

Editorial

Morbimortalidad cardiovascular en el hipopituitarismo. ¿Hay evidencias de que pueda atribuirse al déficit de hormona del crecimiento?

ANNA SANMARTÍ^a y ANGELS ULIED^b

^a Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

^b Departament Médico Farmàcia.

A partir de los trabajos publicados en 1989 por Jorgensen et al¹ y Salomon et al², las aportaciones a la bibliografía médica respecto a los cambios biológicos secundarios al déficit de hormona de crecimiento (HC) en el adulto han sido muchas. Entre ellas, cabe destacar los cambios en la composición corporal (aumento de la masa grasa y disminución de la masa magra), el metabolismo óseo (osteopenia, osteoporosis, aumento de fracturas), la calidad de vida relacionada con la salud (disminución), el perfil lipídico (aumento del colesterol total, el cLDL y los triglicéridos), la capacidad física (disminución) y la morbimortalidad cardiovascular (aumento)³⁻⁵. Asimismo, se ha comprobado que el tratamiento con HC es capaz de revertir estas alteraciones total o parcialmente, por lo que se acepta que dicho tratamiento ejerce efectos beneficiosos en los pacientes deficitarios de HC⁶⁻⁸.

En España, se han publicado dos estudios multicéntricos realizados en pacientes con deficiencia de HC adquirida en la edad adulta, con participación de los servicios de endocrinología y nutrición de todas las comunidades autónomas. En el primero de ellos⁹, se estudió la calidad de vida relacionada con la salud mediante el test QoL-AGHDA en 356 pacientes, en situación basal y a los 12 meses de seguimiento, sin que hubieran recibido tratamiento con HC. Las puntuaciones del test, basales y a los 12 meses, fueron de 9,4 y 10, frente a 5,5 en la población general, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$). En el segundo trabajo¹⁰ se incluyó a 926 pacientes en un estudio transversal, y 356 de ellos fueron seguidos durante 12 meses (estudio longitudinal). En los pacientes del estudio longitudinal se valoraron los factores de riesgo cardiovascular. Se halló una incidencia mayor

de hipercolesterolemia (29 frente a 18%) y de hipertensión arterial (22,1 frente a 14,9%), en los pacientes deficitarios respecto a la población general. Tanto la obesidad como la mortalidad al año de seguimiento (2,2 frente a 0,85%) fueron superiores en el grupo de pacientes.

En los pacientes con déficit de HC adquirido en la edad adulta, no sólo se ha hallado aumento de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, sino también de los factores de riesgo cardiovascular no clásicos (resistencia a la insulina, hiperfibrinogenemia, aumento del PAI, la proteína C reactiva y la homocisteína) y también se ha descrito un aumento del engrosamiento de la pared arterial (íntima-media), dato que se considera indicador de ateroma inicial en estudios epidemiológicos¹¹⁻¹³.

A pesar de la existencia de este aumento de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con déficit de HC, no hay un acuerdo unánime en la bibliografía con relación al aumento de enfermedad vascular en el hipopituitarismo; por otra parte, tampoco existe unanimidad en cuanto a relacionar la mortalidad prematura de los pacientes con hipopituitarismo con el déficit de HC.

El trabajo pionero en el que se relacionó el hipopituitarismo con la mortalidad prematura por enfermedad cardiovascular fue el de Rosén y Bengtsson, publicado en 1990¹⁴. Estos autores examinaron retrospectivamente a 333 pacientes diagnosticados de hipopituitarismo, entre 1956 y 1987, y encontraron un aumento de mortalidad prematura. Fallecieron 104 enfermos (31,2%) frente a una mortalidad prevista de 57 sujetos ($p < 0,001$). Las muertes fueron debidas a enfermedades vasculares en 60 pacientes, siendo previsibles por esta causa, aproximadamente, 30,8. Debido a que estos enfermos recibían tratamiento sustitutivo de sus deficiencias hormonales a excepción de HC, se postuló que el déficit de esta hormona podría ser un factor determinante en el aumento de mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Los estudios que no apoyan la hipótesis de que los pacientes con hipopituitarismo presenten mayor mor-

Correspondencia: Dra. A. Sanmartí.
 Coordinadora del estudio ODA.
 Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
 Ctra. del Canyet, s/n. 08196 Badalona. Barcelona.
 Correo electrónico: asanmart@ns.hugtip.scs.es

Manuscrito recibido el 11-3-2002; aceptado para su publicación el 10-6-2002.

talidad por causas cardiovasculares han sido realizados en el Reino Unido. En el primero de ellos¹⁵, se estudió a 172 pacientes hipopituitarios de forma retrospectiva y se confirmó que la mortalidad global por múltiples causas fue superior a la de una población de la misma edad y sexo, siendo peor el pronóstico en el sexo femenino. Sin embargo, no se pudo demostrar la existencia de un aumento significativo de mortalidad por enfermedad cardiovascular. Tres años más tarde, en 1999, el mismo grupo investigador estudia, de forma retrospectiva, a 348 pacientes intervenidos por tumores hipofisarios¹⁶ y encuentra de nuevo un incremento de mortalidad debido a varias causas. Sin embargo, los resultados de este estudio no confirman la hipótesis de que el hipopituitarismo se asocie con un aumento significativo de enfermedad vascular.

En los estudios citados se demuestra que los pacientes con hipopituitarismo presentan una mayor mortalidad que la población general, pero existen discrepancias en cuanto a que ésta se deba a enfermedades cardiovasculares.

En un estudio retrospectivo realizado en Suecia¹⁷, entre 1952 y 1992, en el que se analizó a 344 pacientes con hipopituitarismo, se encontró un aumento de mortalidad por enfermedad cerebrovascular (la tasa de mortalidad estandarizada [SMR] fue de 3,39), superior a la mortalidad cardíaca (SMR, 1,49). Este aumento de riesgo por enfermedad cerebrovascular fue superior en mujeres (SRM, 4,91 frente a 2,61). El riesgo relativo de muerte cerebrovascular fue independiente del intervalo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la insuficiencia hipofisaria, aunque fue superior en los pacientes diagnosticados antes de los 55 años. Para los autores, el aumento de mortalidad cerebrovascular podría deberse a una aterosclerosis prematura causada por el déficit de HC o a una inadecuada o insuficiente sustitución del resto de hormonas hipofisarias. No se halló un aumento de mortalidad debida a tumores malignos.

Erfurth et al¹⁸ publican un metaanálisis para evaluar las expectativas de vida de los pacientes con hipopituitarismo que nunca habían recibido tratamiento con HC. Lo realizan a partir de 4 estudios de cohorte, dos realizados en Suecia^{14,17} y dos en el Reino Unido^{15,16}. Este crudo metaanálisis, que no ha considerado diferencias en la validez de los diseños de los estudios, ha dado un riesgo relativo (RR) de mortalidad de 1,47 con un reducido intervalo de confianza (1,27-1,70). Para los autores, la irradiación craneal practicada, sobre todo en las cohortes suecas, podría explicar, en parte, el RR de mortalidad cerebrovascular, pero quedaría un riesgo de un 46% de mortalidad cardíaca no explicado. Concluyen que los pacientes con hipopituitarismo tienen un riesgo aumentado de mortalidad vascular de un 50%.

El mismo grupo sueco¹⁹ investiga la incidencia de morbilidad cardiovascular y la prevalencia de factores

de riesgo cardiovascular en 33 mujeres hipopituitarias y las compara con 33 mujeres de la población general idénticas en edad, sexo, hábito tabáquico y nivel educativo. Las pacientes tenían mayor incidencia de enfermedad cardiovascular y mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular; ello no podía atribuirse a un inadecuado tratamiento con estrógenos o tiroxina ya que estaban tratadas correctamente. Para los autores del trabajo, la falta de sustitución de HC podría contribuir, al menos en parte, a estos hallazgos, sin que se pudiera excluir el papel etiológico de las alteraciones del cortisol, dadas las dificultades que existen en asegurar una buena sustitución de esta hormona.

En otro estudio, realizado en Suecia²⁰ en 2.279 pacientes afectados de adenoma hipofisario, diagnosticados entre 1958 y 1991, se demostró un exceso de mortalidad. La SMR fue de 2,0 (2,3 para las mujeres y 1,9 para los varones). Las enfermedades cardiovasculares fueron la causa más frecuente de mortalidad: 346 muertes (SMR, 1,6). La muerte por enfermedad cerebrovascular ocurrió en 97 pacientes (SMR, 2,4), sin diferencias entre sexos. Los autores postulan que una sustitución hormonal imperfecta y la falta de sustitución de HC podrían explicar este exceso de mortalidad.

En un trabajo reciente se ha valorado el riesgo coronario en pacientes adultos con hipopituitarismo²¹. El objetivo de este trabajo fue comparar el perfil lipídico y los factores de riesgo coronario que se pueden predecir mediante la ecuación del estudio coronario de Framingham, entre pacientes con déficit de HC y una población control. Ambas poblaciones eran idénticas en edad, sexo y hábito tabáquico. El riesgo absoluto de aparición de un episodio coronario, fatal y no fatal, a los 5 años de seguimiento fue superior en los pacientes deficitarios que en los controles, así como el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular.

También en el año 2001 se ha publicado otro trabajo sobre la asociación entre mortalidad prematura e hipopituitarismo²², con el objetivo de clarificar esta relación e identificar la causa o causas específicas que podrían influir en esta mortalidad. Se siguió a 1.014 pacientes con hipopituitarismo en el Reino Unido, desde el año 1992 al 2000. La SMR se calculó como la relación entre la tasa de muertes observadas y el número de muertes esperadas en una población de Reino Unido, idéntica en edad y sexo. El número de muertes observadas fue de 181, siendo las esperadas de 96,7 (SMR, 1,87; $p < 0,0001$). El análisis univariante indicó que la mortalidad fue superior en mujeres, en pacientes jóvenes, en los afectados de craneofaringioma y en los que habían recibido radioterapia. El exceso de mortalidad se atribuyó a enfermedad cardiovascular (SMR, 1,82; $p < 0,0001$), respiratoria (SMR, 2,66; $p < 0,0001$) y cerebrovascular (SMR, 2,44; $p < 0,0001$). No se pudo atribuir a ningún déficit hormonal el exceso de mortalidad, a excepción del de gonadotrofinas

en los pacientes que no estaban sustituidos por esta deficiencia (2,97 frente a 1,42 en los tratados). Los autores concluyen que en el hipopituitarismo existe un exceso de mortalidad debido, fundamentalmente, a enfermedades vasculares y respiratorias y que no hay relación con las hormonas hipofisarias, únicamente el déficit de hormonas gonadotropas no tratado ejerce un efecto negativo sobre la mortalidad cardiovascular. Asimismo, afirman que la causa del exceso de mortalidad en el hipopituitarismo no está explicada y requiere una mayor investigación.

Resumiendo los datos de los estudios citados, se puede afirmar que los pacientes con hipopituitarismo presentan una mayor morbimortalidad que la población general; sin embargo, existen discrepancias respecto a si este aumento de mortalidad es debido a un incremento en las enfermedades vasculares. Tampoco se demuestra de forma concluyente que el déficit de HC no tratado contribuya al aumento de mortalidad.

En el año 1997 se inició, en nuestro país, un estudio en el que participaron los servicios de endocrinología y nutrición de las distintas comunidades autónomas, con la finalidad de realizar una aproximación epidemiológica a la prevalencia del déficit de HC en el contexto de pacientes con hipopituitarismo y estudiar los factores de riesgo cardiovascular, así como la calidad de vida relacionada con la salud y algunos aspectos socioeconómicos^{9,10}. Han transcurrido 5 años desde la valoración inicial y podemos acceder a los datos de estos pacientes y a su reevaluación. Los interrogantes planteados en los estudios previos nos animan a proponer la realización de una nueva evaluación de los mismos enfermos a los 5 años de la primera, siguiendo las recomendaciones de Swerdlow²³. Este autor resalta la necesidad de realizar estudios epidemiológicos bien diseñados de cohorte, prospectivos y retrospectivos, con grupos comparativos apropiados y con mediciones adecuadas que permitan discriminar las variables de confusión y sesgo. En este grupo de pacientes deficitarios de HC, bien seleccionados, se podrá evaluar la morbimortalidad global y la relacionada específicamente con la enfermedad vascular, tanto en los enfermos tratados con HC como en los no tratados, a lo largo de estos cinco años transcurridos. En un subgrupo de estos mismos pacientes, se evaluarán los factores de riesgo cardiovascular clásicos y algunos no clásicos, la calidad de vida relacionada con la salud y los aspectos socioeconómicos, parámetros ya valorados en el estudio inicial. El objetivo del estudio es profundizar más en la relación existente entre los parámetros enumerados y la deficiencia de HC e intentar responder a la pregunta inicial planteada: Morbimortalidad cardiovascular en el hipopituitarismo. ¿Hay evidencias de que pueda atribuirse al déficit de hormona del crecimiento?

BIBLIOGRAFIA

1. Jorgensen JOL, Thuesen L, Ingemannhansen T, Pedersen SA, Jorgensen J, Skakkebaek NE, et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GHD-deficient adults. *Lancet* 1989;1:1221-5.
2. 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.
3. Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol* 1992;37:387-97.
4. De Boer H, Blok GJ, Van der Veen A. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endoc Rev* 1995;16: 63-86.
5. Wallymahmed ME, Foy P, MacFarlane IA. The quality of life of adults with growth hormone deficiency: comparison with diabetic patients and control subjects. *Clin Endocrinol* 1999;51:333-8.
6. Attanasio AF, Lamberts SW, Matranga AM, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:82-8.
7. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol* 1999;50: 703-13.
8. Drake WM, Rodríguez-Arnao J, Weaver JU, Spector T, James IT, Besser GM, et al. The effect of long term GH replacement on bone mineral density and metabolism in hypopituitary adults. *Clin Endocrinol* 2001;54:525-32.
9. Badía X, Lucas A, Sanmartí A, Roset M, y Ulied A, on behalf of the Collaborative ODA Group. One year follow-up of quality of life in adults with untreated growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1998;49:765-71.
10. Sanmartí A, Lucas A, Hawkins F, Webb SM, Ulied A, on behalf of the Collaborative ODA (Observational GH Deficiency in Adults) Group. Observational study in adult hypopituitary patients with untreated growth hormone deficiency (ODA study). Socio-economic impact and health status. *Eur J Endocrinol* 1999;141:481-9.
11. Johansson JO, Landin K, Tengborn L, Rosén T, Bengtsson BA. High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:434-7.
12. Sesmi G, Biller BMK, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, et al. Effects of growth hormone (GH) administration on homocyst(e)ine levels in men with GH deficiency: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1518-24.
13. Markkussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaides AN, Johnston DG. Abnormal carotid arterial wall dynamics in symptom-free hypopituitary adults. *Eur J Endocrinol* 1997;136: 157-64.
14. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Epidemiology. Lancet* 1990; 336:285-8.
15. Bates AS, Wan't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1169-72.
16. Bates AS, Bullivant B, Sheppard MC, Stewart PM. Life expectancy following surgery for pituitary tumours. *Clin Endocrinol* 1999;50:315-9.

17. Bülow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordström CH, Erfurth EM. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1997;46:75-81.
18. Erfurth EM, Bülow B, Hagmar LE. Is vascular mortality increased in hypopituitarism? *Pituitary* 2000;3:77-81.
19. Bülow B, Hagmar L, Eskilsson J, Erfurth EM. Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and an increase Prevalence of Cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:574-84.
20. Nilsson B, Gustavsson-Kadaka E, Bengtsson BA, Jonsson B. Pituitary adenomas in Sweeden between 1958 and 1991: incidence, survival and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1420-5.
21. Abdu TAM, Neary R, Elhadd TA, Akber M, Clayton RN. Coronary risk in growth hormone deficient hypopituitary adults: increased predicted risk is due largely to lipid profile abnormalities. *Clin Endocrinol* 2001;55:209-16.
22. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al, and the West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet* 2001;357:425-31.
23. Swerdlow AJ. Design and interpretation of studies of the risk of cancer and other long-term morbidity and mortality after growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* 2000; 318-23.