

Características demográficas y clínicas de 69 pacientes con hipopituitarismo diagnosticado en la edad adulta

M. REGAL, C. PÁRAMO, L.F. PÉREZ-MÉNDEZ, R. LUNA
Y R.V. GARCÍA-MAYOR

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Xeral-Ciés. Vigo. Pontevedra. España.

Introducción: La disponibilidad de hormona de crecimiento (GH) recombinante y las evidencias acumuladas de su beneficio en el tratamiento del adulto deficitario han despertado un interés creciente por el hipopituitarismo, aunque los estudios poblacionales son escasos. El objetivo de nuestro trabajo fue mostrar las características demográficas y clínicas más relevantes de los pacientes hipopituitarios identificados en un estudio de prevalencia.

Pacientes: Se estudió a 69 pacientes diagnosticados de hipopituitarismo en la edad adulta que pertenecían a la población atendida por el hospital Xeral-Ciés de Vigo (España) y sus centros primarios y secundarios asociados en 1999.

Resultados: No hubo diferencia de frecuencia entre sexos y la edad al diagnóstico fue 50 ± 17 años. Predominaron las causas tumorales (70%), especialmente en los varones. La mayoría de nuestros pacientes (65%) resultaron deficitarios en 3 o más ejes hormonales (un 63% en los casos tumorales y un 71% en los no tumorales). El eje gonadotropo fue el afectado con más frecuencia. El eje somatotropo resultó deficitario en el 66% de los casos tumorales y siempre que había más de 3 ejes afectados. Se sustituyeron de manera habitual los ejes corticotropo, tirotrópico y la vasopresina, pero el eje gonadotropo se sustituyó sólo en el 41% de los pacientes deficitarios y el somatotropo, en el 7%.

Conclusiones: Entre las características de nuestros pacientes, destacan el predominio de las gonadotropinas como eje deficitario, la afección del eje somatotropo siempre que estaban afectados más de 3 ejes, y la todavía baja frecuencia de sustitución de esteroides sexuales y GH.

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF 69 PATIENTS WITH HYPOPITUITARISM DIAGNOSED IN ADULTHOOD

Introduction: The availability of recombinant growth hormone (GH) and the accumulated evidence of the beneficial effects of GH replacement therapy in adults have increased interest in hypopituitarism, although epidemiological studies are scarce. The aim of this study was to describe the most important demographic and clinical features of hypopituitary patients enrolled in a prevalence survey.

Patients: The study population comprised 69 patients who received a diagnosis of hypopituitarism in adulthood and who were included in the medical register of the General Hospital of Vigo (Spain) and its affiliated primary and secondary care institutions in 1999.

Results: There were no differences in sex. The mean age at diagnosis was 50 ± 17 years. Hypopituitarism of tumoral origin accounted for most of the cases (70%), especially in men. Sixty-five percent of the patients (63% of those with tumoral hypopituitarism and 71% of those with non-tumoral causes) showed three or more pituitary deficiencies, of which the most prevalent was luteinizing hormone/ follicle-stimulating hormone (LH/FSH) deficiency. Sixty-six percent of the patients with tumoral hypopituitarism had GH deficiency and this frequency increased to 100% if the patients were deficient in more than three hormonal axes. All the patients with adrenocorticotrophic hormone, TSH and antidiuretic hormone deficiency received conventional hormone replacement therapy, but only 41% of those with LH/FSH deficiency and 7% of those with GH deficiency received this therapy.

Conclusions: Notable among the characteristics of our patients was the predominance of LH/FSH deficiency. All patients with more than three pituitary deficiencies were GH deficient. Nevertheless, relatively few patients received replacement therapy with sexual steroids and GH.

Key words: Hypopituitarism. GH. GH deficiency. Gonadotropins. Prevalence.

Correspondencia: Dr. R.V. García-Mayor.
Apartado de correos 1.691. 36201 Vigo. Pontevedra. España.
Correo electrónico: ricardo.garcia.mayor@sergas.es; rvgmayor@terra.es

Manuscrito recibido el 15-5-2003; aceptado para su publicación el 22-9-2003.

Palabras clave: Hipopituitarismo. GH. Déficit de GH. Gonadotropinas. Prevalencia.

INTRODUCCIÓN

La disponibilidad de hormona de crecimiento (GH) recombinante para su uso en el adulto deficitario¹ y la evidencia acumulada de una incrementada morbimortalidad en el hipopituitarismo²⁻⁶ han avivado en los últimos años el interés del especialista por esta enfermedad. El conocimiento de su impacto socioeconómico^{7,8} ha puesto de relieve la necesidad de conocer la prevalencia y las características demográficas y clínicas de la enfermedad para planificar los recursos adecuados^{9,10}. Por otra parte, la relativamente baja incidencia anual del hipopituitarismo¹¹ y su prolongada historia natural dificultan los esfuerzos para evaluar los resultados clínicos a largo plazo. Los datos publicados hasta el momento acerca de las características demográficas y clínicas de estos pacientes provienen, fundamentalmente, de series clínicas, en las que se analizó principalmente la expectativa de vida del paciente deficitario, con exclusión de los casos de acromegalia y enfermedad de Cushing^{2,3,6}, o de extensos estudios multicéntricos de seguimiento de pacientes deficitarios tratados con GH recombinante^{12,13}. El objetivo de nuestro trabajo es mostrar las principales características demográficas y clínicas de los pacientes con hipopituitarismo diagnosticados en la edad adulta en un área geográfica concreta, sin excluir *a priori* ninguna de sus enfermedades causantes, a fin de poder compararlas con los resultados de estudios previos y con otros futuros estudios poblacionales.

PACIENTES Y MÉTODOS

La población de estudio la forman 69 pacientes (35 mujeres y 34 varones, de edad media 57 ± 17 años) diagnosticados de hipopituitarismo en la edad adulta, identificados en un estudio de prevalencia llevado a cabo en Vigo, en el sur de Galicia (España), durante el año 1999 entre la población atendida en el Complejo Hospitalario Xeral-Cíes y sus centros de atención primaria y secundaria asociados¹¹.

El hipopituitarismo se diagnosticó ante la presencia de uno o más déficit hormonales hipofisarios, adeno o neurohipofisarios, mediante las siguientes determinaciones analíticas: GH sérica (mU/l) medida con un IRMA (Nichols Institute Diagnostics [NID], San Juan Capistrano, Estados Unidos) y factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) en plasma ($\mu\text{g/l}$), tras extracción con etanol-ácido, con RIA (NID, San Juan Capistrano, Estados Unidos) para evaluar el eje somatotropo. Para la interpretación de este último, utilizamos valores de referencia ajustados localmente por edad y sexo. La corticotropina (ACTH) se midió en plasma (pmol/l) mediante IRMA (NID, San Juan Capistrano, Estados Unidos) y el cortisol sérico (nmol/l), con un ensayo inmunoensayo quimioluminiscente competitivo (EIAQIA) en fase sólida (Diagnostic Product Corporation [DPC] Immulite, Estados Unidos), para el eje corticotropo. La tirotrópina (TSH) sérica (mU/l) se midió mediante análisis inmunométrico quimioluminiscente (DPC Immulite, Estados Unidos) y la tiroxina (T_4) libre sérica (pmol/l), con EIAQIA (DPC Immulite, Estados Unidos), para el eje tirotrópico. La folitropina (FSH) y la lutropina (LH) séricas (U/l) se han

medido con IRMA (NID, San Juan Capistrano, Estados Unidos); 17β estradiol en mujeres (pmol/l), con RIA (DPC, CA, Estados Unidos) y testosterona en varones (pmol/l), con RIA (Spectria Orion Diagnostic, Finlandia), para el eje gonadotropo. La prolactina (PRL) basal (mU/l) se ha medido con IRMA (NID, San Juan Capistrano, CA, Estados Unidos), para el eje lactotropo. El déficit de vasopresina (ADH) se estableció por poliuria > 3 l/día asociada a una osmolalidad urinaria < 300 mOsm/Kg de agua, con libre acceso al agua, en el contexto clínico adecuado. Cuando los resultados basales no fueron concluyentes, se estudió la reserva hipofisaria mediante *megatest* (hipoglucemia insulínica más estímulo con protirrelina [TRH], y gonadorrelina [Gn-RH]). La interpretación del test de estímulo fue la siguiente: consideramos déficit de GH cuando el valor sérico de GH tras hipoglucemia insulínica fue < 6 mU/l (correspondiendo a $< 3 \mu\text{g/l}^{14}$); de ACTH, cuando el pico de cortisol sérico fue < 552 nmol/l; de TSH, en ausencia de un incremento > 2 mU/l tras estímulo con TRH; de LH, cuando el pico de LH tras estímulo con Gn-RH no superó al menos 4 veces el valor basal en la mujer o el 200% en el varón, y de FSH, en ausencia de un pico superior al 150% del valor basal en el varón. Se consideró déficit de PRL, cuando el pico de PRL tras estímulo con TRH no superó al menos 3 veces el valor basal.

El eje somatotropo se evaluó en 61 de los 69 pacientes (88%) y, en concreto, en la práctica totalidad de los casos tumorales (98%); en un 72% de los casos, la evaluación se realizó según los valores de IGF-I ajustados por edad y sexo, y en un 28%, por hipoglucemia insulínica ante valores basales no concluyentes.

Las pruebas hormonales se realizaron en los pacientes con sospecha de deficiencias hipofisarias en su evaluación inicial. En los pacientes con tumores hipofisarios o parahipofisarios, los tests se repitieron al menos 6 meses después del tratamiento de su enfermedad de base.

Se obtuvo la siguiente información de cada paciente: sexo, lugar de procedencia, edad al diagnóstico, año de diagnóstico, enfermedad de base del hipopituitarismo, motivo inicial de consulta, tiempo de evolución previo al diagnóstico (en meses), síntomas referidos en la anamnesis dirigida, pruebas de imagen hipofisaria, tipo de tratamiento de su enfermedad de base, número y tipo de déficit hormonales, resultados del tratamiento y, finalmente, terapia hormonal sustitutiva instaurada.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como medias \pm desviación estándar (DE) y las variables cualitativas, como porcentajes (%). Las medias fueron comparadas mediante la prueba de la *t* de Student y las proporciones, mediante la prueba de la χ^2 . El nivel de significación se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

De los 69 pacientes diagnosticados de hipopituitarismo que pertenecían a nuestra área sanitaria en 1999 y que permanecían vivos en ese momento, 35 (51%) eran mujeres y 34 (49%), varones, sin diferencias significativas entre ambos sexos. La mayoría (78%) eran de procedencia urbana. La edad media al diagnóstico

TABLA 1. Causas de hipopituitarismo en 69 pacientes diagnosticados en la edad adulta

Causas		n (%)
<i>Tumorales</i>		48 (70%)
Tumores hipofisarios	No productor	18 (26%)
	Prolactinoma	9 (13%)
	Acromegalia	9 (13%)
	Enfermedad de Cushing	4 (6%)
	Coristoma	1 (1,5%)
	Pituicitoma	1 (1,5%)
Tumores no hipofisarios	Craneofaringioma	3 (4,5%)
	Meningioma	1 (1,5%)
	Ependimoma	1 (1,5%)
	Cordoma de clivus	1 (1,5%)
<i>No tumorales</i>		21 (30%)
Apoplejía hipofisaria	Síndrome de Sheehan	4 (6%)
Proceso infiltrativo	Histiocitosis X	1 (1,5%)
Silla turca vacía		5 (7%)
Quiste bolsa de Rathke		2 (3%)
Aneurisma comunicante anterior		1 (1,5%)
Idiopática	Panhipopituitarismo	4 (6%)
	Hipogonadismo	3 (4,5%)
	Diabetes insípida central	1 (1,5%)
Total		69 (100%)

fue de 50 ± 17 años (rango, 18-79), 49 ± 18 (rango, 19-79) en las mujeres y 51 ± 17 (rango, 18-78) en los varones, sin diferencia entre ambos. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes desde su diagnóstico

fue de 92 ± 74 meses (rango, 6-360). Las causas de hipopituitarismo se recogen en la tabla 1, con predominio de las causas tumorales (70%) sobre las no tumorales (30%) (p < 0,005). Si consideramos por separado ambos sexos, la diferencia entre las causas tumorales y las no tumorales se mantuvo significativa sólo en los varones. En las figuras 1 y 2 aparecen representadas las causas de hipopituitarismo globales y desglosadas por enfermedad de base, en mujeres y varones, respectivamente.

El motivo inicial de consulta en nuestros pacientes aparece resumido en la tabla 2. El tiempo medio de evolución previo al diagnóstico fue de 68 ± 121 meses (rango, 1-696). De los 57 pacientes en los que figuraba este dato, el 77% eran de procedencia urbana, con una media de 51 ± 73 meses (rango, 1-360), y el 23%, de procedencia rural, con una media de 123 ± 213 meses (rango, 2-696). No encontramos diferencia significativa en el tiempo de evolución entre los pacientes de distinta procedencia.

Al realizar una anamnesis dirigida hacia la clínica hipofisaria, predominaron los síntomas sugestivos de déficit hormonales, presentes en el 67% de los pacientes, particularmente en todos los pacientes con hipopituitarismo de causa no tumoral, seguidos de clínica de compromiso local (neurológica, visual, etc.) en el 57%, especialmente en los adenomas no productores y

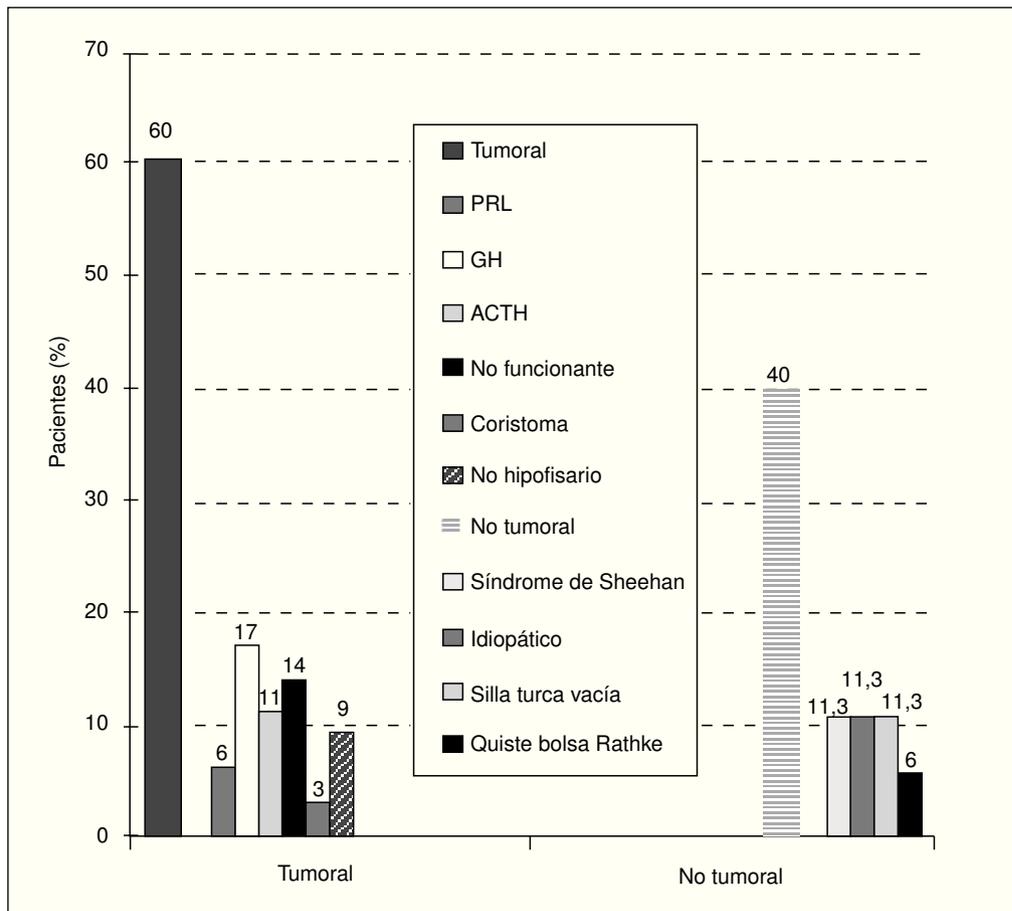


Fig. 1. Enfermedad tumoral y no tumoral en mujeres con hipopituitarismo.

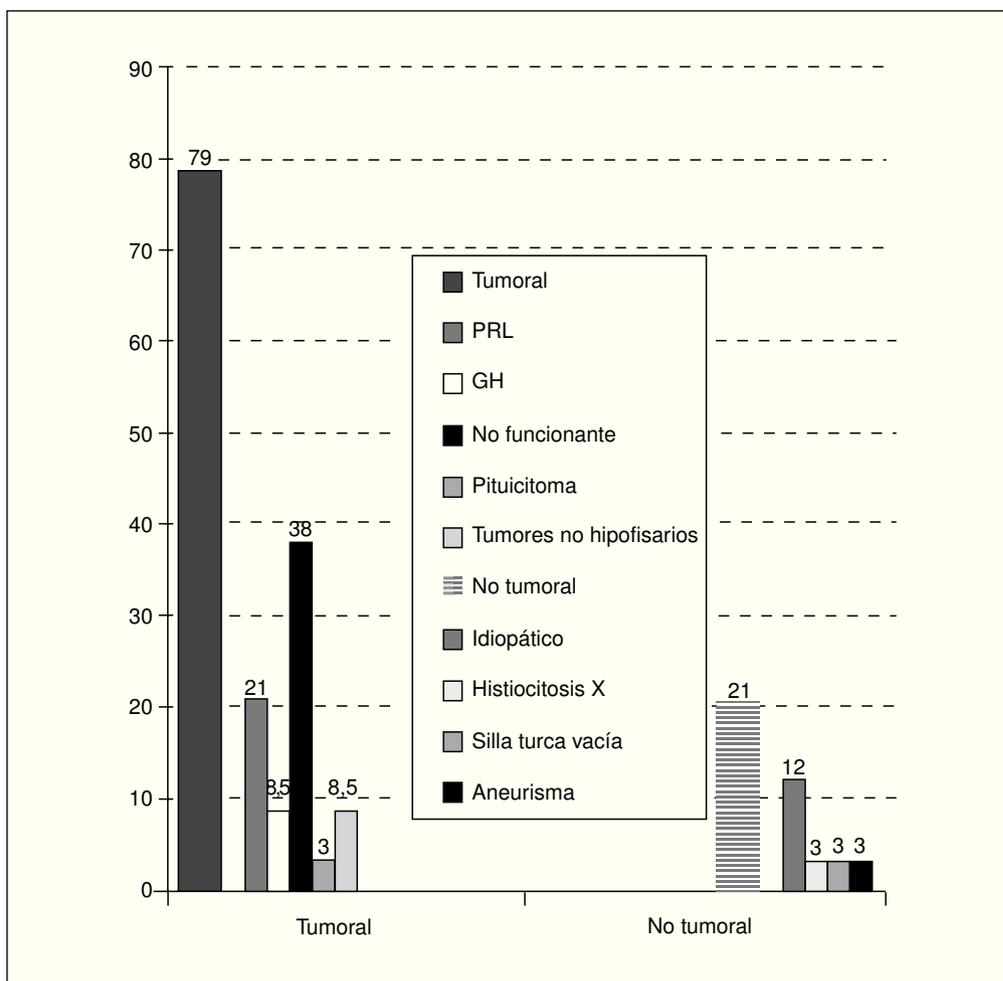


Fig. 2. Enfermedad tumoral y no tumoral en varones con hipopituitarismo.

en los craneofaringiomas, que presentaban todos ellos. Los síntomas de hiperproducción hormonal se recogieron en todos los pacientes con acromegalia y enfermedad de Cushing.

Dispusimos de prueba de imagen en 47 de los 48 pacientes con enfermedad tumoral, presentando una masa hipofisaria de tamaño ≥ 1 cm de diámetro

44 de ellos (36 macroadenomas, 3 craneofaringiomas, un meningioma, un cordoma de clivus, un ependimoma, un pituitoma y un coristoma), y de tamaño < 1 cm 3 de ellos (microadenomas productores de ACTH). El 87% de los tumores mostraron expansión extraselar y el 13% permaneció intraselar (los microadenomas citados y 3 macroadenomas productores de GH).

TABLA 2. Motivo inicial de consulta en 69 pacientes con hipopituitarismo

Motivo consulta	Total	Diagnóstico de base, n (%)									
		No productor	Prolactinoma	Acromegalia	Cushing	Otros tumores hipofisarios	Tumores no hipofisarios	Síndrome de Sheehan	Histiocitosis	Silla turca vacía	Idiopático
Alteración visual	20 (29)	12 (67)	3 (33)			1 (50)	3 (50)				
Alteración neurológica	8 (12)	4 (22)					3 (50)				1 (14,3)
Crecimiento Acro	8 (12)			8 (89)							
Hipogonadismo ^a	18 (26)	1 (6)	5 (56)	1 (11)		1 (50)		1 (25)		1 (20)	5 (71,4)
Hipotensión	3 (4)							2 (50)			1 (14,3)
Astenia	5 (7)				2 (50)			1 (25)		2 (40)	
Hiponatremia	2 (3)									2 (40)	
Obesidad	2 (3)				2 (50)						
Poliuria	1 (1,4)								1 (100)		
Incidentaloma ^b	2 (3)	1 (6)	1 (11)								
	69 (100)	18 (100)	9 (100)	9 (100)	4 (100)	2 (100)	6 (100)	4 (100)	1 (100)	5 (100)	7 (100)

^aImpotencia, disminución de la libido, amenorrea. ^bTomografía axial computarizada (TAC) cerebral realizada por accidente vascular isquémico en ambos casos.

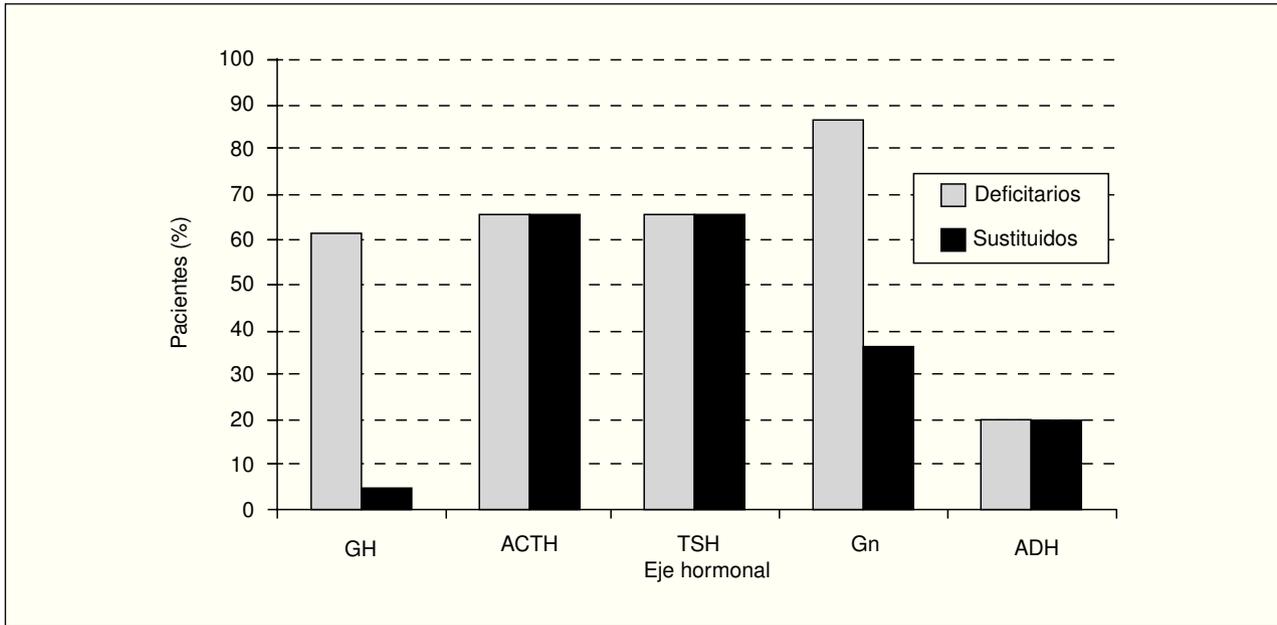


Fig. 3. Distribución por ejes hormonales de los pacientes deficitarios y sustituidos.

Recibieron tratamiento de su afección de base 50 de los 69 pacientes (72%), los 48 casos tumorales más otros 2 casos no tumorales (histiocitosis X y bolsa de Rathke), cuyo diagnóstico etiológico se realizó *a posteriori* en el estudio anatomopatológico; de los 19 pacientes restantes, 18 sólo precisaron terapia hormonal sustitutiva (véase etiología del grupo no tumoral en la tabla 1), y un paciente portador de un aneurisma de la comunicante anterior estaba pendiente de embolización arterial tras un primer intento fallido de cateterización. La cirugía fue la modalidad terapéutica más frecuente (88%), la transesfenoidal se realizó en 30 de ellos (68%), la transcraneal en 10 (23%) y ambas modalidades en 4 (9%). Veintitrés pacientes (46%) recibieron radioterapia, uno de ellos con terapia farmacológica (cordoma de clivus) y el resto, tras cirugía (10 adenomas no productores, 3 prolactinomas y 5 adenomas productores de GH); 17 (34%) pacientes recibieron fármacos, 4 de ellos como tratamiento de elección (prolactinomas), uno por edad avanzada, que contraindicaba otro tipo de terapia, y 12 por control insuficiente con terapia previa (6 tras cirugía y 6 tras cirugía y radioterapia). Se utilizaron fármacos dopaminérgicos en 11 pacientes (8 prolactinomas, un tumor no productor, y sendos pacientes con acromegalia y uno con cordoma de clivus); análogos de somatostatina en 3 pacientes con acromegalia; ambos fármacos en otros 2 acromegálicos, e inhibidores enzimáticos (ketoconazol) en una paciente con Cushing.

Los resultados globales en los 50 pacientes que recibieron tratamiento de su enfermedad de base fueron: curación/resección completa en 24 pacientes (48%), persistencia de restos o actividad hormonal en 25 (50%) y recidiva en un paciente (2%).

Los datos hormonales obtenidos al menos 6 meses tras el tratamiento de su enfermedad de base permitieron realizar el diagnóstico de hipopituitarismo en los 50 pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento (cirugía, radioterapia y/o fármacos).

El número definitivo de déficit en nuestros 69 pacientes con hipopituitarismo fue: un déficit en 15 pacientes (22%), 2 en 9 (13%), 3 en 16 (23%), 4 en 14 (20%), 5 en 10 (15%) y 6 en 5 (7%). Un 65% de los pacientes (un 63% en los casos tumorales y un 71% en los no tumorales) fueron deficitarios en 3 o más ejes. Los ejes afectados por orden de frecuencia fueron: LH/FSH en 59 pacientes (86%), GH en 42 (el 69% de los evaluados), ACTH en 45 (65%), TSH en 44 (64%), ADH en 14 (20%) y PRL en 12 pacientes (17%). Resultaron significativos el predominio del déficit de gonadotropinas y la menor frecuencia de déficit de PRL y ADH, con respecto a los demás ejes. Un 66% de los pacientes con enfermedad tumoral resultaron deficitarios en GH, porcentaje que se incrementó al 79% entre los pacientes que presentaban afección de otros 3 ejes, aparte del somatotro, y al 100% en los pacientes con afección de otros 4 ejes.

Se instauró terapia hormonal sustitutiva en la mayoría de los pacientes (90%). Sólo 7 pacientes (10%) no utilizaron ninguna terapia sustitutiva: 3 mujeres posmenopáusicas con déficit de gonadotropinas, 2 varones de mediana edad y otro de edad más avanzada, con déficit de gonadotropinas, y un varón joven con déficit de GH. Se sustituyeron de manera habitual los ejes corticotro y tirotro, así como el déficit de ADH (fig. 3). Sin embargo, los esteroides sexuales sólo se administraron en el 41% de los pacientes con déficit de gonadotropinas, de modo que a pesar de ser

éste el eje afectado con más frecuencia (86%), sólo recibió tratamiento sustitutivo un porcentaje relativamente bajo de pacientes (35%). Esta diferencia se hizo más acentuada en las mujeres deficitarias, ya que sólo un 21% de ellas recibió esteroides sexuales, frente a un 61% de los varones afectados ($p < 0,01$). Con respecto al déficit de GH, iniciaron tratamiento sustitutivo durante el período de estudio solamente 3 de los 42 pacientes afectados (7%): 3 mujeres de mediana edad con un adenoma no productor, una con enfermedad de Cushing y una con panhipopituitarismo idiopático.

DISCUSIÓN

La distribución equilibrada de sexos que encontramos entre nuestros pacientes es acorde con las series autópsicas de adenomas hipofisarios recogidas por Molitch¹⁵, aunque difiere de algunas series clínicas que mostraron una preponderancia en las mujeres¹⁶, en probable relación con la inclusión en ellas de los microprolactinomas, que son más prevalentes en la mujer, rara vez causan hipopituitarismo y, por tanto, están ausentes en nuestra serie.

Respecto a la causa del hipopituitarismo, predominaron las causas tumorales (70%) sobre las no tumorales, en un porcentaje similar al observado en las series clínicas clásicas de pacientes con hipopituitarismo^{2,3} y en los recientes estudios multicéntricos de seguimiento de pacientes deficitarios tratados con GH^{12,13}, en los que la causa fue tumoral entre el 66¹² y el 89%³. La discreta menor proporción de casos tumorales (61%) en el estudio multicéntrico con mayor número de pacientes deficitarios tratados con GH en España probablemente se deba a la inclusión, en dicho estudio, de pacientes que iniciaron el déficit de GH antes de la edad adulta (un 37% del total)¹⁷; en nuestro trabajo, sólo hemos incluido a los pacientes con inicio de hipopituitarismo en la edad adulta, entre los que son menos frecuentes los casos idiopáticos. El predominio de los casos tumorales sobre los no tumorales resultó significativo únicamente en los varones. Llama la atención el mayor porcentaje de prolactinomas en el varón, que probablemente refleje la tendencia a presentar mayor tamaño tumoral¹⁸, bien en relación con el retraso diagnóstico, bien en relación con factores que condicionan una mayor agresividad en su comportamiento biológico en ese sexo^{19,20}; dado que en nuestro estudio sólo hemos considerado a los pacientes que permanecían con algún déficit hipofisario tras el tratamiento de base y muchas de las mujeres con prolactinoma, sobre todo las portadoras de microprolactinoma, conservaron intacta su función hipofisaria, no se las incluyó en nuestra serie, lo que explicaría el bajo porcentaje en este grupo etiológico (fig. 1). La relativamente mayor proporción de hipopituitarismo no tumoral en la mujer se puede atribuir a la todavía no despreciable

prevalencia de hipopituitarismo posparto (6%) en nuestro estudio, algo superior a la recogida en series previas (3,1%)¹². Por otra parte, la frecuencia de hipopituitarismo idiopático (12%) se mantuvo dentro del rango observado en las mencionadas series (5-16%)^{2,3,12,13}.

La modalidad terapéutica más frecuentemente utilizada en nuestros pacientes con tumores hipofisarios fue la cirugía, la mayoría de las veces por vía transesfenoidal. Los prolactinomas recibieron con más frecuencia tratamiento farmacológico. Estos hallazgos son acordes con los datos publicados en las series más recientes de tumores hipofisarios^{18,21}. Sin embargo, nuestros pacientes recibieron radioterapia posquirúrgica con más frecuencia que la referida en dichas series, de modo que los pacientes intervenidos por los tipos tumorales más frecuentes, los adenomas no productores, los prolactinomas y los adenomas productores de GH, fueron irradiados por persistencia de restos en un 56, un 33 y un 56%, respectivamente, frente a un 19, un 4 y un 15% en la primera serie citada¹⁸, y un 15, un 2 y un 4% en la segunda²¹. En la misma línea de lo ya comentado previamente con respecto a los prolactinomas, nuestros casos tumorales probablemente representen formas más grandes e invasivas dentro del conjunto de adenomas hipofisarios en nuestra población, dado que muchos de los pacientes que evolucionaron más favorablemente tras el tratamiento conservaron intacta la función hipofisaria y fueron, por tanto, excluidos del estudio, al no presentar hipopituitarismo tras el tratamiento. Esto podría explicar, al menos en parte, esa mayor proporción de pacientes irradiados en nuestro estudio.

Tras el tratamiento de la enfermedad de base, encontramos en nuestros pacientes un predominio del déficit de gonadotropinas (86%), en un porcentaje similar al hallado entre los pacientes reclutados por los estudios multicéntricos KIMS (80,5%)¹² e HypoCCS (el 86,4% entre los pacientes europeos)¹³ para el seguimiento de los adultos deficitarios en GH tratados con GH recombinante. El déficit de GH no estuvo presente en la totalidad de los casos tumorales de nuestro estudio, en aparente discordancia con la apreciación clásica de que la secreción de GH parece ser más vulnerable en los procesos hipofisarios que la de otras hormonas^{22,23}. La explicación más plausible de la diferencia entre aquellos estudios y el nuestro probablemente sea el distinto diseño, ya que aquéllos son estudios de series clínicas, algunas multicéntricas y multinacionales, y el presente es un estudio epidemiológico realizado en un área geográfica determinada. De todos modos, sí que se cumplió en nuestro estudio, particularmente en los casos tumorales, la experiencia constatada por otros autores del aumento del porcentaje de alteración de GH con el incremento del número de otros ejes hipofisarios afectados²⁴⁻²⁶, de modo que encontramos afectado el eje somatotrofo en el 100% de los casos con afección de, al menos, otros 3 ejes

más. También conviene tener en cuenta que la evaluación hormonal posquirúrgica de nuestros pacientes se realizó en el primer año tras la cirugía, lo que la diferencia de las series clínicas citadas, en las que se incluye a pacientes en distintos períodos de evolución postratamiento. Dado que alrededor de la mitad de nuestros pacientes recibieron radioterapia posteriormente a la cirugía, cabe la posibilidad de que se añadan en años sucesivos nuevos déficit inducidos por la radiación. Por otra parte, para evaluar el eje somatotro, hemos realizado un test de hipoglucemia insulínica en menos de un tercio de nuestros pacientes, utilizando en los demás los valores de IGF-I para establecer el diagnóstico; este hecho podría haber contribuido a infraestimar el porcentaje de pacientes deficitarios, pero lo creemos poco probable, dada la utilización de rangos de normalidad ajustados por edad y sexo, que mejoran el valor predictivo del IGF-I²⁷ y las evidencias recientes de la utilidad diagnóstica de esta determinación en el contexto clínico adecuado²⁸.

La mayoría de nuestros pacientes deficitarios recibieron tratamiento sustitutivo. Los porcentajes de pacientes sustituidos considerados por eje hormonal reflejan la prioridad en el reemplazo de corticoides y de hormona tiroidea, ejes en los que todos nuestros pacientes deficitarios fueron sustituidos, por su potencial riesgo para la supervivencia del paciente²⁹. Algo similar ocurrió con el déficit de ADH. Por el contrario, el eje gonadal se sustituyó en menos de la mitad de los pacientes deficitarios en nuestro estudio (41%), con una frecuencia de sustitución significativamente mayor en el varón (61%), que en la mujer (21%). Estos datos son similares a los observados en algunas series clínicas previas de pacientes con hipopituitarismo donde fueron tratados con esteroides sexuales el 79% de los varones hipogonadales y sólo un 27% de las mujeres³. En otras series más recientes de pacientes hipopituitarios, el porcentaje de sustitución de esteroides sexuales se elevó al 78% del total de pacientes, entre los que se había registrado un 86% de hipogonadismos, y se observó también una tendencia preferencial a sustituir este eje en el varón (el 91 frente al 65% en la mujer)¹³. Es un hecho conocido que, a pesar de la alta prevalencia de déficit de gonadotropinas en la mujer con enfermedad hipofisaria, su tratamiento es demasiado a menudo considerado de baja prioridad, especialmente en pacientes que no están inmediatamente preocupadas por su fertilidad³⁰. Aunque a corto plazo la deficiencia de estrógenos tiene menor impacto en la salud que el hipotiroidismo o el hipocortisolismo, no por ello deja de tener efectos significativos a corto y a largo plazo. Así, la mujer con déficit de estrógenos puede experimentar sequedad vaginal y pérdida de la libido; la clínica de sofocos es rara en el déficit estrogénico de causa hipofisaria. Además, la mujer hipogonadal presenta un mayor riesgo de osteoporosis³¹ y de enfermedad vascular prematura³². Aunque muchas de nuestras mujeres son peri o posmeno-

páusicas, lo que explicaría en parte la baja frecuencia de sustitución hormonal gonadal, convendría tener en cuenta la conveniencia de instaurar tratamiento hormonal sustitutivo en ellas, al menos siguiendo los mismos criterios que se aplican al resto de las mujeres de esta edad y, quizá, teniendo presente el adicional riesgo de osteoporosis y de enfermedad vascular prematura que conlleva la insuficiencia hipofisaria³⁰. De los pacientes adultos deficitarios incluidos en nuestro estudio, sólo una minoría inició tratamiento sustitutivo con GH, de reciente disponibilidad en nuestro medio. Hasta hace poco tiempo, los pacientes adultos con hipopituitarismo recibían de manera sistemática tratamiento hormonal sustitutivo por hipoadrenalismo, hipotiroidismo e hipogonadismo secundarios, pero no por su déficit de GH³³. Este último fue ignorado como un problema clínico y se asumió que no tenía ningún papel fisiológico relevante tras el cese de crecimiento. Un factor de confusión fue la limitada disponibilidad de GH procedente de extractos hipofisarios humanos fuera del contexto pediátrico¹. El advenimiento de la ingeniería genética, con la consiguiente disponibilidad de GH recombinante, se acompañó de una revalorización del papel de la GH en la vida adulta. La importancia de la GH durante la vida adulta está ahora inequívocamente aceptada y es probable que el reemplazo del eje somatotro llegue en el futuro a ser sistemático, como ya lo son los otros ejes hipofisarios en el tratamiento del paciente deficitario³⁴. La principal restricción para su amplio uso es el coste de la GH. Se espera que una vez que la industria farmacéutica se haya recuperado de sus gastos iniciales de investigación, el coste de la GH disminuya¹. No obstante, dado que la terapia sustitutiva con GH se administra en adultos deficitarios sólo desde hace 13 años, todavía están por ver sus efectos a largo plazo, incluyendo su impacto sobre la morbimortalidad en estos pacientes³⁵. Por otra parte, la revisión reciente de sus efectos adversos a corto y mediano plazo ha revelado un buen perfil de seguridad para esta hormona³⁶, y la tolerancia al tratamiento mejora optimizando la dosis de GH¹⁷.

En conclusión, hemos intentado mostrar en el presente estudio las características demográficas y clínicas más relevantes de nuestros pacientes adultos con hipopituitarismo, en el contexto de un estudio epidemiológico llevado a cabo en un área geográfica determinada. Es previsible que el panorama del tratamiento hormonal sustitutivo, que hasta fechas recientes había concedido escasa prioridad a los ejes somatotro y gonadotropo, cambie en años sucesivos a la luz de las evidencias acumuladas de sus beneficios y lleguen a ser de rutina tanto el tratamiento con GH como la sustitución de esteroides sexuales. Creemos que estos datos pueden ser útiles para comparar con los resultados de investigaciones previas y con los de futuros estudios poblacionales, con el objeto de optimizar el tratamiento clínico del paciente hipopituitario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carroll P, Christ E, Bengtsson B. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:382-95.
2. Rosen T, Bengtsson B. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990;336:285-8.
3. Bates A, Hoff WVT, Jones P, Clayton R. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1169-72.
4. Bülow B, Hagmar L, Micozzy Z, Nordström C, Erfurth E. Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1997;46:75-81.
5. Bates A, Bullivant B, Sheppard M, Stewart P. Life expectancy following surgery for pituitary tumours. *Clin Endocrinol* 1999;50:315-9.
6. Tomlinson J, Holden N, Hills R, Wheatley K, Clayton R, Bates A, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. West Midlands Prospective Hypopituitary Study Group. *Lancet* 2001;357:425-31.
7. Sanmartí A, Lucas A, Hawkins F, Webb S, Ulied A. 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.
8. Ehrnborg C, Roijen LH-V, Jonsson B, Rutten F, Bengtsson B, Rosen T. Cost of illness in adult patients with hypopituitarism. *Pharmacoeconomics* 2000;17:621-8.
9. Tugwell P, Bennett K, Sackett D, Haynes R. The measurement iterative loop: a framework for the critical appraisal of need, benefits and costs of health interventions. *J Chronic Dis* 1985;38:339-51.
10. Regal M, García-Mayor R. Epidemiología del hipopituitarismo y los tumores hipofisarios. *Med Clin (Barc)* 2002;119:345-50.
11. Regal M, Páramo C, Sierra J, García-Mayor R. Prevalence and incidence of hypopituitarism in adult caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:735-40.
12. Abs R, Bengtsson B, Hernberg-Stahl E, Monson J, Tauber J, Wilton P, et al. GH replacement in 1.034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol* 1999;50:703-13.
13. Kehely A, Birkett M, Weatherall R, Mamessier P, Blum W, Bates P, et al. The hypopituitary control and complications study (HypoCCS): Baseline data. Liphook: Eli Lilly, 1999.
14. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
15. Molitch M. Pituitary incidentalomas. En: Young W, Klee G, editors. Diagnostic evaluation update. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:725-40.
16. Ambrosi B, Faglia G. Epidemiology of pituitary tumors. *Excerpta Medica Int Congr Ser* 1991;961:159-68.
17. 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.
18. Gsponer J, Tribolet N, Déruaz J, Janzer R, Uskó A, Mirimanoff R, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. *Medicine* 1999;78:236-69.
19. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2102-7.
20. Trouillas J, Delgrange E, Jouanneau E, Maiter D, Guigard MP, Donckier J, et al. Le prolactinome de l'homme: caractères cliniques et histologiques. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000;61:253-7.
21. Drange M, Fram N, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:168-74.
22. Wass JAH. Hypopituitarism. En: Besser GM, Cudworth AG, editors. *Clinical endocrinology. An illustrated text*. London: Gower Medical Publishing, 1987; p. 1-14.
23. Ho K, Hoffman D. Diagnosis. En: Johannsson G, Jorgensen J, Russell-Jones D, editors. *Treatment of GH deficiency in adults*. Oxford: OCC, 1998.
24. Toogood A, Beardwell C, Shalet S. The severity of GH deficiency in adults with pituitary disease is related to the degree of hypopituitarism. *Clin Endocrinol* 1994;41:511-6.
25. Sönksen P, Weissberger A, Verikiou K. Diagnosing growth hormone deficiency in adults. En: Adashi E, Thorner M, editors. *The somatotrophic axis of the reproductive process in health and disease*. Nueva York: Springer, 1995.
26. Bates A, Evans A, Jones P, Clayton R. Assessment of GH status in adults with GH deficiency using serum growth hormone, serum insulin-like growth factor-I and urinary growth hormone excretion. *Clin Endocrinol* 1995;42:425-30.
27. Granada ML, Murillo J, Lucas A, Salinas I, Llopis MA, Castells I, et al. Diagnostic efficiency of serum IGF-I, IGF-binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and urinary GH measurements in the diagnosis of adult GH deficiency: importance of an appropriate reference population. *Eur J Endocrinol* 2000;142:243-53.
28. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BMK, Ho KKY, Clemmons DR, Chipman JJ, et al. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:477-85.
29. Gilsanz A. Causas, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento del hipopituitarismo. *Endocrinología* 1997;44:66-75.
30. Franks S, White D. Gonadotrophin insufficiency in women: diagnosis and treatment. En: Lamberts S, editor. *The diagnosis and treatment of pituitary insufficiency*. Bristol: BioScientifica, 1997; p. 131-8.
31. Davies M, Hall M, Jacobs H. Bone mineral loss in young women with amenorrhoea. *BMJ* 1990;301:790-3.
32. Ross R, Pike M, Mack T, Henderson B. Oestrogen replacement therapy and cardiovascular disease. En: Drife J, Studd J, editors. *HRT and osteoporosis*. Londres: Springer, 1990; p. 209-27.
33. Ho K. Replacement needs of pituitary mass. En: Webb S, editor. *Pituitary tumours: epidemiology, pathogenesis and management*. Bristol: BioScientifica, 1998; p. 165-74.
34. Gírbés J, Varela C, Webb S, Leal A, Sanmartí A, García-Mayor R, et al. Protocolo unificado de utilización de la hormona de crecimiento en pacientes adultos deficitarios. *Endocrinol Nutr* 2003;50:49-60.
35. Vance M, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 1999;341:1206-16.
36. García-Mayor R, Gírbés J, Irigoyen L, Leal A, Monereo S, Sanmartí A, et al. Seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento en adultos deficitarios. *Endocrinol Nutr* 2003;50:100-2.