

## Niveles de ACTH y cortisol en pacientes hipofisectomizados

J. J. VALLO DE CASTRO, A. VERGARA DE CAMPOS, M. A. SANJUAN CASTILLO, J. V. BARBERA ALACREU y J. RICO IRLES.

Departamento de Medicina Interna. Primera Cátedra de Patología Clínica Médica y Cátedra de Neurocirugía. Hospital Provincial y Clínico Moreno de Mora. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz.

(Recibido, 28 de noviembre de 1983.)

### RESUMEN

Los autores describen su experiencia sobre la evolución del eje hipófiso-suprarrenal, tras la hipofisectomía total, realizada en 6 pacientes portadores de diversos tumores del área selar, que condicionaron la extirpación total de la glándula por vía subfrontal. Destacan la persistencia de niveles normales de ACTH tras la intervención, de una menor bioactividad y con pérdida de los mecanismos de regulación fisiológicos de esta hormona. Se cotejan estos hallazgos con los descritos en la escasa bibliografía existente al respecto.

### SUMMARY

The authors describe their experience in the evolution of the pituitary-adrenal axis, following a total hypophysectomy, performed on six patients suffering from different tumours in the area of the sella, which required the removal of the entire gland, by the subfrontal way. They stress the persistence of normal ACTH levels after the operation, a lower bioactivity and a loss of the physiological mechanisms which regulate this hormone. These findings are compared with those described in the limited bibliography existing on this subject.

### INTRODUCCION

Clásicamente se ha considerado que la extirpación de la hipófisis conllevaba a un estado de carencia absoluta de hormonas hipofisarias. Desde hace unos 10 años se inicia la aplicación de las técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) al estudio hormonal de estos sujetos<sup>1</sup>. Desde entonces se han publicado diversos trabajos sobre el tema, que a pesar de ser escasos numéricamente la conclusión principal que se puede obtener es que tras la hipofisectomía la función adenohipofisaria permanece conservada, en mayor o menor grado, en un gran número de enfermos<sup>1-5</sup>.

Quizás uno de los puntos que goza de menor preferencia a la hora de su estudio es el eje hipofisario-suprarrenal. Muy pocos de los trabajos publicados estudian conjuntamente la secreción de ACTH y de cortisol, tras la hipofisectomía, valorando la función del eje hipofisario-suprarrenal exclusivamente a través de las cifras de cortisol y/o de sus metabolitos en la mayoría de los casos.

En 1979, LINDHOLM<sup>6</sup> efectúa un estudio del eje hipofisario-suprarrenal en sujetos sanos, hipofisectomizados y portadores de tumores hipofisarios. Este autor describe que no existe diferencia entre la reserva hipofisaria de ACTH de los tres grupos, objetivándose, sin embargo, una gran afectación de la secreción del cortisol en los dos últimos.

Casualmente, en un seguimiento efectuado por nosotros en un paciente hipofisectomizado hallamos unos resultados similares a los de LINDHOLM. Debido a este hecho y teniendo

en cuenta la escasa bibliografía sobre el tema, decidimos iniciar un exhaustivo estudio del eje hipofisario-suprarrenal en el pre y postoperatorio de una serie de pacientes sometidos a hipofisectomía total, cuyos resultados describimos a continuación.

### MATERIAL Y METODO

#### 1. Pacientes

Se estudian 6 pacientes sometidos a hipofisectomía total por vía subfrontal, a causa de diversas tumoraciones del área selar, realizadas en el Hospital Provincial y Clínico Moreno de Mora de Cádiz durante los 3 últimos años.

El criterio de selección de pacientes fue el padecer tumoraciones del área selar suficientemente grandes que obligasen a efectuar una hipofisectomía total. Fueron rechazados pacientes intervenidos por vía transesfenoidal, ya que el objetivo de ésta es efectuar la menor resección de tejido hipofisario, con el fin de no mantener un tratamiento permanente sustitutivo<sup>7</sup>.

Los pacientes 1 y 2 eran un varón de 58 y una hembra de 27 años, respectivamente, que eran portadores de adenomas cromóforos con intensa afectación radiológica de la silla turca (grado IV de HARDY<sup>7</sup>) y de las vías ópticas.

La paciente 3 era una hembra de 68 años, portadora de un glioma del quiasma óptico, que se extendía en el interior de la silla turca. Por tal motivo se efectuó la hipofisectomía.

Los pacientes 4 y 5 eran dos varones de 8 y 13 años, respectivamente, portadores de craneofaringiomas, con extensión supra e intraselar el 4 y exclusivamente intraselar el 5.

La paciente 6 era una hembra de 28 años, portadora de un adenoma eosinófilo (GH secretante), recurrente tras la hipofisectomía transefenoidal, con intensa afectación de las vías ópticas.

Todos los pacientes fueron sometidos a hipofisectomía total por vía subfrontal, según técnica clásica<sup>8</sup>. Posteriormente fueron irradiados con tele gammaterapia a una dosis total de 5.000 rads.

**1. Determinaciones hormonales**

Se efectuó un seguimiento del ritmo circadiano de ACTH y cortisol, así como pruebas de reserva hipofisaria de ACTH (metopirona y lisin/8/vasopresina) en el preoperatorio y a los 3 ó 5 meses tras la intervención. En el postoperatorio se anuló el tratamiento sustitutivo 72 horas antes de las determinaciones.

— *Ritmo circadiano:* Se efectuó su control tras venopuntura entre las 7 y 9 a.m. y las 8 y 10 p.m.

— *Pruebas de reserva hipofisaria de ACTH:*

— *Lisin/8/vasopresina:* Se utilizó vasopresina Sandoz (solución acuosa) a una dosis de 10 unidades internacionales por vía intramuscular. Las muestras fueron recogidas a los 0, 30, 60, 90 minutos. Previamente se procedió a la cateterización del enfermo con Abbocath número 18, unas 2 horas antes del inicio de la prueba. En los cuadros de resultados sólo se expresa la concentración máxima que alcanzó en cada estimulación.

— *Metopirona:* Se utilizó metirapona Ciba, a una dosis única de 30 mg. por kg. de peso, por vía oral, administrada a las 12 p.m. y se recogía la muestra a las 8 a.m.

Las determinaciones se efectuaron por RIA. Para la ACTH el método de doble anticuerpo y para el cortisol el «tubo/Coated». Las muestras se mantuvieron a 4.º desde su extracción hasta su determinación, siendo el tiempo transcurrido entre ambas siempre menor de 72 horas.

Cada determinación hormonal se efectuó sobre la media de dos muestras, extraídas con un intervalo de media hora, salvo la Lisin/8/vasopresina, por obvias razones.

**3. Criterios de normalidad**

Para los niveles basales se consideró normal una cifra de ACTH entre 15 y 100 pg/ml. y para el cortisol de 9 a 20 mcg/100 ml.<sup>9-11</sup>

Para la prueba de lisin/8/vasopresina se consideró normal un ascenso del nivel basal del 40 ó 50 % como mínimo. Cifras de ACTH entre 70 y 100 pg/ml. con una basal menor de 45 pg/ml. también se consideraron normales<sup>10,12</sup>.

Para la prueba de metopirona se mantuvieron los mismos patrones de normalidad que para la lisin/8/vasopresina. El cortisol se redujo, en todas las pruebas (no expresado en el capítulo de resultados), al menos en un 50 % sobre las cifras basales.

**4. Método estadístico**

Se aplicó el test de Wilcoxon a los niveles basales de ACTH y cortisol, correspondientes a las series matutinas y vespertinas.

**RESULTADOS**

**1. Ritmo circadiano. Niveles basales**

Las cifras de ACTH en el preoperatorio (Fig. 1) se encuentran dentro de la normalidad, salvo en un caso (el 3) que alcanza valores de 190 pg/ml. En este paciente no existía evidencia clínica de hipercorticismismo; asimismo, el cortisol se encontraba normal (cuadro 1).

Tras la intervención, la ACTH se mantuvo prácticamente invariable con respecto al preoperatorio, no existiendo diferencias significativas entre ambas concentraciones. Se objetivó una menor dispersión de las cifras de ACTH respecto al preoperatorio (Fig. 1).

En el preoperatorio no se objetiva ritmo circadiano, salvo en el paciente 3. En el postoperatorio sólo el caso 1 siguió el ritmo (Fig. 1).

El cortisol preoperatoriamente se mantiene dentro de los

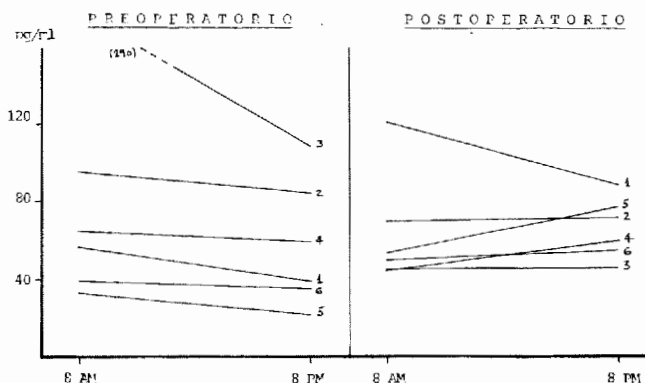


Fig. 1.—Niveles de ACTH en el pre y postoperatorio en los seis pacientes. Destacamos que tras la hipofisectomía disminuye la dispersión de los valores de ACTH, manteniéndose en límites normales.

CUADRO 1

**RESULTADOS DE LA MEDICION DE LOS NIVELES BASALES DEL ACTH Y DEL CORTISOL.**  
Los valores de cortisol se expresan en mcg/100 ml. y los de ACTH en pg/ml.

		Preoperatorio					
Paciente		1	2	3	4	5	6
Cortisol	a.m.	9,5	19,5	10,8	8,5	17	8
	p.m.	4,3	5,2	2,4	4,2	8,6	12
ACTH	a.m.	58	96	190	65	33,5	40
	p.m.	40	85	110	60	22,5	36
		Postoperatorio					
Cortisol	a.m.	10,5	1,8	8,6	—	1,6	4
	p.m.	5,4	8,1	4,7	—	1	8
ACTH	a.m.	122	70	46	45,5	54	50
	p.m.	90	72	46	60	78	55

límites normales, aunque bajos (cuadro 1). Tras la intervención, éste disminuye de una manera apreciable, aunque por escaso margen no presenta significación estadística (t = + 1), justificable por el bajo número de pacientes de la serie (n = 5) (Fig. 2).

Preoperatoriamente, parece mantenerse el ritmo circadiano, salvo en el paciente 6. Tras la intervención, éste se pierde.

**2. Reserva hipofisaria**

Las cifras de ACTH, en el preoperatorio, no sufren aumento tras la estimulación con lisin/8/vasopresina ni con metopirona. Las cifras expresadas en el cuadro 2 y en la figura 3 son los niveles máximos que alcanzó la ACTH en tomas a los 30, 60 ó 90 minutos después de administrar el estímulo en caso de la lisin/8/vasopresina, y a las 8 a.m. en la metopirona. Como se aprecia en la figura 3, los niveles tras la estimulación son prácticamente iguales que los basales, salvo en el paciente 3 que descienden claramente (cuadro 2). No se pudo determinar ACTH en el preoperatorio de los pacientes 1 y 4 por deterioro de las muestras.

En el postoperatorio (Fig. 3) sólo presenta respuesta positiva el paciente 4. El resto de los pacientes no presentan ningún tipo de respuesta al estímulo tras la intervención. No hubo diferencias en la respuesta en función del estímulo empleado.

## NIVELES DE ACTH Y CORTISOL EN PACIENTES HIPOFISECTOMIZADOS

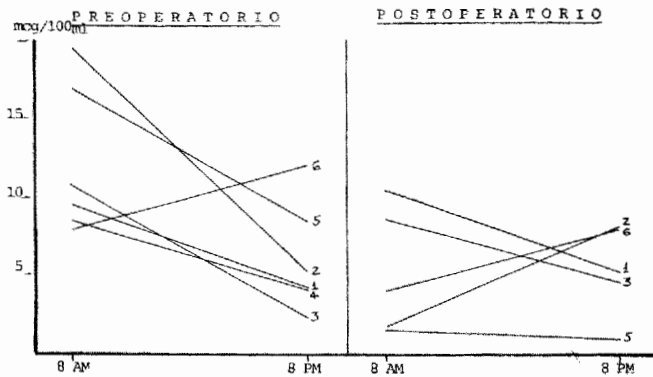


Fig. 2.—Niveles de cortisol en el pre y postoperatorio de los seis pacientes. Destacamos que no hay significación estadística (test de Wilcoxon) entre los valores obtenidos en ambos periodos.

CUADRO 2

**RESULTADOS DE LA MEDICION DE ACTH Y CORTISOL TRÁS LAS PRUEBAS DE ESTIMULACION.**  
La lisina/8/vasopresina está representada por (') y la metopirona por (\*). El cortisol que se muestra es el obtenido tras la estimulación con vasopresina.

Paciente		Preoperatorio		Postoperatorio	
		Basal	Pico	Basal	Pico
2	ACTH .....	90'	90'	90' 72*	90' 72*
	Cortisol .....	18,5	26	2,9	4,8
3	ACTH .....	190'	120'	46*	43*
	Cortisol .....	6	11,2	—	—
4	ACTH .....	—	—	45'	90'
	Cortisol .....	—	—	2	8
5	ACTH .....	22,5*	18*	78*	63*
	Cortisol .....	—	—	—	—
6	ACTH .....	36'	36'	46'	50'
	Cortisol .....	7,5	18	5,3	7,2

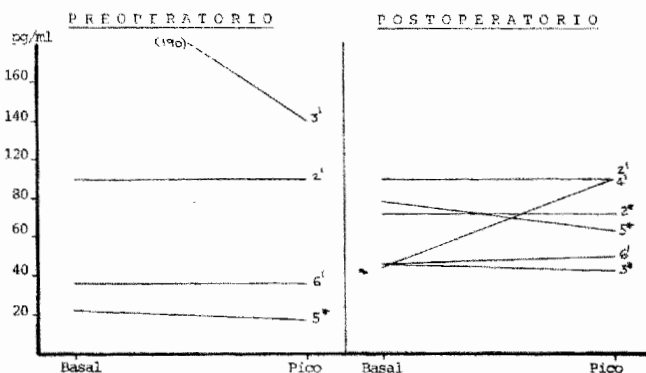


Fig. 3.—Respuesta de la ACTH a la estimulación de lisin-8-vasopresina (') y a la metopirona (\*). No se observa respuesta de la ACTH tras la administración de ambos estímulos.

El cortisol, preoperatoriamente, presenta una buena respuesta, en los casos en que se efectuó su determinación, tras la prueba de la lisin/8/vasopresina (2, 3 y 6) (Fig. 4). Postoperatoriamente, el cortisol disminuye de una manera intensa, tanto su capacidad de respuesta como la cifra basal, considerándose la respuesta como negativa.

Como nota a destacar, se advierte una falta de relación entre las cifras de ACTH y cortisol en los pacientes a los que se efectuaron ambas determinaciones, tanto en el pre como en el postoperatorio, ya que las cifras de cortisol expresadas son parejas con las de ACTH.

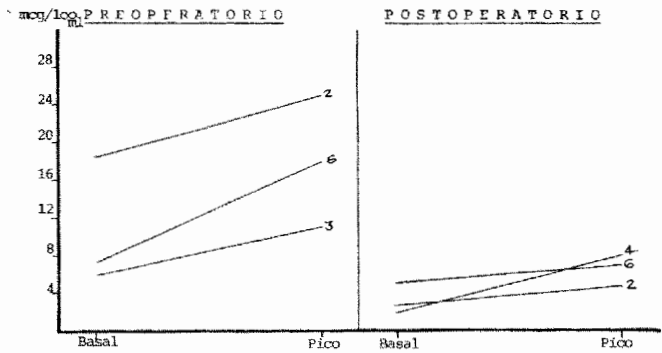


Fig. 4.—Respuesta del cortisol a la lisin-8-vasopresina. En el preoperatorio se observa respuesta del cortisol tras el estímulo, que se pierde en el postoperatorio.

A modo de resumen del estudio clínico, que no hemos desarrollado en este trabajo a fin de no ampliarlo en exceso, cabe destacar que la evolución de nuestros pacientes, tras la intervención, no presentó importantes complicaciones. La diabetes insípida transitoria, en los primeros 15 días tras la hipofisectomía, fue la regla en todos nuestros pacientes, que cedió tras tratamiento adecuado.

### DISCUSION

Se considera clásicamente que la hipofisectomía produce en el sujeto un estado de carencia hormonal tal que es menester mantenerlo con un tratamiento sustitutivo permanente.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo difieren de los considerados como clásicos, ya que se advierten niveles de ACTH tras la intervención.

Los estímulos empleados pueden considerarse idóneos. La metopirona tiene una acción predominantemente hipotálámica, y presenta una alta fiabilidad. La lisin/vasopresina actúa a nivel hipotálámico y también directamente sobre la hipófisis<sup>11</sup>. No se utilizó la hipoglucemia insulínica porque la labilidad emocional de los pacientes nos desaconsejaba someterlos a una situación de mal estado general.

Ante estos resultados se pueden objetivar diversos hechos:

1) La ACTH no disminuye, al menos de manera importante, tras la hipofisectomía total en nuestros pacientes. Clásicamente es conocido el hecho de que con una alta frecuencia se pueden hallar restos de tejido hipofisario en todo lo que fue la bolsa de Rathke<sup>13</sup>. Es posible que tras la hipofisectomía, o incluso antes, cuando el tumor hubiese destruido la mayor parte de la glándula, estos restos embrionarios se pusiesen en funcionamiento, dando una secreción, en mayor o menor grado, de ACTH<sup>1</sup>.

Por otra parte, hemos de tener en cuenta que la cucharilla del neurocirujano no accede a la porción más proximal de la hipófisis. Es posible que tras la intervención se produzca una regeneración de esta porción, dando lugar a la producción de ACTH<sup>1</sup>. En las ratas este hecho ha sido confirmado para las células tireotropas y gonadotropas, aunque no a nivel de las células corticotropas<sup>14</sup>.

Ambos hechos, unido a la resistencia a la agresión tumoral o quirúrgica de la célula corticotropa<sup>15-17</sup>, justificarían el mantenimiento de los niveles de ACTH tras la intervención.

2) La ACTH no sigue un ritmo circadiano. Parece ser que la mayoría de las alteraciones hormonales que producen los adenomas hipofisarios no secretantes grandes se

deben a la compresión que ejercen sobre el sistema portal hipofisario<sup>18</sup>. Esta lesión impediría la actuación del CRF sobre las células corticotropas con una secuencia circadiana, justificándose la ausencia del mismo ritmo en la ACTH.

La compresión hipotalámica, tumoral o quirúrgica, puede justificar este hecho. Si bien el ritmo circadiano se origina en estructuras superiores, el CRF se produce en el hipotálamo<sup>19,20</sup> y, por tanto, su compresión alteraría la secreción de este factor.

3) Tras la hipofisectomía total el cortisol no parece tener relación con la ACTH. Es posible que las células corticotropas de estos pacientes tengan alterado el mecanismo de producción y/o secreción del complejo ACTH/LPH, dando lugar a una hormona sin actividad biológica, pero capaz de detectarse mediante el RIA<sup>6</sup>.

La secreción de un factor que regulase la actividad periférica de la ACTH, por parte de la hipófisis sana, podría justificar igualmente este resultado. La falta de síntesis de este factor provocaría unos niveles altos de ACTH, sin correspondencia por parte del cortisol<sup>6</sup>.

4) Las pruebas de reserva de ACTH son negativas. La secreción de niveles bajos de cortisol por parte de la corteza adrenal podrían estimular continuamente, por medio del mecanismo de retroalimentación, a las células corticotropas remanentes tras la hipofisectomía, estando por tanto al límite de su producción máxima.

También podría ocurrir que las células que se encargan de producir ACTH tras la intervención se hallen en un período de inmadurez fisiológica, alterándose, por exceso o por defecto, la recepción de estímulos ACTH-secretantes. Ambas situaciones provocarían una nula reserva hipofisaria.

La estimulación que sufre el cortisol tras la prueba de la lisin/8/vasopresina puede ser debida a la acción que per se tiene este péptido sobre la corteza suprarrenal<sup>11</sup>.

En conclusión, cabe decir que en nuestros pacientes, hipofisectomizados por padecer grandes tumores del área sellar, la ACTH no desciende de una manera valorable tras la intervención. No obstante, parece tener una bioactividad menor a la normal, que hace que se pierda en gran parte su actividad sobre la suprarrenal.

La evolución de los pacientes hipofisectomizados, transcurridos el primer año del postoperatorio, es desconocida, y será objeto de posteriores estudios. Los escasos trabajos

que se han ocupado de este último aspecto indican que se produce un acoplamiento entre la secreción de ACTH y cortisol en el postoperatorio muy tardío<sup>2</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

- MURIE, N.; FAIVRE, J.; MENAULT, F.; KETELSLEGER, J. M.; FRANCHIMONT, P.—Devenir endocrinien des adultes hypophysectomisés, à l'exclusion du diabète insipide.—Ann. Endocr., 34, 133, 1973.
- LAURENT, M. F.; GOURMELEN, M.; BOYET, F., y PEILLON, F.—Etude de la fonction corticotrope chez 16 sujets opérés d'une tumeur hypophysaire.—Ann. Endocr., 39, 267, 1978.
- LINDHOLM, J.; RASMUSSEN, P., y KORSGAARD, O.—Endocrine function in patients with pituitary adenomas before and after hypophysectomy.—Acta Endocrinol., 82, 52, 1976.
- MURIE, N.; GABAUDE, B.; JAVALET, A., y HUGUENIN, A.—Variations du taux plasmatique d'hormone corticotrope après injection intraveineuse de metyrapone.—Nouv. Presse Med., 6, 1359, 1977.
- FAGLIA, G.; AMBROSI, B.; BECK-PECCOZ, P., y TRAVAGLINI, P.—Hypothalamic-Pituitary-Adrenal function in patients with pituitary tumours.—Acta Endocrinol., 73, 223, 1973.
- LINDHOLM, J.; HUMMER, L.; KEHLET, H.; RIISHEDE, J.; Blichert-TOFT, M.; DINESEN, B.—Plasma corticotropine and cortisol in patients with pituitary adenoma.—J. Clin. Endocrinol. Metab., 48, 348, 1979.
- HARDY, J.—The transphenoidal approach to the pituitary.—En Neuroendocrinology, de D. T. Krieger, H. P. Publishing Co. Inc. New York, p. 285, 1980.
- KEMPE, L. G.—Tumor hipofisario. Craneofaringioma.—En Técnicas Neuroquirúrgicas. Volumen I, Berlin, Barcelona, pp. 79-73, 1972.
- PETERSEN, K.: ACTH in normal children and children with pituitary and adrenal diseases.—Acta Paediatr. Scand., 70, 341, 1981.
- JARA, A.—Hormonas adenohipofisarias, su exploración.—En Endocrinología y Metabolismo, de J. M. Palacios Mateos., Ed. Paz-Montaño. Madrid, pp. 35-49, 1977.
- TAKEUCHI, J.; SUGIMOTO, T.; YOSHIMI, T.; NANNO, M., y HANDA, H.—Hypothalamic-pituitary-adrenal function in pituitary adenoma and craneofaringioma.—Surg. Neurol., 8, 423, 1977.
- MORNEX, R.; MALLEIN, R.; BIZOLLON, C.; PELLET, H.; DURAND, H., y FITOUSSI, R.—Effets de la lysine vasopressine sur les sécrétions antehypophysaires.—Sem. Hóp. Paris, 48, 267, 1972.
- TESTUT, L., y LATARGET, A.—Hipófisis.—En Anatomía Humana. Volumen III, Ed. Salvat. Barcelona, pp. 1093-1094, 1976.
- GROSS, D. S.—Hormone production in the hypophyseal pars tuberalis of intact and hypophysectomized rats.—Endocrinology, 112, 733, 1983.
- RODRIGUEZ, P.; SOLER, J.; MORENO, J., y PATO, I.—Síndrome de Cushing.—Medicine (3.ª serie), 17, 1123, 1981.
- NABARRO, J. D. N.—Pituitary surgery for endocrine disorders.—Clin. Endocrinol., 13, 285, 1980.
- TAKEUCHI, J.; NARUO, J.; YOSHIMI, T.; NANNO, M., y HANDA, H.—Hypothalamic-pituitary-adrenal function in pituitary adenoma and craneofaringioma (Part II).—Surg. Neurol., 8, 428, 1977.
- ARAFAH, B. M.; BRODKEY, J. S.; MANNI, A.; VELASCO, M. E.; KAUFFMAN, B., y PEARSON, O. H.—Recovery of pituitary function following surgical removal of large non-functioning pituitary adenoma.—Clin. Endocrinol., 17, 213, 1982.
- SAFFRAN, M., y SCHALLY, A. V.—The status of the corticotropine releasing factor.—Neuroendocrinology, 24, 359, 1977.
- GUILLEMIN, R.—Hypothalamic hormones: releasing and inhibition factor.—En Neuroendocrinology, de D. T. Krieger, H. P. Publishing Co. Inc. New York, p. 23, 1980.