)73526-0)
43. Lieberman SA, Hoffman AR. The somatopause: should growth hormone deficiency in older people be treated? *Clin Geriatr Med*. 1997;13(4):671-84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9354748/>
44. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390(10101):1550-62. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30703-1)
45. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
46. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Riderskamp P. The Effect of Long-Term Glucocorticoid Therapy on Pituitary-Adrenal Responses to Exogenous Corticotropin-Releasing Hormone. *N Engl J Med*. 1992 Jan 23;326(4):226-30. <https://doi.org/10.1056/nejm199201233260403>
47. Hernández Yero JA, Jorge González R. Consideraciones sobre el diagnóstico por imágenes de las masas selares. *Rev Cuba Endocrinol*. 2005;16(3). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532005000300005
48. Kauppila A, Chatelain P, Kirkinen P, Kivinen S, Ruokonen A. Isolated prolactin deficiency in a woman with puerperal lactogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(2):309-12. <https://doi.org/10.1210/jcem-64-2-309>
49. Toledano Y, Lubetsky A, Shimon I. Acquired prolactin deficiency in patients with disorders of the hypothalamic-pituitary axis. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(4):268-73. <https://doi.org/10.1007/bf03346292>
50. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(7):506-10. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1017810>