

GUÍA 4

GUÍA DE RECOMENDACIONES EN PACIENTES CON PATOLOGÍA DE HIPÓFISIS Y ADRENAL EN FASE DE CONFINAMIENTO O ENFERMEDAD AGUDA POR COVID-19

Paul Camperos¹, Dora Millar², María Esperanza Velásquez³, Marvelys Pérez³, Grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

¹Servicio de Endocrinología, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas. ²Servicio de Endocrinología, Hospital Domingo Luciani, Caracas. ³Servicio de Endocrinología Hospital de Niños “J.M. de los Ríos”, Caracas

Rev Venez Endocrinol Metab Volumen 18 Supl 1 Agosto 2020: 39-44

RESUMEN

La pandemia por síndrome respiratorio agudo severo por infección por coronavirus 19 (SARS-COVID19) representa un gran reto para los sistemas de salud mundiales. El distanciamiento social y la cuarentena han afectado la forma del cuidado de pacientes con patología hipofisaria y adrenal. El cuidado de estos pacientes requiere un equipo multidisciplinario de especialistas, a menudo con casos complejos para diagnóstico y tratamiento, incluyendo la cirugía hipofisaria. La disrupción y los requerimientos de adaptación ante la pandemia hacen necesario proveer una guía del cuidado adecuado de estos pacientes a nivel local con nuestros recursos.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; tumores de hipófisis; enfermedad de Cushing; insuficiencia adrenal

RECOMMENDATIONS GUIDE FOR PATIENTS WITH PITUITARY AND ADRENAL PATHOLOGY IN CONFINEMENT PHASE OR ACUTE COVID-19 DISEASE

ABSTRACT

The pandemic by acute severe respiratory syndrome for coronavirus 19 (SARS-COVID19) represents a big challenge for health systems worldwide. Social distancing and quarantine have affected usual care of patients with pituitary and adrenal disease. Care for these patients requires a multidisciplinary team of specialists, frequently with complex cases for diagnoses and treatment, including pituitary surgery. Disruption and adapting to these requirements in light of this pandemic makes a need for providing care guidance for these patients on a local level with our resources.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; pituitary tumors; Cushing's disease; adrenal insufficiency

Artículo recibido en: Junio 2020. Aceptado para publicación en: Julio 2020

Dirigir correspondencia a: Paul Camperos, **Email:** paul.camperos@cmdlt.edu.ve y
Ma. Esperanza Velásquez, **Email:** mevelasque@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La práctica clínica del manejo de la patología tumoral de hipófisis, adrenal y neuroendocrinología ha sido impactada por la pandemia de síndrome respiratorio severo agudo por infección del coronavirus 2019 (SARS-COVID19). Afrontamos disminución del acceso, retraso en el diagnóstico y tratamiento, aumento del riesgo quirúrgico y cambio del manejo de las infecciones en los pacientes. Adicionalmente existe preocupación acerca del riesgo de contagio en el personal de salud.

Algunos miembros del Grupo de Neuroendocrinología de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, realizamos una revisión exhaustiva y discusión de los posibles escenarios clínicos a los que se enfrentan los pacientes con Patología Hipofisaria y Adrenal, desarrollando unas guías de cuidado para el manejo, control y seguimiento de los mismos, las cuales se adaptan a las circunstancias relacionadas con infección por COVID 19. Algunas de las sugerencias están basadas en la evidencia disponible hasta la fecha y otras se fundamentan en la buena práctica clínica en base al análisis de los recursos disponibles actualmente. Por lo tanto, las mismas deben ser reevaluadas periódicamente y completadas en base a la data emergente.

EN CASO DE TUMOR DE HIPÓFISIS CON INDICACIÓN QUIRÚRGICA, ¿QUE PREVISIONES Y AJUSTES DE TRATAMIENTO SE DEBEN HACER?

- Diferir las pruebas diagnósticas en la medida de lo posible, por un periodo menor de 6 meses.
- Iniciar tratamiento médico si está indicado y según lo disponible¹.
- Tratar activamente las comorbilidades originadas por la patología tumoral y los síndromes de hipersecreción o hipofunción, en especial: hipopituitarismo, diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, insuficiencia adrenal secundaria, diabetes insípida, apoplejía hipofisaria, secreción inapropiada de hormona antidiurética, hipercoagulabilidad y enfermedad cardiovascular².
- Diferir la cirugía transesfenoidal (CTE) o procedimientos invasivos por un tiempo menor de 6 meses, a menos que se considere una emergencia o urgencia.
- No debe diferirse la cirugía en situaciones de emergencia o urgencia como: apoplejía hipofisaria con clínica severa o con deterioro progresivo, pérdida visual aguda severa u otro efecto de masa significativo y sospecha de patología maligna³.
- Hacer la(s) prueba(s) para COVID-19 en el preoperatorio a los pacientes y garantizar el uso de adecuado EPP (equipo de protección personal) por el equipo quirúrgico.
- En pacientes que requieran monitoreo regular, garantizar acceso a la atención médica con centros de llamadas o consultas por telemedicina y permitir el acceso a la clínica y a los componentes del equipo multidisciplinario en caso de ser necesario.
- Los ajustes de déficits hormonales pueden hacerse por clínica (evaluando signos y síntomas) y los exámenes de laboratorio de control pueden diferirse por un periodo de tiempo no mayor de 6 meses. Cuando estén disponibles, sugerir los servicios de toma y procesamiento de muestras en la casa y de reportes a distancia.
- Deben revisarse periódicamente los protocolos de manejo considerando los recursos disponibles. Evaluar particularmente la dificultad en el acceso a centros especializados y la escasez de medicamentos.
- En acromegalia severa sin trastorno del campo visual, iniciar e intensificar el tratamiento médico. Monitorear a los pacientes que reciben pasireotide, ya que puede prolongar el intervalo QTc y producir hiperglucemia, condiciones que influyen en el tratamiento y pronóstico de infección por COVID-19.
- En prolactinomas, el uso de agonistas dopaminérgicos puede asociarse a síntomas de impulsividad, depresión y psicosis, condiciones que pueden estar exacerbadas por la cuarentena impuesta por la infección por COVID-19. Es de particular importancia advertir a los pacientes de estos efectos

adversos y es necesario su reporte y referencia oportuna a servicios de Psiquiatría/ Psicología^{4,5}.

EN CASO DE PRESENTAR CUSHING E INFECCIÓN POR COVID-19 ¿QUE PREVISIONES HAY QUE TOMAR EN CUENTA?⁶⁻⁸

- Reconocer el estado de inmunosupresión que representa el síndrome de Cushing para los pacientes.
- Mantener un distanciamiento social estricto.
- Ofrecer y establecer monitoreo remoto con centros de llamadas o teleconsulta.
- Las consultas presenciales, en la medida de lo posible, pueden diferirse de 3-6 meses, siempre que se atienda cualquier comorbilidad o urgencia en forma de teleconsulta.
- Incluir en el equipo de centros de llamada a una enfermera o personal sanitario para la atención telefónica las 24 horas con el objetivo de responder, canalizar resolución de problemas y reducir ansiedad.
- Informar sobre la disponibilidad de los centros de atención especializada que cuentan con los recursos de laboratorio por cita domiciliaria y los centros de referencia nacional con atención por teleconsulta. Garantizar su difusión por grupos de pacientes, redes sociales, páginas de sociedades médicas y otras fuentes.
- A nivel local, crear acceso de los especialistas con los neuroendocrinólogos de mayor experiencia en el manejo y volumen de pacientes, para discusión temprana o foros de ayuda en el manejo de casos complejos (grupos WhatsApp-Redes Sociales-Sociedades Médicas).

EN PACIENTES CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE CUSHING, PROMOVER LA TELECONSULTA, LABORATORIO SIMPLIFICADO Y EL TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LA SEVERIDAD DEL CUSHING Y LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR COVID-19⁶⁻⁸:

- Para el despistaje, se prefiere la determinación de cortisol libre urinario (CLU) o prueba de

supresión con 1 mg de dexamesatona (PSD) en vez de cortisol salival, que incrementa el riesgo de contagio para el personal de laboratorio. Debe determinarse igualmente electrolitos, glucosa, hemoglobina glucosilada A1C, cuenta y fórmula blanca y proteína C reactiva (PCR). También se sugiere la determinación temprana de ACTH, para estratificación rápida del paciente en ACTH dependiente o independiente en caso de despistaje positivo y resultado de la determinación basal del resto de las hormonas hipofisarias.

- En presencia de signos clínicos severos de Cushing y en ausencia de estresores mayores como sepsis, se debe medir el cortisol sérico, y un valor elevado (mayor de 37 mcg/dl) puede confirmar el diagnóstico, particularmente si se acompaña de neutrofilia e hipokalemia.
- En caso de sospecha de causa adrenal o ectópica confirmar con tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica y decidir conducta quirúrgica en base a riesgos y beneficios, así como a disponibilidad de recursos. Iniciar tratamiento médico, especialmente si hay confirmación de carcinoma adrenal.
- En caso de Enfermedad de Cushing, la causa más frecuente de Síndrome de Cushing endógeno, si hay cefalea importante o defectos de campos visuales en el examen clínico, solicitar RMN de silla turca con gadolinio. En caso contrario, iniciar tratamiento médico y demorar el estudio por un periodo de 3-6 meses o hasta que disminuya la prevalencia de COVID-19.
- En pacientes con síndrome de Cushing con síntomas moderados a severos se debe iniciar el tratamiento médico intensivo disponible, sobre todo si la magnitud de elevación del CLU es mayor de 5 veces el valor superior normal (VSN), procurando lograr la eucortisolemia. Diferir la cirugía transesfenoidal en áreas de alta prevalencia de COVID-19 y reevaluar cada 2-3 meses.
- Considerar una emergencia médica en síndrome de Cushing cuando el Cortisol sérico sea >37 ug/dL o el CLU >5 VSN y/o hipokalemia severa, hipertensión

no controlada, insuficiencia cardíaca, hemorragia digestiva, psicosis aguda inducida por glucocorticoides, miopatía progresiva debilitante, tromboembolismo pulmonar, infección severa, hiperglucemia no controlada, cetoacidosis o cualquier otra situación clínica que amenace la vida del paciente. Se debe tratar activamente en <24-72 horas con hospitalización y según cada caso específico⁶⁻⁸.

- En pacientes con tratamiento médico para síndrome de Cushing abordar la estrategia de “bloqueo y reemplazo”. El bloqueo se realiza con inhibidores de la esteroidogénesis, y el reemplazo con esteroides como hidrocortisona (HC) 15-25 mg diario en dosis divididas, buscando el eucortisolismo (cortisol sérico 9-12 ug/dL o hasta un máximo de 14 ug/dL por < 2-3 meses)¹.
- Si se usa CLU para monitoreo del bloqueo y reemplazo, se sugiere el valor más bajo posible (menor de 120-100 ug/24 horas). Se debe cambiar la HC a prednisolona o dexametasona el día antes de la recolección de orina.
- En pacientes con Cushing de moderado a severo debe iniciarse profilaxis para *Pneumocystis jivoreci* con trimetoprim-sulfametoxazol, (TMT/SMZ) y en aquellos que presenten tos o fiebre, diferenciar entre neumonía por *Pneumocystis jivoreci* e infección por COVID-19, ya que los hallazgos de tomografía de tórax pueden ser similares.
- Debe iniciarse tratamiento con heparina de bajo peso molecular de manera indefinida, particularmente en aquellos que tienen Cushing moderado a severo.
- Los pacientes que reciben terapia de bloqueo/reemplazo deben tener indicaciones sobre el manejo de dosis de estrés de glucocorticoides dependiendo de la severidad de las infecciones intercurrentes o trauma: a) 20 mg de HC 4 veces al día VO por 2 semanas; b) HC 200 mg en inyección intramuscular; c) HC: 100-200 mg EV durante 24 horas y luego 50-100 mg EV o IM diario en la hospitalización⁹.
- Los pacientes deben ser educados en las reglas del “día de enfermedad”, preferiblemente en indicaciones por escrito¹.

EN CASO DE TENER DIABETES INSÍPIDA-DI /SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA-SIADH E INFECCIÓN POR COVID-19 ¿QUE AJUSTES SE DEBEN HACER?⁹⁻¹¹

- La diabetes insípida nefrogénica es rara en adultos, siendo de las más frecuentes la relacionada con la ingesta de litio que puede verificarse al interrogatorio. La de origen central suele acompañarse de antecedente: tumor en área selar o radioterapia.
- En pacientes con diabetes insípida (DI) permanente diagnosticada, de estar comprometida la vía aérea, pasar a Vasopresina/Desmopresina subcutánea u oral.
- En pacientes en casa con DI e infección por COVID-19 asintomática o leve/moderada, enfatizar en el control de peso diariamente; si se pierde >0,5 kg/día reponer líquidos vía oral a 0,5 L/hora y consultar al médico para ajustes de la dosis de desmopresina.
- En infección por COVID-19, la hipernatremia puede ser por uso de diuréticos, vómitos/naúseas, diarrea, uso de manitol o hiperglucemia. Deben descartarse éstas causas y corregirlas antes de plantar el diagnóstico de DI.
- La hipernatremia también puede presentarse en la hospitalización de pacientes con COVID-19, especialmente por el uso de furosemida para tratar los casos de edema pulmonar, por el tratamiento de la hipovolemia y/o relacionada con eventos trombóticos y daño renal agudo. Aun así, la prioridad es corregir estas condiciones.
- La neumonía con SARS, la neumonía viral y la insuficiencia respiratoria de cualquier causa en general puede asociarse con hiponatremia¹⁰. La evidencia actual revela que los pacientes con hiponatremia y COVID-19 tienen mayor posibilidad de complicaciones.
- Excluir insuficiencia adrenal. Si la hay, indicar hidrocortisona. En la insuficiencia adrenal la hiponatremia puede ser de los primeros hallazgos.
- En el caso de SIADH, la primera línea de tratamiento es la restricción hídrica. Al decidir

iniciar tratamiento se recomienda preferir sol 0,9% en infusión en casos moderados, midiendo Na cada 6-12 horas hasta lograr niveles de 130 mEq/L. En el caso de hiponatremia severa se recomienda un bolo de solución salina hipertónica al 3% de 150 mL (2 mL/kg de peso) en 20 minutos. Se debe medir el Na sérico y repetir el bolo si es necesario. Se sugiere buscar un incremento de 5 mEq/L de Na sérico cada 24 horas, aunque puede aumentarse a 10 mEq/L las primeras 24 hs y hasta 8 mEq/L luego. Corregir hipokalemia si está presente.

- La determinación de vasopresina o copectina no es útil en este escenario por la hipovolemia con que cursan estos pacientes.
- En el caso de disponer de vaptanes o urea, utilizar solo en formas moderadas de hiponatremia.
- La sospecha de hiponatremia clínica se eleva cuando se presentan caídas o trastornos de la marcha y déficit de concentración o cognitivo¹¹.

EN CASO DE TENER INSUFICIENCIA ADRENAL (IA)⁹

Puede ser de causas primarias como enfermedad de Addison, hiperplasia suprarrenal congénita, adrenoleucodistrofia o antecedente de adrenalectomía bilateral; de causas secundarias a enfermedad hipotalámica o hipofisaria o en aquellos pacientes tratados de forma crónica con glucocorticoides. En caso de contraer COVID-19 estos pacientes tienen un mayor riesgo de complicaciones debido a la posibilidad de una crisis suprarrenal desencadenada por la infección e incremento de los requerimientos de esteroides.

Sugerencias:

- Importancia del cumplimiento estricto de las dosis de reemplazo habituales
- Conocimiento respecto a la indicación de dosis de estrés y asegurar el automanejo.
- Contar con instrucciones escritas (soporte) sobre su patología e indicación de la dosis de estrés.

- Cumplir el aislamiento social de manera estricta.
- Contar con medicación suficiente para cumplir la prescripción habitual y el uso de dosis de emergencia.
- Asegurarse que todos los pacientes posean y carguen la “tarjeta de emergencia de esteroides”⁹.

En caso de presentar Infección por COVID-19:

- Tratamiento sintomático usual.
- Duplicar la dosis suplementaria habitual de esteroides y garantizar fludrocortisona en aquellos pacientes con pérdida salina.
- Garantizar hidratación y suplemento de cloruro de sodio (sal común).
- En caso de descompensación contactar al especialista, contar con un número de emergencia.
- Cumplir pautas de tratamiento de crisis adrenal.
- Fomentar la comunicación oportuna a distancia por las diferentes vías tecnológicas disponibles entre el paciente y el centro de salud y/o médico tratante.
- Estos puntos son para el momento actual, lo más probable es que deban ser ajustados con el tiempo y las investigaciones a futuro sobre el tema.
- Estar alerta a síntomas de IA: mareos fuertes al sentarse o ponerse de pie, sentir mucha sed a pesar de ingerir líquidos de forma regular, sentir mucho frío con escalofríos incontrolables, sentir somnolencia, confusión o dificultad para despertarse, desarrollo de vómitos y/o diarrea severa, aumento de la dificultad para respirar (frecuencia respiratoria >24 rpm) o dificultad para hablar en frases completas⁹.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Newell-Price J, Nieman L, Reincke M, Tabarin A. Endocrinology in the time of Covid-19. Management of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2020;183:G1-G7.
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A, Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2807-2831.
3. Fleseriu M, Buchfelder M, Cetas J, Fazeli PK, Mallea-Gil SM, Gurnell M, McCormack A, Pineyro MM, Syro LV, Tritos NA, et al. Pituitary society guidance: pituitary disease management and patient care recommendations during the COVID 19 pandemic—an international perspective. *Pituitary* 2020;23:327-337.
4. Ioachimescu A, Fleseriu M, Hofman A, Vaughan I, Katznelson L. Psychological effects of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinemia and prolactin-secreting adenomas. *Eur J Endocrinol* 2019;180:31-40.
5. Fleseriu M, Dekkers O, Karavitaki N. Endocrinology in the time of covid-19: management of pituitary tumours. *Eur J Endocrinol* 2020;183:17-23.
6. Alexandraki K, Grossman AB. Florid Cushing's Syndrome. *Endotext* [Internet] 2018. Accessed June 2020. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279044/>.
7. Alexandraki K, Grossman AB. Therapeutic strategies for the treatment of severe Cushing's Syndrome. *Drugs* 2016;76:447-458.
8. Broersen L, Jha M, Biermasz NR, Pereira AM, Dekkers OM. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary* 2018;21:631-641.
9. Arlt W, Baldeweg S, Pearce S, Simpson H. Endocrinology in the time of COVID-19: management of adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2020;183:G25-G32.
10. Berni A, Malandrino D, Parenti G, Maggi M, Poggesi L, Peri A. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together? *J Endocrinol Invest* 2020;43:1137-1139.
11. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170:G1-47.