

Original

Terapia sustitutiva a largo plazo del déficit de hormona de crecimiento en la edad adulta

Daniel Cabo^a, Albert Lecube^b, Marta Barrios^b y Jordi Mesa^{b,*}^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España^bServicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de marzo de 2010

Aceptado el 13 de julio de 2010

On-line el 15 de marzo de 2011

Palabras clave:

Déficit hormona crecimiento en el adulto

Hipopituitarismo

Hormona de crecimiento

Calidad de vida relacionada con la salud

RESUMEN

Fundamento y objetivo: El déficit de hormona de crecimiento (HC) en el adulto conlleva alteraciones que pueden ser revertidas mediante su administración. El objetivo de este estudio fue la valoración de los cambios a largo plazo sobre parámetros bioquímicos, densidad mineral ósea (DMO) y de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) producidos por el tratamiento con HC y si existen diferencias dependiendo de la edad de instauración.

Pacientes y método: Estudio observacional retrospectivo de 17 pacientes con déficit de HC en la edad adulta, tratados durante un mínimo de 60 meses. Se evaluaron los cambios bioquímicos, DMO y la CVRS mediante los cuestionarios Perfil de Salud de Nottingham y QoL-AGHDA. Se analizaron en dos grupos, en función de si el diagnóstico se realizó en la infancia (Grupo A) o en la edad adulta (Grupo B).

Resultados: Se apreció un aumento de la glucemia en ayunas ya en el primer año, que se mantuvo a los 5 años. La DMO no se modificó al primer año, pero aumentó a los 5 años del tratamiento. Por grupos los resultados fueron similares. En la valoración de la CVRS, el Grupo A no presentó mejoría en las áreas evaluadas; sin embargo, en el Grupo B se objetivó mejoría en el QoL-AGHDA y en las áreas de energía y emotividad del NHP al primer año, que se mantuvieron a los 5 años. No apreciamos diferencias en el resto de parámetros evaluados.

Conclusiones: El tratamiento con HC produce efectos beneficiosos a largo plazo, fundamentalmente sobre la DMO y la CVRS, con una buena tolerancia y sin efectos secundarios remarcables.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Long term treatment with growth hormone deficiency in adults

A B S T R A C T

Keywords:

Growth hormone deficiency in the adult

Hypopituitarism

Growth hormone

Health-related quality of life

Background and objective: Deficiency of growth hormone (GH) in adult is accompanied by disorders that can resolve with its administration. The aim of the study is to assess clinical, biochemical and HR-QoL (Nottingham Health Profile and QoL AGHDA test) response to GH replacement at long term; and to difference between childhood onset (Group A) and adult onset (Group B).

Patients and methods: This was a retrospective observational study of 17 patients with hypopituitarism and GH deficiency, treated in our center for at least 60 months with GH. We assessed changes in biochemical parameters, anthropometric and bone mineral density (BMD). HR-QoL was assessed using Nottingham Health Profile and QoL-AGHDA questionnaires, and they were analyzed separately in two groups, based on whether the diagnosis was made during childhood (Group A) or it was adult-onset (Group B).

Results: We observed a significant increase in fasting blood glucose at the first year, which was maintained at 5 years. BMD remained unmodified at the first year but increased after 5 years of treatment with GH. In the cluster analysis, results were similar. Regarding the assessment of HRQL, Group A presented no improvement in the QoL-AGHDA or evaluated areas of the NHP, but in group B a significant improvement at first year in the QoL-AGHDA and in area of energy and emotion in the NHP test that persisted at 5 years ($p < 0.05$) were observed.

Conclusions: Replacement therapy with GH produces long-term beneficial effects on BMD and HRQL, with good long-term tolerance without remarkable side effects.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmesa@vhebron.net (J. Mesa).

Introducción

Desde hace más de una década, el déficit de hormona de crecimiento (HC) en el adulto ha sido reconocido como un síndrome específico¹ compuesto por alteraciones en la composición corporal, aumento del riesgo cardiovascular con mayor mortalidad cardiovascular²⁻⁷, reducción de la tolerancia al ejercicio⁸, alteración de la composición mineral ósea⁹⁻¹¹ y de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)^{12,13}.

La etiología del déficit de HC en la edad adulta es múltiple, predominando las causas tumorales, acompañándose en la mayoría de ocasiones de otras deficiencias hormonales hipofisarias. Además, en este grupo se engloban también los casos de déficit en la infancia que persiste al llegar a la edad adulta.

La disponibilidad de HC recombinante desde 1985 hizo posible realizar los primeros estudios acerca de los beneficios de la misma en la edad adulta^{14,15}, demostrándose que la mayoría de las manifestaciones del síndrome mejoran con el tratamiento sustitutivo. Desde 1997, el tratamiento en adultos está autorizado en España en adultos deficitarios y es reembolsado por la Seguridad Social.

Si bien el tratamiento a corto plazo ha demostrado beneficios^{3,4,7,8,10,13-15}, hasta ahora existen pocos estudios a largo plazo con un mínimo de 5 años de tratamiento y seguimiento¹⁶⁻²⁰.

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar a largo plazo la evolución de parámetros antropométricos, analíticos, densidad mineral ósea (DMO) y de CVRS que presentan los adultos que reciben tratamiento sustitutivo con HC, valorando si existían diferencias entre los pacientes que habían sido diagnosticados y tratados en la infancia y que habían reanudado posteriormente el tratamiento en la edad adulta, de aquellos que habían iniciado el déficit y el tratamiento en la edad adulta.

Pacientes y método

Pacientes

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de pacientes con déficit de HC controlados en el Hospital Vall d'Hebron y que han recibido tratamiento sustitutivo durante un mínimo de 5 años. Se incluyeron 17 pacientes (15 varones y 2 mujeres), con una edad media (DE) de 45 (13) años (límites 26-64 años). Se dividieron los pacientes en 2 grupos: pacientes con el déficit de HC de instauración en la infancia y que habían seguido tratamiento sustitutivo hasta llegar a la talla final (Grupo A) y pacientes con el déficit de HC instaurado y tratado en la edad adulta (Grupo B). Se consideró edad adulta a partir de los 20 años de edad. Los pacientes presentaban las siguientes características: el Grupo A tenía 6 varones (36% de casos) con edad media (DE) de 31,5 (4,8) años e inicio del tratamiento sustitutivo en la edad adulta a los 27,3 (4,9) años, con requerimiento de dosis media de HC de 0,76 (0,1) mg/día; el Grupo B incluía 9 varones y 2 mujeres (64% de los casos), con una edad media de 55,4 (8,7) años, con inicio del tratamiento sustitutivo en la edad adulta a los 46,1 (8,3) años y con requerimiento de dosis media de HC de 0,70 (0,2) mg/día.

Como criterios de inclusión se consideraron los siguientes: a) diagnóstico bioquímico siguiendo las directrices de las últimas guías publicadas para el diagnóstico y manejo del déficit de HC en la edad adulta^{21,22}, b) tratamiento aprobado por el Departamento de Salud, c) inicio del tratamiento en la edad adulta cumplidos los 20 años, y d) disponibilidad de los datos de seguimiento durante un mínimo de 5 años. Así pues, los pacientes tratados previamente en la infancia requerían de nueva evaluación del déficit, como mínimo tres años después de la suspensión del tratamiento sustitutivo tras alcanzar la talla final. En todos los casos los pacientes dieron su consentimiento informado para su inclusión en el estudio y el comité ético del centro dio su aprobación.

El hipopituitarismo fue debido fundamentalmente a tumores hipofisarios o parahipofisarios tratados mediante cirugía (6 casos) o cirugía más radioterapia (7 casos), siendo el resto miscelánea compuesta por hipoplasia hipofisaria (2 casos), shock séptico neonatal (1 caso) y un quiste de la bolsa de Rathke.

La dosis inicial de HC fue de 0,04 mg/Kg por semana (como máximo 0,72-0,76 mg/día). En los casos en los que se presentaron efectos secundarios la dosis se redujo a la mitad y se ajustó de nuevo cuando éstos desaparecieron. La dosis semanal se fue adaptando en cada caso y se dividió en dosis diarias que se administraron mediante autoinyección subcutánea por la noche.

Métodos

Las variables analizadas fueron: sexo, edad, años de tratamiento con HC, causa del déficit y otras deficiencias asociadas, efectos adversos, índice de masa corporal (IMC) (Kg/m²), presión arterial (PA) (mmHg), glucosa (mg/dl), colesterol total (mg/dl), colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) (mg/dl), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) (mg/dl), triglicéridos (TAG) (mg/dl), IGF1 (ng/ml), fosfatasa alcalina (FA) (UI/L).

Calidad de vida relacionada con la salud

La percepción del estado de salud se evaluó por medio de los cuestionarios Perfil de Salud de Nottingham (PSN) y QoL-AGHDA. Ambos cuestionarios se administraron al inicio y anualmente. El PSN, un cuestionario genérico de enfermedad desarrollado en Reino Unido que ha sido validado para la población española²³, permite valorar la percepción personal sobre aspectos emocionales, físicos y sociales. Consta de 38 preguntas a las que el paciente debe responder sí/no, agrupadas en 6 dimensiones (reacciones emocionales, dolor, movilidad, sueño, energía y aislamiento social). La interpretación se basa en el número de respuestas positivas en las distintas áreas; a mayor puntuación, peor CVRS. El test QoL-AGHDA (Assessment of Quality of Life in Adults with Growth Hormone Deficiency) es un cuestionario específico de déficit de HC, desarrollado a partir del PSN por Galen Research (Manchester, Reino Unido) para la valoración del impacto del déficit de HC en adultos sobre la CVRS. Ha sido traducido y validado para distintas zonas europeas, entre ellas para la población española²⁴. Consta de 25 preguntas con respuestas sí/no. La respuesta afirmativa a cada una de las preguntas se valora con un punto. La suma de la puntuación de todas da como resultado una puntuación total que va de 0 (mejor CVRS) a 25 (peor CVRS). En este cuestionario no hay dimensiones y, por tanto, no hay puntuaciones parciales.

Densidad mineral ósea

La DMO se calculó mediante sistema de medición específico (Lunar Prodigy Advance DXA System), midiendo las imágenes y calculando la cantidad mineral ósea por superficie. En este estudio se determinó la DMO a nivel lumbar y femoral, presentándose los resultados a modo de gramos/cm² (g/cm²).

Todas las variables se evaluaron de forma basal antes del inicio del tratamiento, al año y a los 5 años de instaurarlo, siempre con respecto al basal.

Análisis estadístico

Se valoró la distribución de las distintas variables evaluadas mediante el test Z de Kolmogorov-Smirnov para muestras no paramétricas, presentando todas ellas una distribución homogénea y dentro de la normalidad. Se utilizó para el análisis el

estadístico t de Student para datos apareados, realizándose un estudio comparativo antes y después de recibir el tratamiento sustitutivo con HC en la edad adulta en pacientes deficitarios. La significación estadística utilizada es de una $p < 0,05$ a 2 colas.

Resultados

La duración media (DE) del tratamiento fue de 7 (2) años. Durante el seguimiento, 2 pacientes que mantuvieron el tratamiento con HC más de cinco años lo abandonaron por propia voluntad debido a sensación subjetiva de falta de beneficio, además de la incomodidad de las inyecciones diarias.

De los 17 pacientes, 15 presentaron déficit de 3 o más hormonas hipofisarias (gonadotropinas, tirotropina, hormona adrenocorticotropa [ACTH] y HC), y únicamente dos pacientes, pertenecientes al Grupo A, presentaron déficit de 2 hormonas hipofisarias (gonadotropinas y tirotropina). En todos los casos los déficits estaban adecuadamente sustituidos.

La evolución de las principales determinaciones bioquímicas analizadas durante los cinco años de seguimiento se expone en la tabla 1. Cabe destacar la ausencia de cambios en la mayoría de parámetros analizados, excepto un leve incremento de la glucemia plasmática en el primer año (media de 81,13 [6,55] mg/dl inicial frente a 92,66 [14,57] mg/dl al año; $p = 0,016$), que se mantuvo a los cinco años (92,13 [12,4] mg/dl frente a la determinación inicial; $p = 0,008$). El 17% de los pacientes presentaron valores glucémicos compatibles con glucemia basal alterada y ninguno cumplió criterios diagnósticos de diabetes según criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA 2003). Así mismo, existe un descenso de la FA total a los cinco años sin significado clínico.

En la tabla 2 se exponen los resultados del análisis por grupos, que no muestra diferencias con respecto al análisis general.

No existieron diferencias significativas en la evolución del IMC (Grupo A: inicial 26,5 kg/m² y a los cinco años 27,4 kg/m²; y Grupo B: inicial 28,62 kg/m² y a los cinco años 29,9 kg/m²), ni de PA (Grupo A: inicial 113/68 mmHg y a los cinco años 118/70 mmHg; y Grupo B: inicial 123/75 mmHg y a los cinco años 110/72 mmHg).

Con relación a la evolución de la DMO, en el análisis general se observó una mejoría a los 5 años de la masa ósea tanto lumbar (inicial 0,95 [0,16] g/cm² frente al año 1,02 [0,15] g/cm² [$p = ns$] y frente a los cinco años 1,07 [0,15] g/cm² [$p = 0,003$]) como femoral (inicial 0,88 [0,20] g/cm², al año 0,92 [0,18] g/cm² [$p = ns$] y a los cinco años 1 [0,17] g/cm² [$p = 0,006$]). En el Grupo A se apreció un incremento significativo de la DMO lumbar (0,90 [0,15] g/cm² inicial frente a 1 [0,12] g/cm² al año [$p = ns$] y 1,04 [0,13] g/cm² a los cinco años [$p = 0,043$]), pero no a nivel femoral (0,92 [0,2] g/cm², 0,97 [0,15] g/cm² y 1,03 [0,1] g/cm², respectivamente). En el Grupo B también se apreció una mejoría de la DMO lumbar al quinto año (1,01 [0,16] g/cm² inicial frente a 1,04 [0,19] g/cm² al año [$p = ns$] y 1,11 [0,19] g/cm² a los cinco años [$p = 0,047$]), aunque no fue así a nivel femoral (0,83 [0,23] g/cm², 0,87 [0,22] g/cm² y 0,95 [0,23] g/cm², respectivamente, no apreciándose modificaciones

significativas). En la figura 1 se exponen los cambios porcentuales en masa ósea con respecto a la valoración inicial.

En la tabla 3 se exponen los resultados de la valoración de la CVRS mediante el cuestionario NHP. Si bien no se objetiva un importante cambio en la puntuación global, sí se aprecia importante mejoría en las dimensiones de energía a los 5 años (47,17 [38,7] % frente a 22,19 [38,48] %, $p = 0,012$) y emotividad (24,16 [22,74] % frente a 12,5 [16,02] %; $p = 0,009$). En el análisis grupal no se objetivan cambios significativos en el Grupo A, mientras que en el Grupo B sí lo fueron las dimensiones de energía (66 [33] frente a 38 [44] %, $p < 0,05$) y de emotividad (32 [22] frente a 20 [17] %, $p < 0,05$).

Al utilizar el cuestionario AGHDA, se apreció un cambio significativo de la puntuación en el análisis global (inicial de 9 [8,42] y a los 5 años de 4,5 [5,48], $p = 0,003$). En el análisis por grupos no apreciamos modificaciones en el Grupo A (inicial de 4 [5,78] frente a los 5 años de 1 [1,73], $p = 0,17$), pero sí en el Grupo B (inicial de 13,16 [8,32] frente a los 5 años de 7,5 [5,89], $p = 0,009$).

Se registraron seis efectos adversos leves relacionados con el tratamiento, dos casos de síndrome de túnel carpiano, dos casos de artralgias, una depresión y un síndrome de apneas del sueño leve que mejoraron en poco tiempo al disminuir la dosis.

Discusión

El presente estudio evalúa los resultados a largo plazo del tratamiento con HC y es uno de los primeros estudios en población española adulta en el que se valora su efecto a más de cinco años. Existen pocas publicaciones que analicen los efectos beneficiosos de la HC con un período similar, dado que su aprobación en la edad adulta es relativamente reciente, aunque ya existen algunos estudios publicados a nivel internacional¹⁶⁻²⁰. Si bien a corto plazo los efectos beneficiosos del tratamiento son bien conocidos sobre la composición corporal, lípidos, metabolismo óseo, sistema cardiovascular, CVRS, con beneficio cognitivo e incluso disminución en la mortalidad^{2-9,12-19}, a largo plazo también se ha comunicado algún beneficio aislado en la composición corporal y neutro en la mayoría de los anteriores parámetros estudiados^{24,25}.

En el presente estudio se obtienen algunos resultados similares a los publicados hasta el momento, aunque no se confirman todos los efectos beneficiosos descritos previamente bajo el tratamiento con HC, pero sí alguno potencialmente desfavorable, como el relativo al metabolismo glucídico. Observamos un aumento de la glucemia basal, que se mantiene a lo largo de los cinco años, aunque sin presentar en ningún caso criterio de diabetes mellitus, pero sí de intolerancia a la glucosa. Este efecto deletéreo sobre la glucosa es debido al aumento de la producción hepática de ésta, además de una disminución de la oxidación de carbohidratos y el consecuente aumento de los valores de insulina. Ello provoca un estado de insulineristencia y debe considerarse un efecto adverso dependiente de la dosis, ya que utilizando dosis bajas puede obtenerse el mismo beneficio y sin alteración glucémica²⁶. Por otra

Tabla 1

Cambios en las determinaciones bioquímicas en el conjunto de pacientes, después de uno y cinco años de tratamiento con hormona de crecimiento

	Inicial	1 año	p	5 años	p
IGF-I (ng/ml)	104,14 (74,23)	236,23 (103,31)	< 0,01	242,12 (66,51)	< 0,001
Glucosa (mg/dl)	81,13 (6,55)	92,66 (14,57)	< 0,05	92,13 (12,40)	< 0,01
Colesterol total (mg/dl)	230 (54,63)	221,25 (44,43)	n.s.	210 (48,93)	n.s.
Colesterol HDL (mg/dl)	50,41 (14,63)	51,16 (12,02)	n.s.	50 (8,36)	n.s.
Colesterol LDL (mg/dl)	154,91 (42,14)	143 (32,94)	n.s.	137 (38,81)	n.s.
Triglicéridos (mg/dl)	133,07 (38,08)	134,15 (57,02)	n.s.	132,26 (56,46)	n.s.
Fosfatasa alcalina (UI/L)	126,18 (59,49)	137,54 (87,01)	n.s.	72,81 (20,70)	< 0,05

Los datos se muestran como media y desviación estándar (DE), comparándose con respecto al valor inicial.

Colesterol HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Colesterol LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IGF-I: factor de crecimiento insulínico de tipo I; n.s.: no significativo.

Tabla 2
Cambios en las determinaciones bioquímicas, analizados por grupos, al año y a los cinco años

	Inicial	1 año	p	5 años	p
Grupo A					
IGF-1 (ng/ml)	58,7 (23,4)	231,2 (119)	0,05	232,5 (29,6)	< 0,01
Glucosa (mg/dl)	79,5 (9,2)	94,6 (16,7)	n.s.	97,1 (13,8)	0,05
Colesterol total (mg/dl)	208,3 (54,3)	203,5 (56,1)	n.s.	192,2 (55,9)	n.s.
Colesterol HDL (mg/dl)	45,7 (2,6)	50,5 (6,6)	n.s.	50 (6,2)	n.s.
Colesterol LDL (mg/dl)	144,1 (46,1)	151,5 (41,3)	n.s.	153,7 (40,8)	n.s.
Triglicéridos (mg/dl)	120,6 (46,3)	109,6 (56,2)	n.s.	109,5 (63,5)	n.s.
Fosfatasa alcalina (UI/L)	61,9 (3,2)	88,3 (14,2)	n.s.	72,3 (10,8)	n.s.
Grupo B					
IGF-1 (ng/ml)	130 (82,1)	239,1 (103,3)	< 0,05	247,6 (82,6)	< 0,05
Glucosa (mg/dl)	82,2 (4,2)	91,3 (13,8)	0,05	88,7 (10,8)	n.s.
Colesterol total (mg/dl)	241,3 (54,7)	230,1 (38,4)	n.s.	218,8 (46,3)	n.s.
Colesterol HDL (mg/dl)	52,7 (17,7)	51,5 (14,4)	n.s.	50,3 (9,6)	n.s.
Colesterol LDL (mg/dl)	160,3 (42,1)	138,7 (30,1)	n.s.	138,2 (35,1)	n.s.
Triglicéridos (mg/dl)	141,2 (32,5)	159,2 (49,9)	n.s.	150,5 (51,5)	n.s.
Fosfatasa alcalina (UI/L)	150,6 (50,5)	156 (96,6)	n.s.	73,1 (24)	< 0,05

Grupo A: déficit de diagnóstico en la infancia. Grupo B: déficit instaurado en la edad adulta.

Los datos se muestran como media y desviación estándar (DE), comparándose con respecto al valor inicial.

Colesterol HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Colesterol LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IGF-I: factor de crecimiento insulínico de tipo I; n.s.: no significativo.

parte, y con relación a otros factores de riesgo cardiovascular, en los pacientes del presente estudio no se evidencia una modificación en los valores de lípidos estudiados y comunicados por otros autores, atribuida al aumento de la lipólisis, con redistribución de la grasa y mejoría de la composición corporal^{2,3,5}. La presión

arterial y el IMC tampoco presentaron diferencias significativas con el tratamiento. Distintos estudios en adultos deficitarios han demostrado que la sustitución de HC durante 18 o más meses tiene efectos positivos sobre la DMO²⁷⁻²⁹, pero no está plenamente establecido si un tratamiento prolongado conduce a un aumento

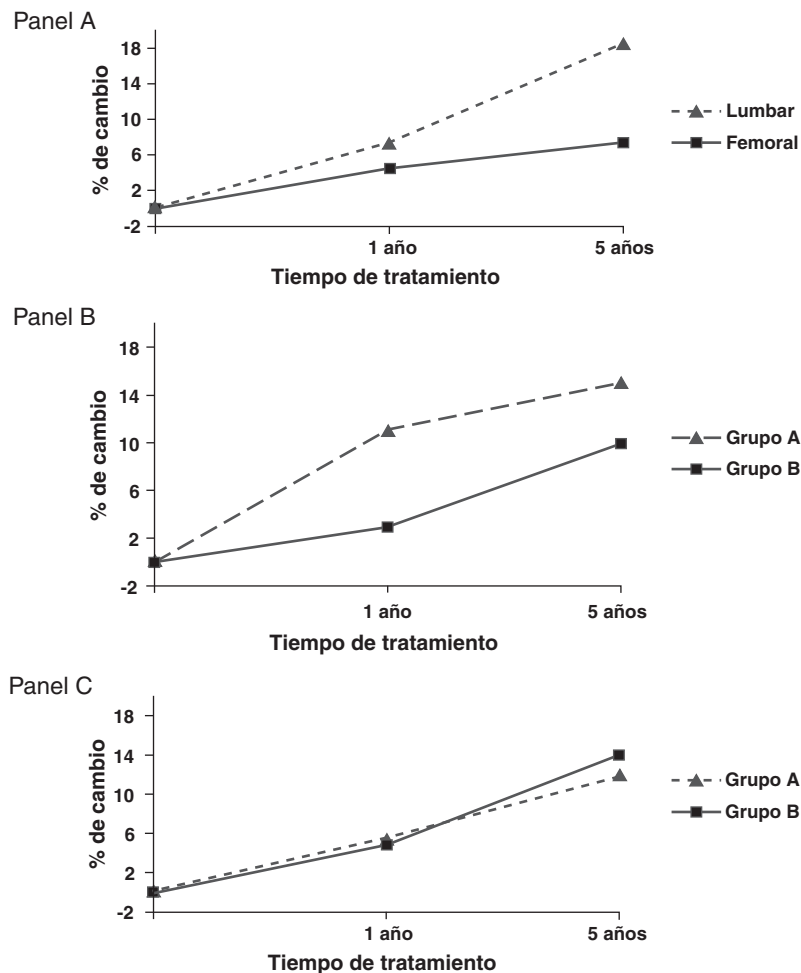


Figura 1. Cambios en el contenido mineral óseo a nivel lumbar y femoral estimados mediante DEXA durante los cinco años de tratamiento. Se expresa como cambio porcentual medio con respecto al valor inicial, en el conjunto de pacientes (Panel A) y por grupos (Grupo A, de inicio en la infancia, y Grupo B, de inicio en la edad adulta), a nivel de columna lumbar (Panel B) y a nivel de cuello femoral (Panel C).

Tabla 3

Cambio en la puntuación del test NHP, al año y los cinco años de tratamiento con hormona de crecimiento

	Basal	5 años	p
Energía (%)	47 (38)	22 (8)	< 0,05
Dolor (%)	20 (23)	20 (9)	n.s.
Emotividad (%)	24 (22)	12 (6)	< 0,005
Sueño (%)	18 (23)	18 (9)	n.s.
Aislamiento (%)	10 (19)	4 (9)	n.s.
Movilidad (%)	24 (14)	13(23)	n.s.
Total	8 (7)	6 (7)	0,05

Evolución porcentual en las distintas dimensiones en el conjunto de pacientes, expresada como media y desviación estándar (DE).

n.s.: no significativo.

progresivo en la DMO más allá de los primeros años. El único estudio prospectivo prolongado durante diez años³⁰ demostró un efecto sostenido sobre la DMO. Nosotros hemos objetivado que a los cinco años sigue evolucionando positivamente la masa ósea y de forma más manifiesta en los pacientes diagnosticados en la infancia, resultados semejantes a los de Giuseppe et al³¹. Estos sujetos presentaban al inicio una peor masa, debido probablemente al hecho de que hasta hace pocos años se suspendía el tratamiento sustitutivo al alcanzar el objetivo de talla final, sin tener en cuenta que el pico de masa ósea se obtiene en los años posteriores^{32,33}. Este hecho es probablemente el factor determinante en la progresiva corrección de la misma tras la reinstauración del tratamiento con HC. Existen diferencias en cuanto al sexo, pero nuestra serie está compuesta fundamentalmente por varones, por lo que no es comparable. El riesgo de fractura en estos pacientes es un tema controvertido^{31,33} y se necesitan estudios prospectivos a largo plazo para intentar clarificarlo. Nuestra serie es de un reducido número de casos y no permite tomar conclusiones al respecto.

La evaluación de la CVRS mediante el cuestionario genérico NHP traduce una mejoría significativa en las dimensiones de la energía y emotividad, que se mantiene durante los cinco años de seguimiento, no apreciándose diferencias significativas en el resto de las dimensiones evaluadas. Con el cuestionario específico QoL-AGHDA se confirma también la evolución positiva de la puntuación, que traduce una mejoría de la percepción de la CVRS por parte del paciente. Al analizar por separado los pacientes que habían sido tratados en la infancia con respecto a los que lo habían sido en la edad adulta, se evidencia que la mejoría es a expensas de éstos, probablemente porque los que habían desarrollado la deficiencia en la infancia presentaban una mayor adaptación a las alteraciones que se han producido³⁴. Se han comunicado efectos de la HC a distintos niveles, como la mejoría de la composición corporal, el efecto anabólico proteico con mejoría de la capacidad del ejercicio aeróbico y resistencia cardiovascular, y mejoría en distintos campos cognitivos, sobre todo la atención y la memoria, que podrían provocar una mejoría conjunta de la vitalidad que comprende el campo de la energía y la emoción, además de crear una gran sensación de bienestar y de mejoría de la autopercepción física¹². Como en otros estudios que utilizan también el test QoL-AGHDA, los pacientes del presente estudio experimentan una mejoría en la puntuación ya en el primer año de tratamiento con HC, que se mantiene e incluso sigue mejorando hasta niveles comparables a los del grupo control³⁴.

Los efectos secundarios apreciados han sido escasos, leves y autolimitados, la mayoría de ellos del tipo artralgias o síndrome del túnel carpiano, que mejoraron o bien desaparecieron tras disminuir la dosis administrada. Abandonaron el tratamiento dos pacientes que alegaron la incomodidad de las inyecciones diarias y la percepción de no obtener beneficio alguno. Hasta el momento no se han registrado eventos cardiovasculares ni fallecimientos durante el seguimiento. Tampoco han sido

diagnosticadas neoplasias de novo ni fracturas en el curso de los cinco años de tratamiento.

El actual trabajo presenta ciertas limitaciones, como el hecho de ser retrospectivo y el reducido número de pacientes tratados durante más de cinco años, pero nos acerca a la realidad que supone un tratamiento tan prolongado en una patología tan poco prevalente. Son necesarios más estudios multicéntricos con el fin de mejorar el tamaño muestral y con ello una alta potencia estadística de las variables analizadas, pero todos los datos apuntan a que se trata de un tratamiento seguro cuando el diagnóstico es correcto, la dosis está bien ajustada y se realiza un adecuado seguimiento clínico y analítico³⁵.

En conclusión, el tratamiento con HC en la edad adulta es un tratamiento seguro que condiciona, de forma mantenida, una mejoría de diversos parámetros, especialmente la DMO y la CVRS, sin que hayamos apreciado diferencias en el resto de variables analizadas, excepto un incremento clínicamente no significativo de la glucemia en ayunas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cuneo TRC, Salomon F, MacGaughey GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:387-97.
- Attallah H, Friedlander AL, Hoffman AR. Visceral obesity, impaired glucose tolerance, metabolic syndrome, and growth hormone therapy. *Growth Horm IGF Res*. 2006;16 Suppl A:S62-7.
- Mesa J, Gómez JM, Hernández C, Picó A, Ulied A. Deficiencia de la hormona de crecimiento en el adulto: efectos del tratamiento sustitutivo sobre la composición corporal y la calidad de vida relacionada con la salud. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:41-6.
- Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol*. 1999;50:703-13.
- Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, Monson JP, Bengtsson BA, Goth MI, et al. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary GH-deficient adults - a KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:79-90.
- Lamberts SW. Hypopituitary control and complications study (HypoCCS): a decade of an outcomes assessment observational study. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(9 Suppl):2-5.
- Svensson J, Bengtsson BA, Rosen T, Oden A, Johannsson G. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3306-12.
- Nass R, Huber RM, Klaus V, Muller OA, Schopohl J, Strasburger CJ. Effect of growth hormone (hGH) replacement therapy on physical work capacity and cardiac and pulmonary function in patients with hGH deficiency acquired in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:552-7.
- Götherström G, Bengtsson BA, Bosaeus I, Johannsson G, Svensson J. Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:55-64.
- Holmes S, Economou G, Whitehouse R, Adams J, Shalet S. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:669-74.
- Rosen T, Wilhelmsson L, Landin-Wilhelmsson K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture rate in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinology*. 1997;137:240-5.
- Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev*. 2006;27:287-317.
- Falletti MG, Maruff P, Burman P, Harris A. The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: a meta-analysis of the current literature. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:681-91.
- Jorgensen JOL, Pedersen SA, Thuesen L, Jorgensen J. Beneficial effect of growth hormone treatment in GH-deficient adults. *Lancet*. 1989;234:1221-5.
- Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med*. 1989;321:1797-803.
- Wilhelm B, Kann PH. Long-term effects of 7-year growth hormone substitution on bone metabolism, bone density, and bone quality in growth hormone-deficient adults. *Med Klin (Munich)*. 2004;99:569-77.
- Götherström G, Svensson J, Koranyi J, Alpsten M, Bosaeus I, Bengtsson B, et al. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4657-65.
- Arwert LI, Deijen JB, Muller M, Drent ML. Long-term growth hormone treatment preserves GH induced memory and mood improvements: a

- 10 years follow-up study in GH deficient adult men. *Horm Behav*. 2005;47:343–9.
19. Koltowska-Hägström M, Mattsson AF, Monson JP, Kind P, Badia X, Casanueva FF, et al. Does long-term GH replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency normalise quality of life? *Eur J Endocrinol*. 2006;155:1099–101.
 20. Gutiérrez Lia P, Koltowska-Hägström M, Jönsson P, Mattsson A, Svensson D, Björn W, et al. Registries as a tool in evidence-based medicine: example of KIMS. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:90–102.
 21. Ho KK, 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:695–700.
 22. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee, Stephens PA. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1621–34.
 23. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the Nottingham Health Profile: a review of adaptation and instrument characteristics. *Qual Life Res*. 1994;3:385–93.
 24. Doward LC. The development of the AGHDA: a measure to assess quality of life of adults with growth hormone deficiency. *Qual Life Res*. 1995;4:420–1.
 25. Chrisoulidou A, Salem A, Rutherford O, Terry J, Mayet J, Kyd P, et al. Effects of 7 years of growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3762–9.
 26. Yuen K, Wareham N, Frystyk J, Hennings S, Mitchell J, Fryklund L, et al. Short-term low-dose growth hormone administration in subjects with impaired glucose tolerance and the metabolic syndrome: effects on beta-cell function and post-load glucose. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:39–45.
 27. Biller BM, Sessimo G, Baum HB, Hayden D, Schoenfeld D, Klibanski A. Withdrawal of long-term physiological growth hormone administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:970–97.
 28. Arwert LI, Roos JC, Lips P, Twisk JW, Manoliu RA, Drent ML, et al. Effects of 10 years of growth hormone replacement therapy in adult GH-deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:310–6.
 29. Bex M, Abs R, Maiter D, Beckers A, Lamberigts G, Bouillon R. The effects of growth hormone replacement therapy on bone metabolism in adult-onset growth hormone deficiency: a 2-year open randomized controlled multicenter trial. *J Bone Miner Res*. 2002;17:1081–94.
 30. Gotherstrom G, Bengtsson BA, Bosaeus I, Johannsson G, Svensson J. Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:55–64.
 31. Giuseppe S, Giampiero I, Silvano B, Barsanti S. The effect of long term GH treatment on bone mineral density in children with gh deficiency. Role of GH in the attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3077–83.
 32. Mesa J. Efectos de la supresión del tratamiento con hormona del crecimiento al alcanzar la talla final. *Endocrinol Nutr*. 2003;50:162–8.
 33. Attanasio J, Lamberts S, Matranga A, Birkett M, Bates P, Strasburger Ch. Adult growth hormone-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. *J Clin Endocrinology Metab*. 1997;82:82–8.
 34. Moock J, Albrecht C, Friedrich N, Völzke H, Nauck M, Koltowska-Haggström M, et al. Health-related quality of life and IGF-1 in GH-deficient adult patients on GH replacement therapy: analysis of the German KIMS data and the Study of Health in Pomerania. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:17–24.
 35. Webb S. Valor terapéutico de la hormona de crecimiento. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:261–2.