RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Revisión

COVID-19: Recomendaciones para el manejo de los pacientes con patología hipofisaria. Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) – 2021

BALLARINO MC[1]*, DANILOWICZ K[2], CAMPERO A[4], GUITELMAN M[3], HERRERA J[5], PIGNATTA A[6].

[1] Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Central. Bs As, Argentina.
[2] Servicio de Endocrinología del Hospital de Clínicas, UBA. Bs As, Argentina.
[3] División Endocrinología, Hospital Carlos G Duran, Bs As, Argentina.
[4] Servicio de Neurocirugía, Hospital Padilla, Tucumán, Argentina.
[5] Servicio de Endocrinología, Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina.
[6] Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan Bautista, San Fernando del Valle de Catamarca, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 8 de noviembre de 2021
Revisión: 21 de diciembre de 2021
Aceptado: 21 de marzo de 2022

Palabras clave:
Covid -19,
hipófisis,
panhipopituitarismo,
Acromegalia,
Enfermedad de Cushing

RESUMEN

El cuadro clínico producido por COVID-19 es muy proteiforme, con cuadros que van desde la ausencia de síntomas hasta el distress pulmonar agudo. Además, SARS-Cov2 es capaz de causar complicaciones extra-pulmonares, entre ellas, la afección del sistema endocrino.

La relación entre COVID-19 y el sistema endocrino es bidireccional. Los mecanismos involucrados incluyen infección viral glandular, activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, y/o daño glandular inmunomediado. El virus ingresa a la célula a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2. Este receptor tiene una amplia distribución, a nivel cerebral, se encuentra en células endoteliales, gliales y neuronas, resultando así en el eventual compromiso de la unidad hipotálamo-hipófisis. Por otro lado, el virus puede modificar el curso de las patologías hipofisarias preexistentes, ya sea por acción hipofisaria directa, o indirectamente afectando las comorbilidades asociadas.

La Acromegalia, sus comorbilidades y el compromiso anatómico y funcional del sistema respiratorio, resultan en un alto riesgo para formas graves de COVID-19. Las recomendaciones en el contexto de pandemia, continúan colocando a la cirugía en la primera línea de tratamiento, y a la terapia médica con ligandos del receptor de somatostatina de 1° y 2° generación, antagonistas del receptor de GH y cabergolina, en caso de no acceso a cirugía o falta de control post-quirúrgico.

Los pacientes con Enfermedad de Cushing también son de alto riesgo para enfermedad severa por COVID-19, además de las comorbilidades asociadas, se suma la inmunosupresión y susceptibilidad a infecciones oportunistas. Debido a que el

*Autor para correspondencia: mcballarino@gmail.com

diagnóstico es complejo, en los casos leves se sugiere diferirlo hasta mejoría de las condiciones epidemiológicas; por el contrario si el cuadro es severo, el diagnóstico debe ser llevado a cabo extremando las medidas de seguridad. El eucortisolismo debe ser alcanzado; a través de la cirugía si las condiciones del centro lo permiten, o con tratamiento médico si la cirugía no es la opción. En caso de infección por COVID-19 se deben incrementar las dosis de glucocorticoides, independientemente del requerimiento de dexametasona en neumonías severas.

Inicialmente se reservó la cirugía hipofisaria por via transesfenoidal para casos urgentes, por el alto riesgo de diseminación viral debido a la aerozolización de partículas virales procedentes de la mucosa traumatizada. Los protocolos actuales han disminuído eficientemente el riesgo de contagio, colocando a la cirugía como una intervención segura como lo era antes de la pandemia.

En los pacientes con hipopituitarismo el correcto reemplazo hormonal disminuye la morbi-mortalidad asociada al mismo, siendo el reemplazo adrenal el más relevante. A pesar de que la insuficiencia adrenal resulta en un deterioro de la respuesta inmune, no se encontró un peor curso de enfermedad por COVID-19 en pacientes insuficientes comparados con controles.

Varios casos de apoplejía hipofisaria fueron reportados durante el curso de la enfermedad por COVID-19, en su mayoría, ocurrieron en pacientes con tumores hipofisarios subyacentes. El virus podría resultar en un nuevo factor precipitante de apoplejía actuando en una glándula susceptible y por mecanismos complejos.

La hiponatremia es frecuente en pacientes internados por COVID-19 y un conocido factor independiente de mortalidad. En pacientes con diabetes insípida, infectados por COVID-19, se debe continuar el reemplazo habitual con desmopresina, controlando osmolaridad sérica y urinaria, ionograma y creatinina, según la gravedad del cuadro. La hipernatremia puede ocurrir en pacientes con Diabetes insípida adípsica y se asocia a hipercoagulabilidad y mayor riesgo de trombosis.

A B S T R A C T

Keywords:
Covid -19,
hypophysis,
panhypopituitarism,
Acromegaly,
Cushing disease

The clinical condition produced by COVID-19 is proteiform, from those lacking symptoms to others suffering from acute pulmonary distress. In addition, SARS-Cov can cause extra-pulmonary complications, among them, affecting the endocrine system.

The relationship between COVID-19 and the endocrine system is bidirectional. The mechanisms involved include glandular viral infection, hypothalamic–pituitary–adrenal axis activation, and/or immune-mediated glandular damage. The virus enters the cell through the angiotensin-converting enzyme receptor. This receptor is widely distributed. In the brain, it can be found in endothelial and glial cells, as well as in neurons, compromising the hypothalamic-pituitary axis. The virus can also modify preexistent pituitary pathologies, either by direct pituitary action, or indirectly affecting the associated comorbidities.

Acromegaly, its comorbidities, and the anatomical and functional compromise of the respiratory system, are all high-risk factors in cases of COVID-19. During the context of the pandemic, the recommendation remains to be surgery as the first line of treatment, and medical therapy with first and second generation somatostatin receptor ligands, antagonists of the GH and cabergoline receptors, when surgery is not accessible or in lack of post-surgical control.

Patients suffering from Crushing's disease are also in high risk in severe cases of COVID-19 infection, on top of the associated comorbidities, these cases have the

additional immunosuppression and susceptibility towards opportunistic infections. Since the diagnosis is complex, it is suggested that treatment of mild cases is postponed until epidemiological conditions improve. On the contrary, when faced with severe cases, the diagnosis should be carried out with extreme safety measures. Eucortisolism must be reached, either through surgery if conditions allow it, or via medical treatment when surgery is not an option. In cases of COVID-19 infection, doses of glucocorticoid should be increased, despite the need for dexamethasone in severe pneumonia cases.

Initially, the transsphenoidal approach for pituitary surgery was reserved only for urgent cases, owing to the high risk of viral dissemination caused by airborne particles of infected mucus. Current protocols have vastly reduced the risk of contagion, making surgery a safe procedure, as it was before the pandemic.

In patients with hypopituitarism, morbimortality is reduced by the correct hormonal replacement, being adrenal replacement the most relevant.

Despite the fact that adrenal insufficiency results in deterioration of the immune response, patients with adrenal insufficiency haven't shown differences in their course of COVID-19 illness compared to control groups.

Several cases of pituitary apoplexy were reported during the course of COVID-19 illness, mostly in patients with underlaying pituitary tumors. The virus could result in a new apoplexy inducing factor, acting in a susceptible gland and by complex mechanisms.

Hyponatremia is frequent in hospitalized COVID-19 patients, and it is a known factor independent from mortality. In patients suffering from diabetes insipidus and infected with COVID-19, regular replacement with desmopressin should continue, controlling serum and urinary osmolarity as well as ionogram and creatinine, depending on the severity of the case. Hypernatremia could occur in patients suffering from adipic diabetes insipidus, and it is associated with hypercoagulability and higher risk of hypercoagulability and thrombosis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) o síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-Cov-2) fue descripto primariamente en Wuhan, China, en diciembre de 2019, expandiéndose rápidamente y creciendo de manera exponencial. Hasta la fecha ha resultado en un gran número de muertes en todo el mundo[1]. Esta enfermedad es causada por un coronavirus que infecta los tejidos humanos ingresando a la célula a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)[2], específicamente mediante la unión de la proteína spike en su dominio de unión al receptor (RBD). Después de esta unión a ACE2, el virus recluta una serina proteasa TMPRSS2, que facilita el cebado de proteínas virales y la entrada citoplasmática, luego de lo cual ingresa al núcleo y se produce la replicación viral[2]. COVID-19 tiene una amplia expresión clínica, con falla orgánica multisistémica en algunos casos[3].

Los receptores de ACE2 se encuentran en la hipófisis y en el hipotálamo. Zhou y cols. han descripto la presencia de SARS-Cov-2 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con COVID-19[4], así como también en tejido cerebral de pacientes con SARS-Cov-2 con síntomas de compromiso del sistema nervioso central[5]. En estudios histopatológicos de cerebros de pacientes con COVID-19 se ha hallado edema y degeneración neuronal[6]. Podría hipotetizarse que SARS-Cov-2 podría afectar el hipotálamo y la hipófisis.

La relación entre COVID-19 y el sistema endocrino es bidireccional y ocurre en múltiples niveles. Los mecanismos involucrados serían una infección viral glandular, la activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal por mediadores inflamatorios, y daño glandular inmunomediado[7].

En marzo 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró al COVID-19 como una emergencia de salud pública de preocupación mundial.

Dada la emergencia de COVID-19 la mayoría de los datos descriptos en la literatura se basan en recomendaciones de expertos; por esto, los aspectos metodológicos y la calidad de los datos publicados están lejos de lo óptimo[8]. En la siguiente revisión describiremos el impacto del COVID-19 en el contexto de la patología hipofisaria.

CONDICIONES HIPOFISARIAS Y SU MANEJO EN COVID-19

Acromegalia

Existe una creciente evidencia que sugiere que los pacientes con endocrinopatías como diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), obesidad y enfermedades cardiovasculares tienen mayor riesgo de complicaciones relacionadas con COVID-19[9]. Se ha reportado una alta prevalencia de DM y obesidad en los casos graves y no sobrevivientes de COVID-19(10,11). Las comorbilidades cardiometabólicas asociadas a COVID-19 son hipertensión arterial (HTA) (49.7%), obesidad (48.3%), DM (28.3%) y enfermedad cardiovascular (27.8%)[10]. Además, la DM es la comorbilidad más comúnmente asociada con muertes por COVID-19[10]. Teniendo en cuenta estos datos, tanto la OMS como los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) incluyen la DM, la HTA y la obesidad como factores de riesgo para el desarrollo de formas más graves de COVID-19[12,13,14].

Aunque hasta la fecha no se han reportado casos de acromegalia cursando COVID-19, tener acromegalia teóricamente aumenta el riesgo de esta patología debido a sus comorbilidades asociadas como cardiomiopatía, HTA, DM, y en algunos casos obesidad. Los pacientes con acromegalia pueden tener la función respiratoria deteriorada que se origina por los múltiples cambios anatómicos asociados con la enfermedad, por ejemplo, la anatomía de las vías respiratorias, la estructura ósea y muscular del tórax y la elasticidad pulmonar[15]. Además, los pacientes con acromegalia son propensos a tener un tórax en barril debido a cambios en la morfología vertebral y costal, y obstrucción de las vías respiratorias superiores secundaria a macroglosia, prognatismo, aumento del grosor de labios e hipertrofia de la mucosa y cartílago laríngeo[15]. La hipoventilación y la hipoxemia pueden desarrollarse por depresión respiratoria central o por obstrucción periférica[16], lo que predispone a estos pacientes a infecciones respiratorias. Varios son los estudios que han demostrado que, con la remisión de la enfermedad, algunas de las comorbilidades son reversibles, incluida la diabetes, la dislipemia, la hipertrofia y disfunción ventricular izquierda, la capacidad y resistencia al ejercicio y los episodios de apnea obstructiva[17]. Además, revertir estas comorbilidades, disminuye la mortalidad en pacientes con acromegalia comparable a la población general[18], disminuyendo así su riesgo ante el COVID-19. Por tanto, es importante identificar la opción terapéutica más útil de los pacientes con acromegalia activa para obtener un control bioquímico rápido de la enfermedad.

Con la mayoría de los recursos de atención médica globales enfocados en COVID-19, la asignación de recursos alterada estuvo interrumpiendo la continuidad de la atención para enfermedades endocrinas crónicas, incluida la acromegalia. Para evaluar los efectos de la pandemia en la atención de pacientes con acromegalia, se llevó a cabo una encuesta internacional virtual con endocrinólogos[19], 52% trabajando en centros especializados en patología hipofisaria. El 85.7% de los encuestados refirió que la cirugía era su primera línea tratamiento, pero el 33.3% informó haber retrasado una cirugía programada debido a la falta de provisión de pruebas COVID-19, y 54.8% debido a la falta de disponibilidad quirúrgica. El 19.1% agregó que la falta de equipo de protección personal había reducido su capacidad para tratar a pacientes con acromegalia. Solo el 21.4% de los encuestados no informaron efectos negativos de la pandemia en los patrones de práctica habitual de diagnóstico, y solo el 19.1% no informó ningún efecto negativo en las prácticas de seguimiento de los pacientes. El 55.9% indicó que los métodos virtuales habían mejorado su capacidad para comunicarse con sus pacientes y el 69% avaló la continuidad de estos como métodos de consulta. Los datos de esta encuesta sugieren que la pandemia de COVID-19 afectó sustancialmente el cuidado de los pacientes con acromegalia. Sin embargo, estos resultados también sugieren que los endocrinólogos están adoptando metodologías para esta “nueva normalidad" creando una nueva forma de dar continuidad a la atención que se adapte mejor al presunto entorno posterior al COVID-19. El objetivo de estos cambios debe ser tanto mejorar la atención, como proteger a los pacientes de una complicación grave por el COVID-19[19].

El diagnóstico de acromegalia a menudo se retrasa debido a la baja prevalencia de la enfermedad, la naturaleza frecuentemente inespecífica de los síntomas de presentación, y la progresión típicamente sutil de las características clínicas, y el bajo grado de sospecha de los profesionales que reciben por primera vez al paciente[20,21]. Durante la pandemia de COVID-19 muchos centros para pacientes ambulatorios tuvieron horarios de trabajo limitados. Los pacientes a menudo evitaron buscar atención por temor a la posible exposición al coronavirus. Por lo tanto, se sumaron más factores para el retraso en el diagnóstico. Los pacientes con deterioro visual por macroadenomas con extensión supraselar y compromiso quiasmático corren el riesgo de empeorar el compromiso visual, a menos, sean sometidos a una cirugía descompresiva sin demora[22].

Para mejorar el acceso del paciente a la atención y minimizar potencialmente retrasos nocivos en el diagnóstico y el tratamiento, la mayoría de los centros realizaron visitas virtuales utilizando plataformas de historias clínicas electrónicas. Una historia virtual detallada es posible, e incluso hasta un examen físico virtual permite obtener datos clínicos para el diagnóstico de acromegalia[22].

La cirugía transesfenoidal sigue siendo el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con acromegalia[17,21,22]. Los tratamientos farmacológicos pueden ser eficaces para la mejoría de los síntomas relacionados al exceso de GH, controlar los niveles elevados de GH/IGF1, y potencialmente reducir el tamaño del tumor (excepto pegvisomant, que no tienen efectos antiproliferativos directos). Su principal indicación los ubica frente al fracaso de la curación postquirúrgica. Pueden ser utilizados previo a la cirugía, para la mejoría de comorbilidades respiratorias y cardiológicas, aunque el beneficio sobre los resultados quirúrgicos no está demostrado en todos los trabajos. Dentro de los fármacos utilizados y recomendados, se describenlos ligandos del receptor de somatostatina de 1º generación (LRS 1º G: octreotide LAR y lanreotide autogel), de

2º generación (pasireotide LAR), pegvisomant y cabergolina[23]. El pasireotide puede inducir potencialmente la prolongación del intervalo QT, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos para COVID-19 (azitromicina, hidroxicloroquina), que también pueden tener un efecto sobre el intervalo QT. Además, como la hiperglucemia es muy frecuente en pacientes tratados con pasireotide y requiere una estrecha vigilancia al inicio del tratamiento, éste debe reservarse para casos resistentes a los LRS 1ºG, con tumores de gran tamaño y que no pueden ser operados. En particular, lanreotide autogel, cabergolina o pegvisomant pueden ser administrados por el mismo paciente o por un miembro de la familia, y, por lo tanto, no se requiere una visita presencial para el paciente o requerir enfermero/a en su domicilio. Por otro lado, si se precisa aumentar la dosis del LRS, se podría optar por un ligando que permita el intervalo entre inyecciones más allá de cuatro semanas. Se pueden implementar visitas virtuales para monitorear el curso clínico del paciente y la respuesta a la terapia médica durante la pandemia. El manejo cuidadoso de las comorbilidades asociadas con acromegalia sigue siendo una parte esencial del cuidado del paciente[17,23,24].

Recomendaciones generales en acromegalia y COVID-9

1. Control de la enfermedad con el cumplimiento del tratamiento médico con ligandos del receptor de somatostatina, pegvisomant o cabergolina, si no se ha logrado con la cirugía.
2. Monitoreo de marcadores bioquímicos: IGF1-GH.
3. Monitoreo de comorbilidades y control de las mismas:
   a. Diabetes: dieta -antidiabéticos orales – insulina.
   b. HTA: antihipertensivos incluidos (inhibidores de enzima convertidora-bloqueantes del receptor de angiotensina).
   c. Obesidad: dieta-ejercicio.
   d. Enfermedad respiratoria: CPAP (presión positiva en la via aérea) si es necesario.
4. Control del hipopituitarismo: ajustes de la dosis de la medicación sustitutiva crónica.
5. Vacuna: anticovid / gripe/ neumonía.

Enfermedad de Cushing

La pandemia de SARS Cov-2 ha generado un escenario inédito para la atención de pacientes con Enfermedad de Cushing[25]. Se sabe que en estos pacientes el hipercortisolismo crónico provoca una disminución de las funciones de los neutrófilos, disminución de la respuesta inmune, de los marcadores de inflamación y predispone a la aparición de enfermedades oportunistas[26]. Por otro lado, la intervención terapéutica con dexametasona 8 mg durante 10 días en pacientes con neumonías severas o críticas que requieren oxigenoterapia o asistencia ventilatoria mecánica (AVM) ha demostrado reducir la mortalidad[27]. No se dispone de datos suficientes sobre la evolución de pacientes con Cushing y COVID-19.

Teniendo en cuenta que para llegar a un diagnóstico certero hacen falta numerosas consultas y estudios en ambientes probablemente expuestos a contagios, se ha sugerido diferir la realización de pruebas diagnósticas en casos en los que la sospecha clínica es leve (cuadros no severos) en momentos y lugares en condiciones epidemiológicas críticas[25, 22,28, 29]. Por el contrario, en caso de un severo hipercortisolismo, la inmunosupresión y las comorbilidades (HTA, DM, diátesis trombótica) propias del hipercortisolismo generan una importante vulnerabilidad ante una eventual infección y no sería prudente diferir los estudios. En todo caso se recomienda tener máxima precaución de aislamiento y contactos[22,28,29]. Se debe tener en cuenta la posibilidad de formas de presentación atípicas o poco frecuentes de COVID-19, incluyendo la escasa respuesta de marcadores de inflamación y fiebre[29]. En cuanto a las pruebas diagnósticas, el cortisol salival es el que puede generar mayor riesgo en el personal de laboratorio y puede ser reemplazado por otras pruebas o ser realizado bajo estrictas medidas de protección[25].

En lo posible estos pacientes deben tener fácil acceso a teleconsultas, incluyendo apoyo psicológico/psiquiátrico[25]. Dependiendo de la condición epidemiológica de cada centro, puede ser necesario intentar llegar al eucortisolismo con tratamiento médico, tratar las comorbilidades y postergar la cirugía hipofisaria hasta disponer, por ejemplo, de camas en áreas críticas para su recuperación o manejo de eventuales complicaciones quirúrgicas[25]. Los pacientes deben saber que el tratamiento de la Enfermedad de Cushing puede generar insuficiencia suprarrenal y deben tener pautas de alarma para esta situación. Si se ha producido una insuficiencia suprarrenal, deben recibir dosis de estrés de glucocorticoides en caso de infectarse, independientemente de la indicación precisa del uso de dexametasona en casos de neumonías severas que requieran oxigenoterapia. Si la cirugía no se va a diferir, se recomienda aislamiento estricto hasta su realización[22].

Las terapias frecuentemente utilizadas en el manejo de pacientes con neumonía severa por COVID-19 merecen una consideración especial. El riesgo de hiperglucemia/diabetes propia de la Enfermedad de Cushing se incrementa con el uso de pasireotide para el control del hipercortisolismo[30] pero también por efecto del virus sobre el páncreas[31] y eventualmente por el uso de dexametasona[32].

Las enzimas hepáticas pueden estar alteradas por la esteatosis generada por el hipercortisolismo, por el uso de ketoconazol para control de este, por afectación hepática del propio virus y por el uso de heparina.

El efecto anti-aldosterona de la heparina puede agravar una hiperpotasemia en pacientes en los que el tratamiento del hipercortisolismo ha generado insuficiencia suprarrenal[33].

Cirugía hipofisaria

En los primeros meses de la pandemia, las comunidades de neurocirugía y otorrinolaringología reconocieron que las cirugías endonasales y transesfenoidales presentaban un riesgo especialmente alto de exposición intraoperatoria a partículas virales en forma de aerosol procedentes de la mucosa

traumatizada[34]. Las investigaciones demostraron que existe una elevada carga viral en la zona nasofaríngea[35]. Se originó una gran preocupación en torno a los pacientes que requerían cirugía endoscópica endonasal, especialmente con el uso de microdebridadores y driles, que provocan la aerosolización del SARS-CoV-2[36]. Incluso, la infección del personal sanitario durante una cirugía endonasal de hipófisis en un paciente con enfermedad de COVID-19 fue reportada[37]. Sumado a esto, el cirujano debía cargar con la responsabilidad del potencial riesgo de infección nosocomial por COVID-19 del propio paciente.

Con ese panorama, y sin demasiado sustento científico, la mayoría de las sociedades de neurocirugía y otorrinolaringología recomendaron al comienzo de la pandemia la suspensión de todas las cirugías endonasales no urgentes, por considerar a la vía endonasal como generadora de una alta carga viral en el quirófano[38]. Por tal motivo, surgieron guías para el manejo de los tumores hipofisarios en la era COVID, planteando que la decisión de realizar una intervención quirúrgica urgente debía tomarse caso por caso, evaluando fundamentalmente el déficit visual, los casos de tumores funcionantes con características clínicas agresivas y cuadros agudos de apoplejía. En otros tipos de casos, ya sean tumores funcionantes bien controlados con la terapia médica, o adenomas no funcionantes, sus cirugías podían ser diferidas[39].
En concordancia con la restricción en la cirugía endonasal no urgente, surgieron las medidas de protección durante el procedimiento quirúrgico para minimizar el riesgo de contagio del personal de salud. Comenzaron a realizarse de rutina pruebas de detección de COVID-19 entre 48 y 72 horas antes de cualquier intervención quirúrgica endonasal. Además, el personal de salud dentro del quirófano debe utilizar adecuadamente el equipo de protección personal (EPP), el cual debe proteger contra las partículas grandes y pequeñas que se encuentran en el aire, lo que incluye máscara n95 y protección ocular[40].
En los últimos meses, y ya con más soporte científico, surgió el consenso de que con un estricto protocolo de pruebas preoperatorias de COVID-19 realizadas al paciente, el cumplimiento de las técnicas de fresado adecuadas y el uso de barreras adicionales para evitar la propagación de gotas y aerosoles, las cirugías endonasales para lesiones selares y supraselares son seguras durante esta pandemia[41]. Tan es así que actualmente en la mayoría de los centros que tratan patología hipofisaria alrededor del mundo el manejo de los adenomas hipofisarios en cuanto a indicaciones quirúrgicas es similar a la etapa pre- pandemia; siempre siguiendo estrictamente los protocolos de cada institución.

El protocolo recomendado es el siguiente:

a. PCR preoperatorio 72 horas previas a la cirugía. En el caso de test positivo, se pospone la cirugía hasta alta infectológica.
b. Durante la intubación y la extubación del paciente, solo el anestesista con su ayudante se encuentra dentro de quirófano.
c. Utilización de máscara N95 por todo el personal dentro de quirófano.
d. Utilización de gafas por todo el personal dentro de quirófano.

En conclusión, consideramos que, cumpliendo estrictamente los protocolos establecidos, el riesgo de contagio por COVID-19 es mínimo; mientras que el hecho de llevar a cabo el acto quirúrgico en la mayoría de los casos significa un cambio positivo y radical en la vida del paciente y sus familiares.

Hipopituitarismo

En la epidemia de SARS-Cov en 2003, Leow y cols. describen el desarrollo de hipocortisolismo central transitorio relacionado a hipofisitis post infección, resolviendo en el 87.5% de los casos dentro del año[42]. Es estala primera descripción de alteración de la función hipofisaria en SARS. No obstante, no existe en la actualidad evidencia de compromiso directo hipotálamo-hipofisario por COVID-19, ni tampoco desarrollo de insuficiencia adrenal[43].
Los pacientes con hipopituitarismo tienen en general un aumento en la mortalidad[44], principalmente de causa cerebrovascular y cardiovascular, ambos factores de riesgo asociados a una peor evolución en COVID-19. En presencia de insuficiencia adrenal, hay un defecto en la respuesta inmune por acción defectuosa de los neutrófilos y células natural killer[45]. Esto les confiere mayor riesgo de infecciones, así como mayor mortalidad de causa infecciosa además de cardiovascular. No obstante, en lo que respecta a los pacientes con insuficiencia adrenal no se ha encontrado mayor riesgo de contagio por COVID-19, ni peor evolución. Carosi y cols. realizan un estudio retrospectivo caso-control sobre 279 pacientes con insuficiencia adrenal primaria y secundaria, con 112 controles, hallando que los pacientes con insuficiencia adrenal tenían la misma incidencia de síntomas compatibles con COVID-19, así como igual severidad de la enfermedad. Encuentran una alta frecuencia de síntomas gastrointestinales en el grupo control, hipotetizando que podría deberse a la liberación en el tracto gastrointestinal de citoquinas, que podrían estar mitigadas en los pacientes con insuficiencia adrenal por el tratamiento esteroideo, así como por la respuesta inmune menos eficiente[46].
La distinción entre una crisis adrenal y síntomas agudos de COVID-19 no siempre es sencillo. Resulta de suma importancia garantizar a los pacientes con insuficiencia adrenal cuidado y atención especial. Los pacientes deben conocer el manejo de las dosis de glucocorticoides en el contexto de una eventual enfermedad por COVID-19. Deben tener acceso a la administración potencial parenteral de glucocorticoides. Deben asegurarse un adecuado "stock" de la medicación en caso de escasez. Evitar dosis suprafisiológicas por el riesgo de hiperglucemia e inmunosupresión. Los pacientes deben mantener distanciamiento social. Haciendo un adecuado ajuste de dosis, los pacientes con COVID-19 e hipopituitarismo pueden tener una evolución favorable[47].
En casos de COVID-19 leve se recomienda duplicar la dosis de hidrocortisona dividiéndola en 4 dosis para garantizar concentraciones estables. En casos moderados, 100 mg por vía parenteral de manera continua, y en casos severos 200 mg en

infusión continua durante 24hs. Además, el balance hemodinámico e hidroelectrolítico es crucial. Dada la frecuencia de coagulopatías observables en COVID-19 así como el riesgo de trombosis asociado al uso de glucocorticoides, diferentes autores han sugerido tromboprofilaxis en los casos de administración de dosis altas de glucocorticoides[48]. La decisión para hospitalización puede ser más temprana que en la población general.

Chen y cols. describen la presencia de hipotiroidismo central en 2 a 6% de pacientes hospitalizados por COVID-19 no leve, con reversión luego de la recuperación[49]. Los cambios tiroideos podrían vincularse a las modificaciones de la función tiroidea observables en el contexto de un paciente crítico.

En el hipopituitarismo, el déficit de GH no tratado se asocia a riesgo cardiovascular por la alteración de la composición corporal, perfil lipídico aterogénico, así como aumento de citoquinas proinflamatorias, factores de riesgo en COVID-19. En lo que respecta al reemplazo con GH recombinante humana, la adherencia podría ser una dificultad en el contexto de la pandemia. Giavoli y cols. evaluaron 101 pacientes adultos, hallando una muy buena adherencia, del orden del 94%. Sugieren que el confinamiento podría haber contribuido a la mejor administración de la GHrh[50]. No obstante, si hubiese escasez de medicamentos, el reemplazo con GH puede suspenderse transitoriamente.

Se sugiere ajustar el reemplazo con testosterona en hombres con el objetivo de evitar la respuesta proinflamatoria del hipogonadismo, pero evitar también el riesgo aumentado de tromboembolismo venoso con niveles de testosterona séricos elevados[38,46]. Fleseriu y cols. recomiendan suspender anticonceptivos orales en las mujeres con COVID-19 por el mayor riesgo de cuadros tromboembólicos[43].

Recientemente, se ha descripto en pacientes con COVID-19 un aumento en la frecuencia de fracturas vertebrales torácicas en estudios radiográficos, asociado a una mayor mortalidad[52]. Dada la mayor incidencia de fracturas vertebrales en pacientes con hipopituitarismo, este aspecto requiere particular análisis y cuidado.

La pandemia por COVID-19 ha impactado en el cuidado de los pacientes. En una encuesta realizada a 412 pacientes que habían sido atendidos el año previo a la pandemia en un centro de enfermedades hipofisarias, 64.8% experimentaron un retraso o cambio en sus citas programadas, y 24.3% manifestaron que el COVID-19 indirectamente afectó su cuidado como pacientes[53]. En este sentido, es importante considerar que los ajustes de dosis de reemplazos hormonales en el hipopituitarismo pueden hacerse en base a valoración clínica que podría efectuarse por teleconsulta, con mediciones hormonales anuales.

Apoplejía hipofisaria

La apoplejíahipofisaria (AH) se ha descrito como una causa potencial de hipopituitarismo en el contexto de COVID-19.

En los últimos dos años, algunos reportes de AH en pacientes cursando infección por COVID-19 han sido publicados, lo cual pone a consideración si la infección por SARS-Cov-2 podría jugar un rol como un nuevo factor precipitante más de AH.

Bordes y cols. reportaron una mujer de 65 años con antecedentes de HTA, que a un mes de haber sido diagnosticada de infección por COVID-19, se presentó a emergencia por cefalea frontal y retro-orbitaria progresiva, náuseas, vómitos y fotofobia. En la resonancia magnética nuclear (RMN) se halló una hemorragia de 14 mm, selar y supraselar, con posible efecto de masa en el quiasma óptico (QO) sin apariencia de adenoma. La evolución fue favorable sin cirugía, la lesión disminuyó, pero persistió un hipopituitarismo hasta el momento de su último control[54].

LaRoy y cols. presentaron el caso de un varón de 35 años, que en el curso de una infección por COVID-19 (día 4), consultó por cefalea retro-orbitaria y rigidez de nuca. La RMN confirmó un microadenoma hemorrágico de 7.5 mm con extensión supraselar y leve desviación del QO. La evolución también fue favorable en este caso[55].

El caso de Chan J. y cols. se trató de una mujer cursando semana 38 de embarazo, que consultó por visión borrosa del ojo izquierdo (OI), cefalea leve y otalgia izquierda. Una semana previa, había comenzado con síntomas clásicos de infección por COVID-19. Luego de un empeoramiento de los síntomas visuales (anisocoria y mayor pérdida visual del OI) se realizó una RMN que fue compatible con una masa sangrante de 2.2 x 2.5 x 2 cm sugerente de macroadenoma hipofisario no conocido. El laboratorio reveló hipopituitarismo, y la RT-PCR confirmó enfermedad por COVID-19. Debido a la estabilidad de su cuadro según relatan los autores, fue inducida a parto vaginal con anestesia peridural y posteriormente a cirugía trans-esfenoidal (TE). La patología confirmó una lesión necrótica sin evidencia de tumor viable. A 2 meses de la cirugía persistía con hipopituitarismo[56].

El caso de Ghosh y cols. se trató de una mujer de 44 años que fue admitida a emergencias por cefalea súbita severa, vómitos y pérdida visual asimétrica, precedidos por fiebre intermitente de 6 días de evolución. Al examen físico se constata una sutil hemianopsia bitemporal asimétrica. La RT-PCR fue positiva para COVID-19. La RMN reveló una masa supraselar de 24 x 25 x 31 mm sugestiva de macroadenoma hipofisario con hemorragia. El laboratorio reveló una insuficiencia adrenal secundaria además de trombocitopenia, elevación de dímero D, ferritina y eritrosedimentación. Se inició un tratamiento con glucocorticoides y se indicó cirugía por falta de mejoría del cuadro visual, la que fue rechazada por la paciente que luego de 2 meses agrega un hipotiroidismo central[57].

Santos y cols. publicaron el caso de un varón de 47 años, que consultó por cefalea frontal constante y progresiva de 5 días de evolución, seguida de diplopía, ptosis palpebral y pérdida visual del ojo izquierdo; 3 semanas antes, él había presentado dolores musculares. Las imágenes cerebrales mostraron un macroadenoma excéntrico izquierdo de 19 x 28 x 20 mm con efecto de masa local y características de hemorragia. El test de PCR reveló resultado positivo para COVID-19. Debido al empeoramiento de la agudeza visual izquierda y a la persistencia de la cefalea fue intervenido por vía TE. Fue dado de alta 4 días después sin complicaciones[58].

Solorio-Pineda y cols. describieron un hombre de 27 años con disminución visual bilateral y exotropía izquierda de 6 meses de evolución. Seis días previos a su ingreso presentó astenia, adinamia, fiebre, y por último cefalea frontal súbita con desorientación. Evolucionó con distrés respiratorio. Se constató consolidación pulmonar con mala mecánica ventilatoria, desaturación, afasia y anisocoria. El laboratorio hormonal mostró valores normales salvo descenso de testosterona. La TAC reveló una enorme masa de 68 mm sugestiva de macroadenoma hipofisario hemorrágico y el test para Covid-19 fue positivo. Se priorizó el manejo pulmonar requiriendo asistencia respiratoria mecánica, pero progresó a hipoxemia refractaria y murió 12 hs más tarde[59].

La asociación entre hipopituitarismo e infecciones virales, como el hantavirus y el dengue, ha sido descripta previamente. En el primer caso, el daño isquémico hipofisario podría ser causado por hipotensión y/o vasoespasmo durante la fase aguda, mientras que los desórdenes de la coagulación causan la hemorragia. Por otro lado, Leow y cols. reportaron hipofisitis post-infecciosa con hipocortisolismo transitorio en pacientes que sobrevivieron a la epidemia de SARS del 2003[42].

El actual SARS-Cov-2 circulante, típicamente produce injuria pulmonar, pero también causa estado proinflamatorio y trombótico como la embolia pulmonar[55]. Más específicamente, el COVID-19 se caracteriza por desencadenar trombocitopenia, disfunción plaquetaria, elevación de dímero D y fibrinógeno, y prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial activada[56,57].La infección por COVID-19, también se asocia a síntomas neurológicos (anosmia, ageusia, dolor neuropático, miopatía, ataxia, confusión) y enfermedad vascular aguda como stroke isquémico, trombosis venosa cerebral y hemorragia cerebral, típicamente más frecuente en adultos mayores[56,59]. En el mismo sentido se han descripto pacientes con mielitis, encefalopatía hemorrágica necrotizante[55], epilepsia y Guillain Barre[56].Las complicaciones hemorrágicas se han observado más frecuentemente a nivel cerebrovascular, asociadas a infarto renal y cardíaco, sugiriendo además una posible diátesis hemorrágica[54].

Algunos autores sugieren que el virus podría ingresar al sistema nervioso central a través de la mucosa nasofaríngea, siguiendo el nervio olfatorio y bulbo olfatorio, atravesando la barrera hematoencefálica, o a través de zonas donde ésta última está ausente, como en los órganos circunventriculares (eminencia media, neurohipófisis, entre otros)[59]. El receptor 2 de enzima convertidora de angiotensina, que une el COVID-19, es ubicuo, y a nivel cerebral se encuentra en células endoteliales, neuronas y células gliales[59,60].

Los casos descriptos ocurrieron en su mayoría dentro de adenomas, sólo en el caso de Bordes y cols. no se encontró tumor hipofisario, con lo cual la presencia de un adenoma parecería ser una condición subyacente necesaria. Los autores sugieren en este caso, una activación del sistema simpático en respuesta al estrés de la infección viral, que provocaría una estimulación anormal de la hipófisis, con mayor demanda de flujo sanguíneo intraglandular, resultando en una excesiva producción de glucocorticoides[56,60].

Otros puntos que han sido señalados como posibles factores predisponentes serían la compleja y frágil vasculatura hipofisaria que puede resultar susceptible a fenómenos de endotelitis y disfunción endotelial y, por otro lado, el aumento de presión intracraneal como consecuencia de la tos persistente y los estornudos[55].

El tratamiento conservador versus la descompresión quirúrgica deberá ser evaluados en cada caso en particular.

El actual virus pandémico es capaz de comprometer el sistema endocrino y jugar un posible rol, como factor precipitante, en el desarrollo de AH, particularmente en pacientes con adenomas hipofisarios. Los mecanismos postulados como los inmuno-mediados, la coagulopatía, y/o la diátesis hemorrágica, parecen complejos y no claramente entendidos. Los síntomas producidos por COVID-19 son variados y dentro de ellos, la cefalea no es infrecuente, pero cuando ésta se manifiesta en forma aguda y severa, y más aún, si se asocia con signos y/o síntomas neuro-oftalmológicos, debe alertarnos a una posible complicación neuroendocrina grave como la AH. La realización de imágenes en forma precoz, la hospitalización y el tratamiento oportuno permitirán un resultado con menor morbilidad.

Diabetes insípida

Los pacientes con alteraciones crónicas de la homeostasis del agua, tales como diabetes insípida (DI) o hiponatremia crónica son propensos a sufrir exacerbaciones de estas durante el curso de la infección por COVID-19, tanto por las funciones mal adaptativas del sistema renina-angiotensina-aldosterona como por anormalidades de la sed y el apetito presentes en esta patología[60]. El estudio HOPE, un registro internacional de 4664 pacientes hospitalizados por COVID-19, encontró que 20.5% de los pacientes presentaban hiponatremia al ingreso hospitalario y 3.7% presentaban hipernatremia, revelando además que la hiponatremia fue un factor de riesgo independiente de mortalidad (OR 1.5, 95% CI 1.08–2.09; p=0.016)[61]. La hiponatremia dilucional es la principal complicación del tratamiento con desmopresina en pacientes con DI. Un estudio retrospectivo mostró que 27% de los pacientes con DI central presentan hiponatremia leve (131–134 mmol/L) en las evaluaciones rutinarias de control y 15% desarrollan hiponatremia severa (≤130 mmol/L), en el seguimiento a largo plazo[62].

La DI como una consecuencia directa de SARS-Cov-2 no ha sido fisiopatológicamente relacionada hasta el momento[63].

Manejo de DI durante Covid-19:

La pandemia COVID-19 ha limitado el acceso a los controles médicos y la prioridad del tratamiento crónico de la DI central debe ser evitar la hiponatremia. Demorar una dosis de desmopresina permite regular períodos de liberación de agua libre, evitando que el exceso de agua ingresada genere hiponatremia dilucional. Esto lleva a la recomendación de demorar una dosis de desmopresina una o dos veces por semana, especialmente en pacientes que experimentan hiponatremia recurrente[64].

Todos los pacientes que ingresen con DI central y COVID-19 deben ser manejados en conjunto con el endocrinólogo, y se debe alertar a todo el equipo tratante acerca de que el paciente está en tratamiento con desmopresina para reducir errores de prescripción y asegurar que la misma se mantenga adecuadamente[64].

Si el paciente no cursa la infección por COVID-19 debe mantener su tratamiento habitual con ingesta de líquido según su sed y desmopresina de acuerdo con las indicaciones habituales como indican las guías clínicas[65], con controles a través de telemedicina. Si el paciente presenta DI adípsica, alteraciones neurocognitivas o episodios de hiponatremia a repetición por el tratamiento con desmopresina, el control debe ser más estricto[63].

En pacientes con COVID-19 leve a moderado se sugiere hacer al menos una medición sérica y urinaria de osmolaridad, ionograma y creatinina durante la fase aguda de la enfermedad ya que si se presenta una alteración significativa puede generar la necesidad de internación más allá de la evolución del COVID-19 en sí misma[63]. Si esto ocurre, los pacientes deberían mantener su tratamiento habitual de reemplazo con desmopresina, prefiriendo la vía oral sobre la nasal debido a la absorción limitada por la congestión y realizar un monitoreo diario sérico y urinario de ionograma, creatinina y osmolaridad. Las muestras deberían ser recolectadas una hora antes de la ingesta matinal de desmopresina. Nuevamente es fuertemente recomendado que todo el equipo tratante esté debidamente informado de esta condición médica[64].

En pacientes con COVID-19 severo es necesario realizar balance hídrico diario, así como la evaluación de ionograma, creatinina y osmolaridad tanto sérica como urinaria. La desmopresina se debe administrar por vía parenteral (considerando las equivalencias: 1 mcg de desmopresina parenteral es igual a 10 mcg de intranasal y 100 mcg de desmopresina oral)[66].Debería ocurrir una pronta reducción de la diuresis, este efecto dura entre 6-12 hs. La osmolaridad y el volumen urinario deben ser monitoreados para averiguar si la dosis fue efectiva, y el sodio plasmático medido a intervalos frecuentes (2-4 hs) para evitar episodios de hiper e hiponatremia prolongados.

La propensión a desarrollar hipernatremia durante la hospitalización es particularmente marcada en pacientes con DI adípsica quienes además desarrollan hipernatremia severa, la cual puede ser complicada con episodios trombóticos. Estos pacientes pueden tener además obesidad hipotalámica, y hay evidencia acumulada que la obesidad per se es un factor de mala evolución en COVID-19, así estos pacientes pueden estar entre los más vulnerables. De modo que es importante remarcar que la deshidratación hipernatrémica está asociada con un estado de hipercoagulabilidad, riesgo de trombosis venosa y embolismo pulmonar, particularmente en pacientes inmovilizados. Por esto se recomienda la prescripción de rutina de profilaxis subcutánea con heparina de bajo peso molecular durante los episodios de deshidratación hipernatrèmica. Esto es particularmente importante porque el tromboembolismo pulmonar es un factor emergente asociado con mortalidad en Covid-19[64].

Si un paciente con DI crónica desarrolla hiponatremia durante la infección por COVID-19 hay tres situaciones que deben ser investigadas y tratadas:

1- Sobredosis de desmopresina: puede ser corregida reduciendo la dosis y monitoreando la evolución bioquímica.

2- Insuficiencia adrenal secundaria (común en pacientes con DI central).

3- Pacientes con hipopituitarismo presentan comorbilidades metabólicas que los hacen propensos a desarrollar hiperglucemia inducida por estrés, que podría provocar un incremento de la diuresis osmótica y alteraciones en el balance del agua en pacientes con DI crónica. Debe ser resuelta la hiperglucemia de acuerdo con las guías y reponer las pérdidas de fluidos en forma oral o parenteral [63].

Vacunación

Datos publicados sobre las vacunas contra COVID-19 no han informado eventos adversos o contraindicaciones particulares en relación con las enfermedades hipofisarias[67]. Los dos estudios realizados sobre la vacuna mRNA-1273 SARS-CoV-2 y ARNm BNT162b2 COVID-19 no mostraron mayor prevalencia de eventos adversos o menor eficacia de la vacuna en la subpoblación de pacientes que padecen DM u obesidad severa [67, 68], ambas comorbilidades comunes en pacientes con acromegalia. La vacunación puede producir eventos adversos sistémicos de moderados a graves como fiebre, astenia, mialgia, artralgia y cefalea[67,68]. En este sentido, la Pituitary Society encuestó a sus miembros y recientemente hizo una publicación sobre el manejo de la terapia con glucocorticoides en pacientes con insuficiencia suprarrenal que iban a recibir la vacuna. De los 103 encuestados, alrededor de un tercio planeaba indicar a sus pacientes el aumento de la dosis de glucocorticoides tras la vacunación o previa a ella, aunque la mayoría planificó mantener inalterada la dosis y aumentarla en caso de eventos adversos[69,70].

CONCLUSIONES

La pandemia COVID-19 fue y sigue siendo una situación disruptiva en todos los aspectos de nuestra vida cotidiana, y por lo tanto un desafío para que el equipo médico y los pacientes puedan continuar brindando y recibiendo los cuidados necesarios en todas las patologías, entre ellas las hipofisarias. Estos pacientes pueden experimentar demoras e inconvenientes tanto en los diagnósticos como en los tratamientos habituales. Por lo tanto, identificar estas situaciones, poder asesorar y facilitar el acceso a sus médicos tratantes es una forma práctica de disminuir dificultades en estos cuidados.

Este documento debe ser considerado simplemente como una guía, no intenta establecer cuidados médicos estandarizados, solo intenta ayudar en el cuidado de los pacientes con patología hipofisaria en este contexto de pandemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al.** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New Engl J Med. 2020; 382:727-33.
2. **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S et al.** SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181:271-80. e8.
3. **Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F et al.** Pulmonary vascular endotheliatis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. New Engl J Med. 2020; 383:120-8.
4. **Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J.** Sars-Cov-2: underestimated damage to nervous system. Travel Med Infect Dis. 2020; 36:101642.
5. **Li Z, Liu T, Yang N, Han D, Mi X, Liu K et al.** Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. Front Med. 2020; 14:533-41.
6. **Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al.** Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020; 8:420-2.
7. **Garg MK, Gopalakrishnan M, Yadav P, Misra S.** Endocrine involvement in COVID-19: Mechanisms, clinical features and implications for care. Indian J Endocrinol Metab. 2020; 24:381-6.
8. **Wurth R, Hajdenberg M, Barrera FJ, Shekhar S, Copacino CE, Moreno-Peña PJ et al.** Scoping review of COVID-19-related systematic reviews and meta-analyses: can we really have confidence in their results? Postgrad Med J. 2021; Feb 26:postgradmedj-2020-139392. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139392.
9. **Zhou F, Yu T, Du R et al.** Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395:1054-62.
10. **Health LDo.** Louisiana Department of Health Updates for 3/27/2020 Online: ldh.la.gov; 2020 cited Louisiana Department of Health. Available from http://ldh.la.gov/index.cfm/newsroom/detail/5517.
11. **Center ICNAaR.** Report on 775 patients critically ill with COVID-19 2020; updated March 27, 2020. Available from https://www.icnarc.org/About/Latest-News/2020/03/27/Report-On-775-Patients-Critically-%20Ill-With-Covid-19.
12. **Garg S, Kim L, Whitaker M et al.** Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69:458–64.
13. **WHO. Q & A on coronaviruses (COVID-19) (Guidance)**. 2020; updated March 9, 2020. Available from https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses.
14. **Prevention CfDCa.** People who are at higher risk for severe illness. Online; 2020 March 26, 2020.
15. **Abreu A, Tovar AP, Castellanos R, Valenzuela A, Giraldo C M, Bronstein M D, et al.** Challenges in the diagnosis and management of acromegaly: a focus on comorbidities, Pituitary. 2016; 19:448–57.
16. **Grunstein R R, Ho K Y, Berthon-Jones M, Stewart D, Sullivan C E.**Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150:496–502.
17. **Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller B M K, Boguszewski C, et al.** Consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105 (4).
18. **Holdaway I M, Bolland M J, Gamble G D.** A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly, Eur. J. Endocrinol. 2008; 159: 89–95.
19. **Giustina A,Legg E, Cesana B M, Frara S, Mortini P, Fleseriu M.** Results from ACROCOVID: an international survey on the care of acromegaly during the COVID-19 era. Endocrine. 2021; 71:273-80.
20. **Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al.** Acromegaly. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5:20. https ://doi.org/10.1038/s4157 2-019-0071-6.
21. **Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al.** Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99:3933-51.
22. **Fleseriu M,Buchfelder M, Cetas J, Fazeli P, Mallea-Gil MS, Gurnell M, 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.
23. **Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al.** A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nat Rev Endocrinol. 2018; 14:552–61.
24. **Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, FleseriuM.** Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. Endocr Rev. 2018; 40:268-332.
25. **Newell-Price J, Nieman LK, Reincke M, Tabarin A.** Endocrinology in the time of COVID-19: Management of Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol. 2020; 183:G1-G7.
26. **Hasenmajer V, Sbardella E, Sciarra F, Minnetti M, Isidori AM et al.** The Immune System in Cushing's Syndrome. Trends Endocrinol Metab. 2020; 31:655-69.
27. **RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L et al.** Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021; 384:693-704.
28. **GuarnottaV, Ferrigno R, Martino M, Barbot M, Isidori AM, Scaroni C et al.** Glucocorticoid excess and COVID-19 disease. Rev Endocr Metab Disord. 2020; 6:1-12.
29. **Pivonello R, Ferrigno R, Isidori AM, Biller BMK, Grossman AB, Colao A**. COVID-19 and Cushing's syndrome: recommendations for a special population with endogenous glucocorticoid excess. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8:654-6.
30. **Silverstein JM.** Hyperglycemia induced by pasireotide in

patients with Cushing's disease or acromegaly. Pituitary. 2016; 19:536-43.
31. **Yang JK, Lin SS, Ji XS, Li-Min G et al.** Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Act Diabetol. 2010; 47:195-9.
32. **Chee YJ, Tan SK, Yeoh E.** Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 2020; 11:1104-14.
33. **Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H.** Drug-induced hyperkalemia. Drug Saf. 2014; 37:677-92.
34. **Zhu W, Huang X, Zhao H, Jiang X.** A COVID-19 patient who underwent endonasal endoscopic pituitary adenoma resection: a case report. Neurosurgery. 2020; 87:E140-E146.
35. **Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z et al.** SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med. 2020; 382:1177-9.
36. **Naik PP, Tsermoulas G, Paluzzi A, McClelland L, Ahmed SK.** Endonasal surgery in the coronavirus era - Birmingham experience. J Laryngol Otol. 2020;1-4.
37. **Patel ZM, Fernández-Miranda J, Hwang PH et al.** Precautions for endoscopic transnasal skull base surgery during the COVID-19 pandemic. Neurosurgery 2020; 87:66-67.
38. **Mitchell RA, King JAJ, Goldschlager T, Wang YY.** Impact of COVID-19 on pituitary surgery. ANZ J Surg. 2020; 90:963-4.
39. **Fleseriu M, Dekkers OM, Karavitaki N.** Endocrinology in the time of COVID- 19: Management of pituitary tumours. Eur J Endocrinol. 2020; 18:G17-23.
40. **Dhillon RS, Nguyen LV, Rowin WA, Humpries RS, Kevin K, Ward JD, et al.** Aerosolisation in endonasal endoscopic pituitary surgery. Pituitary. 2021; 24:499-506.
41. **Gupta A, Goyal-Honavar A, Jonathan GE, Prabhu K, Varghese GM, Rupali P, et al.** Adapting management strategies for sellar-suprasellar lesions during the Covid-19 pandemic: a pragmatic approach from the frontline. Br J Neurosurg. 2021; 21:1-8.
42. **Leow MKS, Kwek DSK, Wei-Keong A, Ong KC Kaw GJL, Lee LSU.** Hypocortisolim in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). Clin Endocrinol (Oxf). 2005; 63:197-202.
43. **Fleseriu M.** Pituitary disorders and COVID-19, reimaging care: The pandemic a year and counting. Frontiers in Endocrinol. 2021; 12:656025.
44. **Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC et al.** Mortality in patients with pituitary disease. Endocr Rev. 2010; 31:301-42.
45. **Bancos I, Hazeldine J, Chortis V, Hampson P, Taylor AE, Lord JM et al.** Primary adrenal insufficiency is associated with impaired natural killer cell function: a potential link to increased mortality. Eur J Endocrinol. 2017; 176:471-80.
46. **G, Morelli V, Del Sindaco G, Serban AL, Cremaschi A, Frigerio S et al.** Adrenal insufficiency at the time of COVID-19: a retrospective study in patients referring to a tertiary center. J Clin Endocrinol Metab. 2021; 106:e1354-e1361.
47. **Fux Otta C, Moreno L, Vitaloni R, Iraci GS et al.** Favorable outcome of SARS-COV-2 infection in a patient with pituitary insufficiency. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba 2020; 77:363-6.
48. **Isidori AM, Arnaldi G, Boscaro M, Falorni A, Giordano C, Giordano R et al.** COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. J Endocrinol Invest. 2020; 43:1141-7.
49. **Chen M, Zhou W, Xu W.** Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. Thyroid. 2020; 31:8-11.
50. **Giavoli C, Profka E, Giancola N, Rodari G, Giacchetti F, Ferrante E et al.** Growth hormone therapy at the time of Covid-19 pandemic: adherence and drug supply issues. Eur J Endocrinol. 2020; 183:L13-L15.
51. **Brandi MI, Giustina A.** Sexual dimorphism of coronavirus 19 morbidity and lethality. Trends Endocrinol Metab. 2020; 31:918-27.
52. **De Filipo L, Formenti AM, Pedone E, Rovere-Querini P, Giustina A.** Radiological Thoracic Vertebral Fractures are Highly Prevalent in COVID-19 and Predict Disease Outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2021: dgaa738. Published online 2020 Oct 21. doi: 10.1210/clinem/dgaa738.
53. **Graf A, Marcus HJ, Baldeweg SE.** The direct and indirect impact of the COVID-19 pandemic on the care of patients with pituitary disease: a cross sectional study. Pituitary 2021; 24:262-8.
54. **Bordes SJ, Phang-Lyn S, Najera E, Borghei-Razavi H, Adada B.** Pituitary Apoplexy Attributed to COVID-19 Infection in the Absence of an Underlying Macroadenoma or Other Identifiable Cause. Cureus. 2021; 13:e13315. doi: 10.7759/cureus.13315.
55. **LaRoy M, McGuire M.** Pituitary apoplexy in the setting of COVID-19 infection: A case report. Am J Emerg Med. 2021; Feb 23:S0735-6757(21)00153-4. doi: 10.1016/j.ajem.2021.02.045.
56. **Chan JL, Gregory KD, Smithson SS, Naqvi M, Mamelak AN.** Pituitary apoplexy associated with acute COVID-19 infection and pregnancy. Pituitary 2020; 23:716-20.
57. **Ghosh R, Roy D, Roy D, Mandal A, Dutta A, Naga D, et al.** A Rare Case of SARS-CoV-2 Infection Associated with Pituitary Apoplexy Without Comorbidities. J Endocr Soc. 2021; 5:bvaa203. doi: 10.1210/jendso/bvaa203.
58. **Santos CDSE, Filho LMDCL, Santos CAT, Neill JS, Vale HF, Kurnutala LN.** Pituitary tumor resection in a patient with SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. A case report and suggested airway management guidelines. Braz J Anesthesiol. 2020; 70:165-70.
59. **Solorio-Pineda S, Almendárez-Sánchez CA, Tafur-Grandett AA, Ramos-Martínez GA, Huato-Reyes R, Ruiz-Flores MI, et al.** Pituitary macroadenoma apoplexy in a severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2-positive testing: Causal or casual? Surg Neurol Int. 2020; 11:304. doi: 10.25259/SNI_305_2020.
60. **Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al.** Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med. 2020; 26:1017-32.
61. **Ruiz-Sánchez JG, Núñez-Gil IJ, Cuesta M, Rubio MA,**

MarounEid C, Arroyo-Espliguero R, et al. Prognostic Impact of Hyponatraemia and Hypernatraemia in COVID-19 Pneumonia. AHOPE-COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) Registry Analysis. Front Endocrinol [Internet]. 2020; 11.
https://doi.org/10.3389/fendo.2020.599255

62. **Behan LA, Sherlock M, Moyles P, Renshaw O, Thompson CJ, Orr C, et al.** Abnormalplasma sodium concentrations in patients treated with desmopressin for cranial diabetes insipidus: results of a long-term retrospectivestudy. Eur J Endocrinol. 2015; 172:243-50.
63. **Fernandez Martinez A., Barajas Galindo D., Ruiz Sanchez J.** Management of hyponatraemia and hypernatraemia during the Covid-19 pandemic: a consensus statement of the Spanish Society for Endocrinology (Acqua Neuroendocrinology Group) Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2021; 22:317-24.
64. **Christ-Crain M, Hoorn E, Sherlock M, Thompson C, Wass J.** ENDOCRINOLOGY IN THE TIME OF COVID-19. Management of diabetes insipidus and hyponatraemia. Eur J Endocrinol. 2020; 183:G9–G15.
65. **Baldeweg SE, Ball SB, Brooke A, Gleeson HKG, Levy MJ, Prentice M, et al.** Society for Endocrinology Clinical Guidance: In patient Management of Cranial Diabetes Insipidus. Endocrine connections. 2018; 7:G8-G11.
66. **Lamas C, del Pozo C, Villabona C.** Clinical guidelines for management of diabetes insipidus and syndrome of in appropriate antidiuretic hormone secretion after pituitary surgery. Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr. 2014; 61:15-24.
67. **Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al.** Group CCT Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med. 2020; 383:2603-15.
68. **Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al.** Group CS Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med. 2021; 384:403-16.
69. **Grossman AB.** Clinical Review#: the diagnosis and management of central hypoadrenalism. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:4855-63.
70. **Frara S, Allora A, Castellino L, di Filippo L, Loli P, Giustina A.** COVID-19 and the pituitary. Pituitary. 2021; 24: 465-81.