

FACULTAD de CIENCIAS de la SALUD



EFFECTOS A MEDIO Y LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE GH EN EL ADULTO (DGHA) EN EL HUC

TRABAJO FIN DE GRADO MAYO 2023

Autor:

Juan Antonio de la Rosa Marín

Grado de Medicina

Directores

Judith María López Fernández

Beatriz Gómez Álvarez

José Gregorio Oliva García

SERVICIOS de ENDOCRINOLOGÍA y NUTRICIÓN del Hospital Universitario de Canarias (HUC) y del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC)

**DEPARTAMENTO de MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y PSIQUIATRÍA de la
UNIVERSIDAD de la LAGUNA (ULL)**

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Palabras clave	4
3. Introducción	5
4. Hipótesis de trabajo	8
5. Objetivos y finalidad del estudio	8
6. Pacientes y metodología del estudio.	9
7. Resultados	11
8. Discusión	13
9. Conclusiones.....	19
10. Aprendizajes obtenidos del trabajo	20
11. Bibliografías	20
12. Leyenda de figura y figura	21
13. Tablas y gráficas	22

1. RESUMEN:

Objetivo principal: Analizar de forma retrospectiva los efectos a medio y largo plazo del tratamiento del déficit de la hormona del crecimiento en el adulto (DGHA) en el HUC, para evaluar los datos de eficacia y seguridad y detectar potenciales áreas de mejora.

Diseño: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Enfermedad o trastorno del estudio: Déficit de hormona del crecimiento del adulto (DGHA).

Población estudio y número total de sujetos: 38 pacientes adultos diagnosticados de déficit de hormona de crecimiento (GH) con aprobación de su tratamiento sustitutivo en el Hospital Universitario de Canarias.

Metodología: Análisis de variables, basal, a los 3 y 10 años, de inicio con tratamiento con GH en pacientes con DGHA. Las variables analizadas fueron: etiología del DGHA, disfunciones hormonales asociadas, dosis de GH administrada, eficacia (masa grasa, peso, osteoporosis, cambios metabólicos y de factores de riesgo CV), seguridad (efectos secundarios) y calidad de vida asociados al tratamiento con GH.

Resultados: La principal causa de DGHA en nuestra serie fueron los adenomas hipofisarios (100% macroadenomas no funcionantes, todos ellos con déficit plurihormonal). La dosis de GH administrada era la indicada para la práctica clínica y en ningún momento se indujeron niveles suprafisiológicos de IGF1. No aumenta la masa grasa ni el IMC, quedando pendiente de completar el estudio de los datos de masa ósea. El cumplimiento terapéutico fue del 95,7% a los 10 años del tratamiento. No hubo cambios en los test de QoL. No hubo retirada de tratamiento debido a efectos adversos, no aumentaron ni los eventos CV ni las neoplasias.

Conclusión: en nuestro largo tiempo de seguimiento, se confirma la seguridad del tratamiento con GH sin la aparición de grandes efectos secundarios. Con la dosis utilizada hay datos favorables en composición corporal (se evita el aumento de masa grasa y del IMC). La adherencia fue magnífica y el no tener registrada la puntuación de la QoL basal en más del 50% de la población nos impide definir con exactitud su magnitud; que se podría presuponer alta debido a la magnífica adherencia de un tratamiento complejo y por vía parenteral durante 10 años.

ABSTRACT:

Main objective: To retrospectively analyze the medium and long-term effects of the treatment of adult growth hormone deficiency (AGHD) at HUC, to evaluate efficacy and safety data and detect potential areas for improvement.

Design: Observational, descriptive, retrospective study.

Disease or condition under study: adult growth hormone deficiency (AGHRD).

Study population and total number of subjects: 38 adult patients diagnosed with growth hormone (GH) deficiency and approved for replacement therapy at the University Hospital of the Canary Islands.

Methodology: Analysis of variables at baseline, 3 and 10 years after initiation of GH treatment in patients with DGHA. The variables analyzed were etiology of DGHA, associated hormonal dysfunctions, dose of GH administered, efficacy (fat mass, weight, osteoporosis, metabolic changes and CV risk factors), safety (side effects) and quality of life associated with GH treatment, as well as other concomitant treatments.

Results: The main cause of DGHA in our series were pituitary adenomas (100% non-functioning macroadenomas, all of them with plurihormonal deficit). The dose of GH administered was that indicated for clinical practice and at no time were supraphysiological levels of IGF1 induced. There was no increase in fat mass or BMI, and the study of bone mass data is pending completion. Therapeutic compliance was 95.7% at 10 years of treatment. There were no changes in the QoL tests. There was no withdrawal of treatment due to adverse effects, and there was no increase in CV events or neoplasms.

Conclusion: in our long follow-up time, the safety of GH treatment is confirmed without the appearance of major side effects. With the dose used, there are favorable data on body composition (fat mass and BMI increase is avoided). Adherence was magnificent and not having the basal QoL score recorded in more than 50% of the population prevents us from accurately defining its magnitude, which could be assumed to be high due to the magnificent adherence to a complex treatment and by parenteral route for 10 years.

1. PALABRAS CLAVE

Déficit de GH del Adulto, tratamiento con GH, hipopituitarismo, adenomas hipofisarios.

2. INTRODUCCIÓN

El hipotálamo y la hipófisis se encuentran en el centro del sistema nervioso central (SNC), ambas estructuras están conectadas entre sí por el tallo hipofisario. El hipotálamo es la principal estructura o componente integradora que sirve de nexo entre los sistemas nervioso y endocrino. El hipotálamo, a través de sus neuropéptidos, ejerce acciones estimuladoras sobre todas las hormonas de la hipófisis anterior o adenohipófisis (AH), excepto sobre la prolactina (PRL) a la que inhibe. La hipófisis es una glándula alojada en la silla turca en la base del cráneo y compuesta por dos lóbulos (1, 2).

- La AH: se origina del ectodermo del primitivo tubo digestivo (bolsa de Rathke). Está compuesta por cinco grupos celulares: los corticotropos sintetizan POMC-ACTH, los tirotropos fabrican TSH, los gonadotropos producen gonadotropinas (FSH y LH), los somatotropos elaboran hormona del crecimiento (GH, del inglés *growth hormone*, o somatotropina) y los lactotropos sintetizan PRL. La AH se une al hipotálamo a través del tallo (compuesto por ejes axonales y vasos sanguíneos). La síntesis y secreción de las hormonas hipofisarias es controlada por el sistema nervioso central (a través de neuropéptidos hipotalámicos) y desde los órganos periféricos (por medio de asas de retroalimentación positiva y negativa).
- El lóbulo posterior o neurohipófisis (NH): está compuesto por las proyecciones axonales de las neuronas situadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, que sintetizan la hormona antidiurética (también llamada vasopresina; ADH o AVP) y la oxitocina.

La hipófisis es un componente del sistema neuroendocrino esencial para el control de la reproducción, el crecimiento, la lactancia, el metabolismo y la homeostasis. La GH es un polipéptido de 191 aminoácidos de una sola cadena sintetizada, almacenada y secretada por las células somatotropas de la AH. La GH se segrega de forma pulsátil tras integrar señales que provienen tanto de centros superiores (hipotálamo y resto de SNC), como de tejidos periféricos. Son conocidos una serie de factores que afectan la secreción de GH: edad, sexo, dieta, ejercicio, estrés, ciclo sueño-vigilia o niveles de otras hormonas. Los adolescentes jóvenes secretan GH a una tasa de alrededor de 700 µg/día, mientras que un adulto saludable secreta HGH a una tasa menor de no más de 400 µg/día (3).

La GH ejerce sus acciones a través de 2 vías (figura 1):

- de forma directa, ejerciendo sus efectos biológicos al interaccionar la GH con sus receptores (GHR) en el tejido óseo, cartílago, músculo, tejido adiposo, sistema inmune o SNC. El GHR pertenece a la misma familia de los receptores de prolactina y a muchos receptores de la superfamilia de la citocina/hematopoyetina y ejerce sus acciones activando vía intracelular JAK-STAT.
- de forma indirecta al inducir la síntesis del factor de *crecimiento insulin-like-factor 1* (IGF1, antiguamente denominado somatomedina C) en el hígado, quien a su vez interaccionará con su receptor en otros tejidos (activando rutas celulares en las que interviene MAPK-AKT). El IGF-1 es un conocido factor de crecimiento activador del receptor de la insulina, esto refuerza la necesidad de fármaco vigilancia a largo plazo debido tanto al potencial efecto proliferativo del tratamiento, es una hormona homóloga a la insulina y capaz de unirse a su receptor ejerciendo efectos estimulantes del crecimiento en una amplia variedad de tejidos incluyendo efectos estimulantes en la actividad de los osteoblastos y condrocitos para promover el crecimiento óseo (1-4).

Las acciones de la GH son en general anabólicas y su efecto más evidente desde el punto de vista clínico es durante la etapa de crecimiento. Sin embargo, la secreción de GH persiste durante la vida adulta y es imprescindible para mantener la composición corporal (estimula la síntesis proteica y activa la lipólisis, por lo que tiene un papel central en el mantenimiento de la masa magra, la masa grasa o el tejido óseo - donde incrementa la retención de calcio y la mineralización ósea-), la homeostasis glucémica y el perfil lipídico entre otros; aumenta la lipólisis y disminuye los depósitos de grasa, aumenta la captación de proteínas y mantiene la masa y fuerza muscular. La GH es una hormona con acciones contra insulares, capaz de inducir resistencia a la acción de la insulina. La GH tiene también receptores a nivel del SNC (regulando funciones neurocognitivas y de bienestar) y en el sistema inmunológico. (1-4).

Una vez finalizado el crecimiento, en el individuo adulto existen condiciones clínicas que cursan exceso de GH (la acromegalia) pero también con déficit de GH (DGHA). El DGHA ocurre bien porque se mantienen en la edad adulta tras inicio en la infancia, bien porque se adquieren y detectan una vez finalizado el crecimiento.

La disponibilidad de GH humana, limitó muchos años la posibilidad de tratamiento quedando reservada para retraso de crecimiento en niños. Desde hace más de 20 años,

existe la posibilidad ilimitada de obtener GH humana (hGH) a través de la tecnología del ADN recombinante y esto abrió la posibilidad de tratamiento farmacológico al DGHA. Desde entonces, se ha acumulado un gran volumen de experiencia en sus efectos sobre los síntomas y alteraciones bioquímicas que caracterizan esta deficiencia hormonal en adultos (5). La GH induce efectos sobre la composición corporal, la masa muscular y la fuerza, la capacidad de ejercicio, la glucosa y el perfil de lípidos, el metabolismo óseo y la calidad de vida (5). Los signos y síntomas derivados del DGHA se resumen en la tabla 1 (4). Los cambios en la masa adiposa y en los parámetros lipídicos y glucídicos confieren a las personas con DGHA mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares (CV) (6), este riesgo y la sintomatología asociada justifican su tratamiento.

El Sistema Nacional de Salud (SNS) indica que debe ser evaluada la presencia de DGHA (debido a la comorbilidad que asocia y a la disponibilidad de tratamiento) en las personas adultas que cumplan uno o más de los siguientes criterios (7):

- Pacientes con síntomas, signos, hallazgos radiológicos o bioquímicos sugestivos de enfermedad hipotálamo-hipofisaria.
- Aquellos que han recibido radiación craneal o tratamiento antitumoral (tumores hipotálamo-hipofisarios, otros tumores que afecten a la silla turca o bien a las zonas paraselar, supra o infraselar). En el caso de irradiación craneal, cualquiera que afecte al área hipotálamo-hipofisaria, con independencia del tipo de tumor para el que se aplica, podría provocar un hipopituitarismo y, por tanto, una deficiencia de GH, por el efecto de la radiación.
- Aquellos que han padecido un traumatismo craneoencefálico o una hemorragia subaracnoidea con un tiempo de evolución superior a 12 meses.
- Pacientes diagnosticados de deficiencia de GH en la infancia.

La evaluación del DGHA está pormenorizada en los diferentes protocolos de actuación clínica tanto del SNS como de los diferentes sistemas de Salud de las CCAA. En nuestra CCAA se exige que, tras la valoración clínico-analítica por los equipos de Médicos Especialistas en Endocrinología y Nutrición (EyN), los resultados de esta evaluación sean trasladados a un comité de expertos convocados por el Servicio Canario de Salud (SCS), quien tras evaluar los datos verifica si cumple con las indicaciones y por tanto autoriza el tratamiento (GH) tras firma de consentimiento informado ([https://www.mugeju.es/sites/default/files/archivos/Formulario%20Consent%20Infor%](https://www.mugeju.es/sites/default/files/archivos/Formulario%20Consent%20Infor%20)

[20HC%20Adultos%202019.pdf](#)). La GH es una proteína por lo que su tratamiento exige la administración subcutánea diaria y la dosis de tratamiento con hGH en el adulto requiere dosis menores que en el niño y exige un rango terapéutico estricto de los niveles de IFG1 (4). La GH es de dispensación hospitalaria en el hospital de referencia del paciente y el tratamiento con hGH consiste en la auto administración de esta hormona proteica recombinante por medio de inyecciones subcutáneas una vez al día a través de diferentes dispositivos comercializados para lo que se precisa instruir al paciente (4).

El tratamiento se inicia tras firma de consentimiento informado y aprobación de comité. Para aprobación por el comité se debe aportar historia clínica detallada con etiología, test de calidad de vida, medidas antropométricas y pruebas complementarias (analítica, RM, DMO). Una vez aprobado por el comité evaluador se podrá iniciar tratamiento. Posteriormente se tienen que realizar revisiones secuenciales, que están estipuladas como anual durante los primeros 5 años y después cada 2 años, donde es muy imprescindible evaluar los datos de seguridad tanto clínicos como de los niveles de IFG1. A lo largo de estos años, y desde que se dispone de GH, en el HUC se han ido evaluando, tratando y siguiendo en control evolutivo a las personas con DGHA de su área de salud. La eficacia del tratamiento se controla anualmente a través principalmente de estas variables: valor de IGF-1, medidas antropométricas, cambios en la composición corporal, cambios en los parámetros glucídicos y lipídicos y puntuación de los cuestionarios de calidad de vida (7). Los datos son enviados periódicamente al Comité Asesor el protocolo de seguimiento para su evaluación.

3. HIPOTESIS DE TRABAJO

Este trabajo permitirá iniciar mi curva de aprendizaje en la investigación clínica a través de realizar un estudio en un entorno de vida real analizando los efectos que el tratamiento sustitutivo del DGHA induce en la composición corporal, marcadores de riesgo CV y QoL y sus potenciales efectos adversos.

4. OBJETIVOS Y FINALIDAD DEL ESTUDIO

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado (TFG), es analizar de forma retrospectiva las causas del DGHA, así como evaluar parámetros de eficacia y seguridad en este grupo de

personas que presentan esta condición clínica (DGHA) y llevan tratamiento sustitutivo con GH y que son seguidos en las consultas de EyN del HUC.

Objetivo principal

- Iniciarme en la investigación clínica, iniciar la curva de aprendizaje a través de este proyecto.
- Evaluar en un entorno de vida real (HUC) y de forma retrospectiva en los pacientes que llevan tratamiento con hGH por DGHA y son seguidos en las consultas externas de EyN del HUC, los siguientes parámetros: etiología del DGHA, dosis media de GH utilizada y niveles de IGF1 obtenidos, parámetros de eficacia del tratamiento con GH (valores antropométricos, datos de composición corporal de masa grasa y masa ósea y calidad de vida -QoL-) y adherencia al tratamiento.

Objetivos secundarios

- Datos demográficos de la población estudiada.
- Evaluar la presencia de otros déficits hormonales concomitantes.
- Evaluar parámetros glucídicos y lipídicos.
- Evaluar parámetros de seguridad: efectos adversos.

5. PACIENTES Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Diseño de estudio. Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Población objeto de estudio. Se analizó una serie de pacientes con diagnóstico de DGHA, que habían obtenido la aprobación de su tratamiento sustitutivo con GH y realizan su seguimiento en el Servicio de EyN del HUC.

Variables del estudio (principal y secundarias). Todas las variables de este estudio se recogen de manera sistemática en la rutina clínica.

Variables principales:

- Analítica hormonal que define el diagnóstico de DGHA: IFG1 y GH basal analítica hormonal que define el diagnóstico de DGHA (IFG1 y GH basal).
- Etiología del déficit (pruebas de imagen del área hipotálamo hipofisaria y si había enfermedad sistémica que justificara el DGHA).

- Dosis de tratamiento sustitutivo una vez estabilizada la dosis.
 - Niveles de IGF1 basales y tras el inicio de tratamiento con GH.
 - Evaluar cambios en la composición corporal en masa ósea a largo plazo del inicio del tratamiento con GH analizados con densitometría ósea.
 - Evaluar cambios en la composición corporal (masa grasa) a corto y largo plazo del inicio del tratamiento con GH a través tanto de datos antropométricos (peso, IMC, perímetro de cintura) como de datos derivados de la bioimpedanciometría. Hasta el 2º cuatrimestre de 2021 se utilizó impedanciometría monofrecuencia, a partir de esa fecha hubo disponibilidad de realizar en la práctica clínica bioimpedancia multifrecuencia con analizador de composición corporal DSM-BIA multifrecuencia segmental (InBody 770®; <https://www.composicion-corporal-inbody.com/InBody-770.htm>) que aumenta significativamente la precisión. Se está incorporando esta nueva tecnología en el seguimiento a medio y largo plazo de haber iniciado tratamiento sustitutivo con GH, y de forma basal en los pacientes que inician ahora el tratamiento.
 - Evaluar test validados de calidad de vida (se utilizó el test validado QoL- AGHDA, que resultaba en puntuaciones mayores a mayor calidad de vida) (4) a medio y largo plazo de haber iniciado tratamiento sustitutivo con GH.
 - Adherencia y persistencia en el tratamiento con GH en la edad adulta.
- Variables secundarias:**
- Datos demográficos.
 - Déficits de otros ejes hormonales asociados al DGHA.
 - Parámetros lipídicos (Col Total, LDLc, HDLc, TG) y glucídicos (HbA1c y glucemia basal) a medio y largo plazo del inicio del tratamiento con GH.
 - Efectos adversos locales tras la administración de GH: desarrollo de dolor articular, desarrollo del síndrome del túnel carpiano, desarrollo de diabetes mellitus (DM) o empeoramiento de DM preexistente, desarrollo de neoplasias.

Recogida de datos. Se recogen datos a través de la historia clínica de los pacientes diagnosticados de DGHA y que han sido autorizados, tras firma de consentimiento informado, para recibir tratamiento sustitutivo con GH. Los pacientes firman el CI a medida que acuden a la consulta. Los datos se vuelcan en una base de datos anonimizada para proceder al análisis de estos. Siempre con la supervisión de los

tutores de TFG y manteniendo en todo momento la confidencialidad y siguiendo las normas de buena práctica clínica.

Análisis estadístico de los datos.

Para la recogida inicial de datos se utilizó el programa EXCEL. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS v27. Se realizó un análisis exploratorio de las principales variables descritas en los apartados anteriores.

Para el análisis descriptivo, los resultados para las variables de escala se expresan como media +/- desviación típica y para las categóricas como las frecuencias relativas (%). Posteriormente se realizó un análisis multivariable para evaluar la evolución de los parámetros clínicos y analíticos a lo largo del seguimiento de los pacientes. Como el tamaño muestral era pequeño, se emplearon test no paramétricos para el análisis comparativo.

6. RESULTADOS

6.1 Análisis descriptivo de las características basales de la muestra

Se recogieron datos de 38 pacientes (n=38) con DGHA, en seguimiento en las consultas de EyN del HUC, antes de iniciar su tratamiento sustitutivo (situación basal), a los 3 años (medio plazo) y a los 10 años (largo plazo). De los 38 pacientes seleccionados, 33 de ellos cumplieron los 3 años de tratamiento y 23 de ellos los 10 años (68,4% de la muestra). La edad media fue de 39,2 (\pm 6,3 años) con un predominio de varones (52,64%), todos ellos caucásicos y la principal causa de DGHA fueron macroadenomas hipofisarios para los que el tratamiento preponderante fue la cirugía con abordaje transesfenoidal. La etiología del DGHA y tratamiento etiológico se resumen en la tabla 2 y 3. En el 100% de la muestra se realizó algún test de reserva para la correcta caracterización de los déficits (tabla 4). Tan solo en 1 caso (2,6%) había déficit aislado de GH, presentando la mayoría de pacientes (97,45%) déficits hormonales combinados (hipopituitarismo) (tabla 5).

Con respecto a las pruebas de imagen del área hipotálamo-hipofisaria al diagnóstico (RM con gadolinio) de los pacientes con DGHA, encontramos: 10 macroadenomas hipofisarios, otras lesiones del área que en el momento del diagnóstico en el adulto fueron: 4 quistes de Rathke, 1 craneofaringioma, 1 linfoma Balt, 1 hematoma, ... Cuando el diagnóstico de DGHA era por un déficit diagnosticado en la infancia, las lesiones

identificadas en el momento del diagnóstico fueron: 1 astrocitoma pielocítico, 1 meduloblastoma metastásico, 1 craneofaringioma, 1 agenesia del cuerpo calloso y 1 hipoplasia hipofisaria.

Con respecto a los factores de riesgo CV al diagnóstico de DGHA, hubo una alta prevalencia de obesidad y sobrepeso basal; dislipemia, HTA y tabaquismo. Había 5 caso de DM tipo 2, tal y como se muestra en la tabla 6. La mayor parte de ellos con dislipemia y obesidad. La HTA se trata en el 70% de ellos con 1 fármaco, el 30% restante con 2 fármacos. Así, la DM-2 y la dislipemia fueron tratadas con 1 fármaco en todos ellos.

En la tabla 7 se muestran las variables que se evaluaron en situación basal y a medio y largo plazo. Las variaciones de los parámetros antropométricos, % de masa grasa, de masa ósea y la DMO se resumen en la gráficas 1 y 2. La adherencia al tratamiento y los efectos adversos se muestran en las gráficas 3 y 4.

En la tabla 8 se muestran los datos hormonales y parámetros lipídicos y glucídicos. La IGF-1 al momento del diagnóstico se encontraba disminuida, con el tratamiento sustitutivo conseguimos mantenerla en rango (122-400 ng/ml).

6.2 Análisis multivariable:

Dosis de GH

Si excluimos del análisis a los adolescentes y niños (que precisan dosis mayores inicialmente), se observa un incremento significativo de la dosis a los 2 y 10 años ($p=0.013$, prueba de Friedman) en la gráfica 5.

Datos antropométricos

No se observaron diferencias significativas en IMC ($p=0.294$) (gráfica 7), ni porcentaje de masa grasa (gráfica 8) a lo largo del seguimiento de los pacientes, en tanto que el perímetro de cintura (gráfica 9) si se incrementa significativamente ($p=0.003$).

- a. IMC. En la gráfica 6 vemos como no se observaron diferencias significativas.
- b. % masa grasa. Como se observa en la gráfica 7 no hubo incremento significativo.
- c. Perímetro de cintura. En la gráfica 8 se aprecia un incremento significativo a lo largo del seguimiento.

Test de calidad de vida

No se observaron diferencias significativas en la puntuación del test de calidad de vida a lo largo del seguimiento de los pacientes ($p=0.170$, prueba de Friedman). En gráfica 9.

Se constató así mismo que la puntuación en el test de calidad de vida no se correlacionaba con la dosis de GH ($R^2=0.003$). En gráfica 10.

Variables analíticas

- a. HbA1c: se observó un incremento significativo a lo largo del seguimiento ($p=0.006$, Friedman). En gráfica 11.
- b. Colesterol total: no se aprecian cambios significativos en el seguimiento ($p=0.923$, Friedman). En gráfica 12.
- c. LDL-c: no se aprecian cambios significativos en el seguimiento ($p=0.382$, Friedman). En gráfica 13.
- d. Triglicéridos: no se aprecian cambios significativos en el seguimiento ($p=0.554$, Friedman). En gráfica 14.

7. DISCUSIÓN

Con este estudio se describe de forma retrospectiva y observacional los datos de una población adulta de pacientes en seguimiento en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del HUC con DGHA en tratamiento sustitutivo con GH en la vida real, desde 1997 hasta la actualidad. Siguiendo los protocolos de inicio y mantenimiento que se pueden encontrar en la página web del Ministerio de Sanidad, en la sección del Comité Asesor de Hormona de Crecimiento (7).

La población objeto de nuestro estudio resultó ser en su mayor medida: adultos, caucásicos, con edades comprendidas entre los 18 y los 66 años al inicio del tratamiento sustitutivo y con edad media: $39,2 \pm 6,3$ años. La mayor parte de ellos hombres. Todos provenían del Área de Salud que atiende el HUC.

Acorde con los datos de la literatura (1, 2, 4), la causa principal de DGHA en nuestra serie fueron los macroadenomas hipofisarios (AH) (100% macroadenomas no funcionantes). La mayor parte de pacientes con AH presentaban déficits hormonales múltiples (hipopituitarismo) y 21% de los macroadenomas presentaban hiperprolactinemia

de desconexión hipotálamo hipofisaria. El hipopituitarismo en general, y los AH en particular son entidades poco frecuentes (datos de población española establecen una prevalencia de 37.5- 45,5 casos/100.000 habitantes y una incidencia de 2.07- 4,2 casos/100.000 habitantes/año) (7, 8), por lo que es importante centralizar en equipos especializados el tratamiento de patologías poco prevalentes, recoger las series individuales de cada centro y analizarlas. En un pequeño porcentaje (5,2%) el DGHA fue debido a tumores malignos del SNC (meduloblastoma metastásico, linfoma de Balt), hubo un 5,3 % de hipofisitis linfocitaria y un 10,5% eran déficits adquiridos en la infancia que persistían en el adulto (el 50% eran debidos a mutaciones en el gen PROP-1, en tanto que el 50% restante era idiopático).

El tratamiento de los AH fue quirúrgico en el 90% de casos de nuestra serie y siempre se asoció tratamiento coadyuvante con radioterapia para tratamiento de restos tumorales. Está descrito que la RT es causa de déficit multihormonal a largo plazo. En el momento actual, se está haciendo un registro nacional de AH (registro REAMH), que es un registro multicéntricos mixto (ya que recoge tanto variables clínicas como el análisis molecular de los tumores) (<https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-el-registro-molecular-adenomas-hipofisarios-S1575092216300171>), en la que participan hospitales canarios. Los datos del REAMH nos permitirán sacar evidencias clínicas más robustas y orientar hacia tratamientos médicos personalizados disminuyendo la necesidad de RT coadyuvante y sus efectos sobre la funcionalidad de la hipófisis.

Un elevado porcentaje de pacientes (97,4 %) de nuestra serie tenía desde el inicio déficit multihormonal y tratamiento sustitutivo de los ejes afectados. En nuestra CCAA, el tratamiento sustitutivo con GH es de dispensación hospitalaria y la presentación administrada (Genotonorm (Kapiben® y Miniquick®), Humatrope®, Norditropin (SimpleXx® y NordiFlex®), Omnitrope® y Saizen®), se rota de forma periódica, lo que en ocasiones obliga a titular dosis.

La dosis media de GH en nuestra serie entra en el rango habitual que se describe (0.45 ± 0.5 mg/día) (4, 7). Los niveles de IGF1, que como es lógico eran bajos en el momento del diagnóstico, subieron a rango normal con el tratamiento sustitutivo con GH y ningún momento del control evolutivo se situaron sobrepasaron los niveles de rango fisiológico.

La concentración de IFG1 en sangre nos marcaba la efectividad de la dosis de GH administrada y que no nos estábamos excediendo en la dosis.

Hubo un macroadenoma hipofisario con déficit de GH y ACTH, estable en el crecimiento en el que se optó por medidas conservadoras: control evolutivo y sustitución de los ejes afectos tal y como se está sugiriendo (como cambio de actitud terapéutica) en las guías actuales de práctica clínica (<https://www.pituitarysociety.org/>). Hubo 2 casos de hipofisitis cuyo tratamiento fue únicamente la sustitución de los déficits asociados.

La adherencia a las distintas modalidades de tratamiento es un área de mejoría en todas las enfermedades crónicas, especialmente si son oligosintomáticas, tienen posologías complejas con administración parenteral y que exige la participación diaria del paciente, tal y como sucede en el tratamiento con GH para el DGHA. En nuestra serie el 90,9% de los pacientes mantenían un adecuado cumplimiento y ninguno fue suspendido, incluso tras los 10 años). Se están desarrollando GH de acción prolongada (posología s.c. semanal)(https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=789&idlangart=ES&preproduccion=&in_window=1) para crear un perfil de dosificación de GH más cómodo y sostenido, que está en fases avanzadas de investigación clínica y aún no disponible en el mercado, pero que por homología con otras patologías se prevé mejorías tanto en adherencia que en nuestra serie es excelente, pero también en QoL (5).

Este trabajo pretende evaluar también parámetros de la eficacia y seguridad a medio y largo plazo del tratamiento con GH en la práctica clínica de nuestro entorno tal y como ha sido evaluado en estudios observacionales longitudinales. Sin embargo, no todos los cambios en la composición corporal inducidos por la GH son favorables. En nuestra serie se aprecia a largo del tiempo una tendencia a aumentar el perímetro abdominal, sin cambios en el peso ni en el IMC. La cintura y el IMC aumentan significativamente en algunos estudios y también aumentan con la edad, por lo que los datos de estas variables en nuestra serie son coherentes con los de la literatura y al carecer de un grupo control desconocemos si estos cambios se podrían dar en población sin tratamiento con GH. En una revisión sistemática de 23 estudios prospectivos de tratamiento con GH durante 5-15 años se demuestra un incremento del IMC, de la circunferencia de la cintura y del índice cintura-cadera (9). Como dato favorable, en nuestra serie, y que surgiere la independencia

del aumento de perímetro de cintura del tratamiento con GH, no hubo aumento significativo de la masa grasa (basal $34.8 \pm 8\%$, a los 3 años del tratamiento fue del $33.2 \pm 8\%$ y a los 10 años del $35.7 \pm 8.5\%$). El envejecimiento fisiológico y el propio déficit de GH no sustituido sí que produce aumento de la masa grasa y disminución de la masa magra corporal (8). Además, la tecnología disponible hasta recientemente (impedanciometría monofrecuencia) era poco precisa. El poder incorporar tecnología de alta precisión como es el análisis de masa grasa por impedanciometría multifrecuencia segmental (DSM-BIA multifrecuencia segmental; InBody 770®; <https://www.composicion-corporal-inbody.com/InBody-770.htm>), probablemente nos permita detectar en los próximos años (en los que se ha iniciado un seguimiento prospectivo) no sólo que no aumenta la masa grasa, sino si esta disminuye con el tratamiento con GH. Además, aunque el tratamiento con GH está descrito que se acompaña de un aumento en la masa magra (9), el utilizar esta nueva tecnología nos permitirá además diferenciar entre el agua extracelular y la masa intracelular.

El DGHA se asocia con dislipidemia aterogénica, aterosclerosis prematura, disfunción cardíaca, disminución de la fuerza muscular y la capacidad de ejercicio, disminución de la densidad mineral ósea (DMO), aumento de la resistencia a la insulina y deterioro de la calidad de vida (8). En nuestra serie el tratamiento con GH no se asoció a cambios aterogénicos del perfil lipídico en el tiempo, pero si se detectó una tendencia a aumento del HDLc, aunque no logró significación estadística. No hubo incremento de los eventos cardiovasculares. Los datos de la masa ósea de nuestra serie son incongruentes, la tecnología utilizada a lo largo del seguimiento ha cambiado y aún no tenemos recogidos todos los datos de los pacientes que han cumplido los 10 años de tratamiento y es un punto que continua bajo exploración.

Respecto a los resultados en QoL, en nuestro entorno no mejora, sin embargo, los datos de la literatura son contradictorios y en cualquier caso nuestro estudio no tiene un grupo control, quedando la duda razonable de si no estar bajo tratamiento con GH la calidad de vida a lo largo del seguimiento fuese incluso peor, tal y como esta descrito en el propio déficit de GH. Por lo general, las respuestas son muy heterogéneas y responden mejor los pacientes con calidad de vida más deteriorada antes del tratamiento. Por ello es posible que los pacientes que tienen basalmente una calidad de vida normal no se beneficien del tratamiento con GH en ese aspecto (9). Además, en nuestra serie sólo disponemos de

evaluación de QoL basal en aproximadamente la mitad de los pacientes, siendo esto una potencial área de mejora. De hecho, en el protocolo de proyección prospectiva de estos pacientes este importante ítem se prevé recoger en el 100% de los casos.

Los efectos secundarios fueron leves (los únicos referidos fueron artralgias y síndrome del túnel carpiano), todos mejoraron tras ajustar la dosis y en ningún caso obligó a retirar el tratamiento. Aunque la GH, en dosis excesivas es una hormona contrainsular, por lo que podría ser posible, al menos desde el desde el punto de vista fisiopatológico, que produjera elevación de glucemia y posible DM2, estos datos no han sido confirmados desde el punto de vista clínico. Además, en los últimos años, varios estudios epidemiológicos han aportado información relevante sobre los efectos a largo plazo del tratamiento sustitutivo con GH en relación con el posible desarrollo de diabetes y la posible inducción de neoplasias, que de momento lo han descartado, aunque son datos que siguen sujetos a farmacovigilancia (especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo previos y los casos de menor edad y con mayor tiempo de tratamiento, que merecen una vigilancia más estrecha (10). Los resultados apoyan la seguridad de la terapia con GH en el adulto siempre que no se excedan las dosis de 0,05 mg/Kg/día y fue la que se utilizó en nuestra rutina clínica y en ningún caso hubo datos analíticos de supradosisificación. En nuestros los resultados se observó un deterioro de HbA1c a lo largo del seguimiento y la aparición de un nuevo caso de DM-2 a los 43 años (que si embargo sucedió en el contexto de una obesidad, dislipemia y antecedentes familiares basales). Como dato favorable, los pacientes con DM previa al tratamiento sustitutivo con GH no empeoraron el control metabólico y como se ha mencionado no hubo asociación con deterioro lipídico ni con aumento ni de la masa grasa ni de los eventos CV.

Siempre se ha planteado la posibilidad de que el tratamiento con GH pudiera desarrollar neoplasias debido a que se ha descrito alteración en el eje GH/IGF-1 en modelos animales de carcinomas inducidos experimentalmente (con químicos y manipulación génica) y en algunos datos in vitro (11). Esta revisión describe que estas situaciones hacen posiblemente más susceptibles al tejido mamario, próstata, hígado y colon de su transformación neoplásica, que nunca ha sido demostrada en humanos (Siegel et al. 2021). Además, aunque la GH activa IGF1 y este es un potencial factor de crecimiento y se ha sugerido que los niveles séricos elevados de IGF1 (que nunca sucedió en nuestra serie) y algunos polimorfismos del receptor de GH podrían asociarse con aumento de neoplasias

(principalmente próstata, mama, colorrectales y algunos tipos de leucemias). Este hecho no está completamente establecido ni en los registros de un alto número de pacientes con largo tiempo de seguimiento (6, 12, 13, 14). En la mayoría de los casos, sigue sin estar claro si el eje GH/IGF-1 desempeña un papel impulsor en la tumorigénesis o simplemente un papel permisivo (11, 15) y siempre va a depender de sus niveles (en nuestra serie, la dosis sustitutiva que se utiliza en el tratamiento en humanos monitoriza estrechamente este parámetro y siempre estuvieron en rango normal). En nuestro largo seguimiento, se ha registrado únicamente un meningioma, un carcinoma basocelular y una neoplasia vesical *in situ* (pTaG1) tratada únicamente con RTU y totalmente estable en el seguimiento. Independencia al tratamiento con GH y, en cualquier caso, la farmacovigilancia, como no puede ser de otro, modo sigue activa.

Estos datos en conjunto nos indican que el tratamiento sustitutivo con GH en los adultos de nuestro entorno con déficit, es eficaz a la hora de evitar el deterioro de la composición corporal (principalmente masa grasa e IMC) y no podemos evaluar variaciones en la calidad de vida ya que en torno a la mitad de la serie no hizo evaluación de este parámetro al inicio del diagnóstico (esto constituye un área de mejora). Posiblemente en el futuro podamos aportar datos novedosos de % de masa grasa con la nueva tecnología disponible. En nuestra serie, el tratamiento fue seguro, los pocos efectos adversos fueron leves y nunca obligaron a retirar un tratamiento para el que los pacientes fueron muy adherentes. Además, no hubo deterioro de los marcadores de riesgo CV clásico y están en seguimiento los cambios en la HbA1c.

Aportaciones y limitaciones del estudio: Uno de los valores de este trabajo es haber recogido por primera vez todos los pacientes adultos que están siguiendo tratamiento con GH en el área del HUC, para así estratificar y conocer los datos propios, que además nos ha iniciado en un seguimiento prospectivo de los nuevos casos que se incluyan bajo tratamiento con GH en el DGHA, quedando así subsanada la mayor limitación de este, que se trata de un análisis retrospectivo; así como la falta de un grupo de control no tratado, que no es posible ya que se trata de un análisis en vida real y no de un ensayo clínico. Por tanto, las limitaciones mencionadas son inherentes a todos los estudios observacionales retrospectivos y además a las situaciones donde la intervención se hace en un contexto de vida real, siguiendo las indicaciones de las guías clínicas que se basan a su vez en los ensayos clínicos (7, 8). Al solo tratarse pacientes de un área geográfica

determinada, no se pueden extraer conclusiones universales, aunque nos permite detectar áreas de mejora concretas en nuestro entorno.

8. CONCLUSIONES

- Se logra el objetivo principal de nuestro trabajo: iniciar y completar la curva de aprendizaje en la investigación clínica y analizar la serie de pacientes en seguimiento en las consultas de Endocrinología y Nutrición del HUC con DGHA.
- La principal causa de DGHA en nuestra serie fueron los adenomas hipofisarios (100% macroadenomas no funcionantes y todos ellos con déficit plurihormonal).
- La dosis de GH administrada era la indicada para la práctica clínica, obteniendo niveles de IGF1 en rango normal que en ningún momento estuvieron en niveles supra fisiológicos (imprescindible marcador de eficacia, adherencia y seguridad del tratamiento).
- En cuanto a los parámetros de eficacia: no aumenta la masa grasa ni el IMC, quedando pendiente de completar estudio de los datos de masa ósea.
- El cumplimiento terapéutico fue del 95,7% a los 10 años del tratamiento. No hubo cambios en los test de QoL.
- Se confirma la seguridad del tratamiento con GH a la dosis administrada sin la apenas aparición de efectos secundarios (en cualquier caso, leves y no obligaron a la retirada del fármaco). No aumentaron ni los eventos CV ni las neoplasias.
- A pesar de que en más del 50% de la muestra no hay registrados test de QoL basales, que nos impide concluir mejorías con el tratamiento, esto contribuye a un área de mejora en la práctica diaria. Sin embargo, la excepcional adherencia a un tratamiento complejo (con administración s.c. diaria con diferentes dispositivos) durante 10 años, nos podría sugerir que la QoL es buena.
- Hemos sido capaces de identificar áreas de mejora.
- Se ha iniciado registros de composición grasa corporal con novedosa tecnología de mayor precisión.
- Este trabajo ha significado el punto de partida a seguimientos prospectivos con este tratamiento.

9. APRENDIZAJES OBTENIDOS DEL TRABAJO

Al realizar el Trabajo de Fin de Grado (TFG) he apreciado la carga de trabajo que conlleva, a la vez que he descubierto la dificultad que supone realizar un estudio clínico pormenorizado; desde el inicio con el estudio de la materia, la recogida de datos, estructurar y ordenar las variables, hasta llegar a las conclusiones del estudio.

El aprendizaje adquirido con la realización de este TFG ha sido muy fructífero. He aprendido a utilizar las herramientas necesarias para conseguir unos resultados óptimos. He obtenido la confianza para desarrollar futuras investigaciones, relevantes en el mundo médico y científico, al llegar a comprender el funcionamiento y la práctica para llevarlas a cabo.

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1) López-Fernández J, Oliva JG, Pérez-Luis JM. Panhipopituitarismo. En: Manual de Endocrinología y nutrición, 2015 (ISBN 978-84-606-8570-8). Disponible en: <https://manual.seen.es/article?id=55114bb7-d6c0-4ead-b626-2bcdac18103c>. 24/11/2015
- 2) López-Fernández J, Oliva JG, Gómez-Álvarez B. Panhipopituitarismo. En: Manual de Endocrinología y nutrición, 2023 (ISBN 978-84-606-8570-8). Mayo 2023, en prensa.
- 3) Peinó R. Deficiencia de hormona del crecimiento en el niño y en el adulto. En: Manual de Endocrinología y nutrición, 2015 (ISBN 978-84-606-8570-8). Disponible en: <https://manual.seen.es/article?id=55114bc0-fb68-4bc1-87c3-2bcdac18103c>. 25/11/2015
- 4) Gardner, D., & Shoback, D. (2007). *Greenspan's basic and clinical endocrinology* (8a ed.). McGraw-Hill Medical.
- 5) Díez, J. J., Sangiao-Alvarellos, S., & Cordido, F. (2018). Treatment with growth hormone for adults with growth hormone deficiency syndrome: Benefits and risks. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 893. <https://doi.org/10.3390/ijms19030893>
- 6) Höybye, C., Sävendahl, L., Christesen, H. T., Lee, P., Pedersen, B. T., Schlumpf, M., Germak, J., & Ross, J. (2013). The NordiNet® International Outcome Study and NovoNet® ANSWER Program®: rationale, design, and methodology of two international pharmacoepidemiological registry-based studies monitoring long-term clinical and safety outcomes of growth hormone therapy (Norditropin®). *Clinical Epidemiology*, 5, 119–127. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S42602>
- 7) Adultos, C. P. L. U. R. D. L. H. D. C. E. (2021). *Comité Asesor de la hormona de crecimiento y sustancias relacionadas. Secretaría de Estado de Sanidad. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.*
- 8) Yuen, K. C. J., Biller, B. M. K., Radovick, S., Carmichael, J. D., Jasim, S., Pantalone, K. M., & Hoffman, A. R. (2019). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care: 2019 Aace growth hormone task force. *Endocrine Practice: Official Journal of the American*

- College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 25(11), 1191–1232. <https://doi.org/10.4158/GL-2019-0405>
- 9) Díez, J. J., & Cordido, F. (2014). Beneficios y riesgos de la hormona del crecimiento en adultos con déficit de la misma. *Medicina clínica*, 143(8), 354–359. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.026>
 - 10) Pediatría, R. E. E. (s/f). *Revista Española Endocrinología Pediátrica - Seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento: rhGH y cáncer*. [Endocrinologiapediatrica.org](https://www.endocrinologiapediatrica.org). <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=164&idlangart=EN>
 - 11) Marker, P. C., Unterberger, C. J., & Swanson, S. M. (2023). GH-dependent growth of experimentally induced carcinomas in vivo. *Endocrine-Related Cancer*, 30(5). <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0403>
 - 12) Säwendahl, L., Polak, M., Backeljauw, P., Blair, J. C., Miller, B. S., Rohrer, T. R., Hokken-Koelega, A., Pietropoli, A., Kelepouris, N., & Ross, J. (2021). Long-term safety of growth hormone treatment in childhood: Two large observational studies: NordiNet IOS and ANSWER. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(6), 1728–1741. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab080>
 - 13) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas Informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2005 - Hormona del crecimiento. (s/f). Gob.es. De https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI_2005-08_hormona_crecimiento.htm
 - 14) Miniquick, G. (s/f). Genotonorm Miniquick 0,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable Genotonorm Miniquick 0,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable Genotonorm Miniquick 0,6 mg polvo y disolvente para solución inyectable Genotonorm Miniquick 0,8 mg polvo y disolvente para solución inyectable Genotonorm Miniquick 1,0 mg polvo y disolvente para solución inyectable Genotonorm Miniquick 1,2 mg polvo y disolvente para solución inyectable Genotonorm Miniquick 1,4 mg polvo y disolvente para solución inyectable Genotonorm Miniquick 1,6 mg polvo y disolvente para solución inyectable Genotonorm Miniquick 1,8 mg polvo y disolvente para solución inyectable Genotonorm Miniquick 2,0 mg polvo y disolvente para solución inyectable 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Aemps.es. De https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61815/FT_61815.pdf
 - 15) Boguszewski, M. C. S., Cardoso-Demartini, A. A., Boguszewski, C. L., Chemaitilly, W., Higham, C. E., Johannsson, G., & Yuen, K. C. J. (2021). Safety of growth hormone (GH) treatment in GH deficient children and adults treated for cancer and non-malignant intracranial tumors-a review of research and clinical practice. *Pituitary*, 24(5), 810–827. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01173-0>

11. LEYENDA DE FIGURA Y FIGURA

- 16) Poliuria, Polidipsia, Polifagia, & Neurohipófisis. (s/f). *GENERALIDADES SOBRE EL SISTEMA ENDOCRINO*. Slideplayer.es. Recuperado el 23 de mayo de 2023, de <https://slideplayer.es/slide/13553814/>

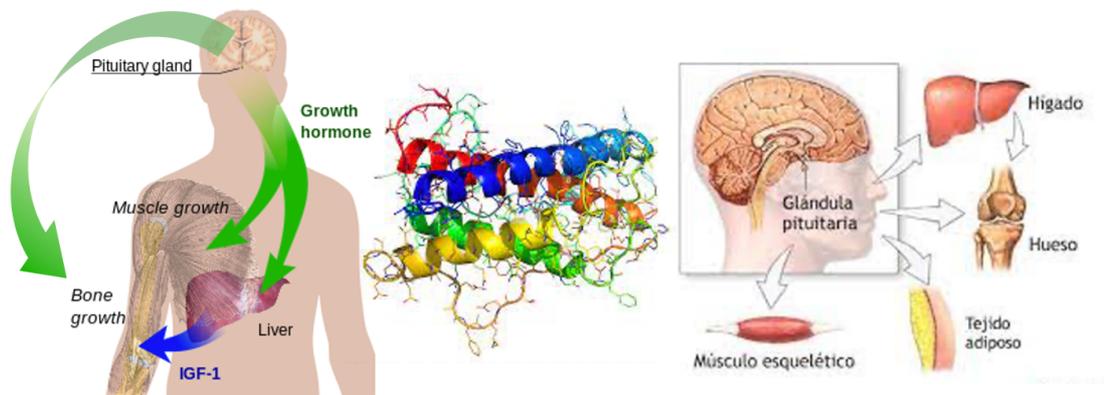


Figura 1.- Se muestra la estructura de la GH, así como sus acciones directas e indirectas.

12. TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1 (4).- Clínica DGHA

Síntomas	Signos
Disminución del bienestar psicológico	Obesidad troncal
Vitalidad reducida	Incremento del <i>ratio</i> cintura-cadera
Sensación de malestar general	Piel fina y seca
Depresión	Reducción en la fuerza del músculo esquelético
Disminución de autocontrol	Aumento del tejido graso abdominal
Ansiedad	Disminución de la capacidad cardíaca
Aumento del aislamiento social	Disminución de la densidad ósea
Estado psicológico caracterizado por la labilidad emocional	
Reducción de la fuerza y la capacidad de ejercicio muscular	
Intolerancia al frío	

Tabla 2.- Etiología del DGHA Frecuencia Porcentaje

	Frecuencia	Porcentaje
Total	38	100,0
Adenoma hipofisario	10	26,3
Congénitos	4	10,5
Hipopituitarismo idiopático	4	10,5
Quiste de Rathke	4	10,5
Craneofaringioma	3	7,9
Astrocitoma pielocítico	2	5,3
TCE	2	5,3
Hipofisitis	2	5,3
Post-quirúrgico	1	2,6
Linfoma de Balt	1	2,6
Isquémica	1	2,6
Hematoma	1	2,6
Hipoplasia hipofisaria	1	2,6
Meduloblastoma metastásico	1	2,6
Agnesia del cuerpo calloso	1	2,6

Tabla 4.- Test

funcionales realizados	Frecuencia	Porcentaje
Test de hipoglucemia insulinica	30	78,9
Test de glucagon	2	5,3
Sin test	2	5,3
Otro test	4	10,5
Total	38	100,0

Tabla 3.- Tratamiento de los procesos causantes del DGHA en nuestra serie

	Frecuencia	Porcentaje
Cirugía	22	57,9
Quimioterapia	2	5,3
Radioterapia	16	42,1

N.º ejes	Porcentaje	Déficit	Porcentaje
4	36,8	GH	100
3	26,3	Gonadotropinas	73,7
2	26,3	TSH	73,7
5	7,9	ACTH	68,4
1	2,6	Diabetes insípida	15,8

Tabla 5.- Número de ejes afectados y déficits multihormonales

	Frecuencia	Porcentaje
Tabaquismo	10	26,3
HTA	10	26,3
DM-2	5	13,2
Dislipemia	17	44,7
Sobrepeso	15	39,5
Obesidad	17	44,7
Enfermedad cardiovascular establecida	4	10,5

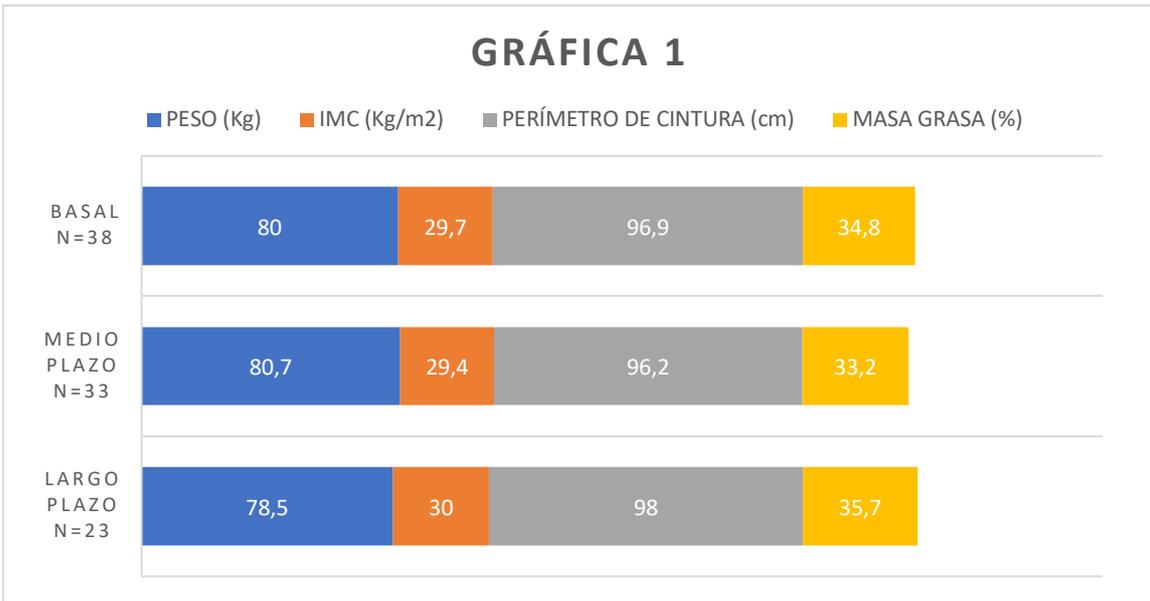
Tabla 6.- FRCV al diagnóstico de DGHA

VARIABLE ANALIZADA	BASAL n = 38	MEDIO PLAZO n = 33	LARGO PLAZO n = 23
DOSIS de GH (mg/día)	0.45±0.5	0.51 ± 0.6	0.49 ± 0.17
NIVELES de IGF1	95,1388	212,9394	187,635
Peso (Kg)	80 ± 18.9	80.7 ± 14.2	78.5 ± 13.5
IMC (Kg/m ²)	29.7 ± 6	29.4 ± 4.2	30 ± 4.1
Perímetro de cintura (cm)	96.9 ± 14.4	96.2 ± 12.4	98 ± 13
% Masa grasa	34.8 ± 8	33.2 ± 8	35.7 ± 8.5
Masa ósea (densitometría), % osteoporosis al diagnóstico (T-Score < -2,5 DS)	18,8	29,2	16,7
Puntuación test QoL (puntos)	9.1 ± 5.8	11 ± 9.1	10.7 ± 8.1

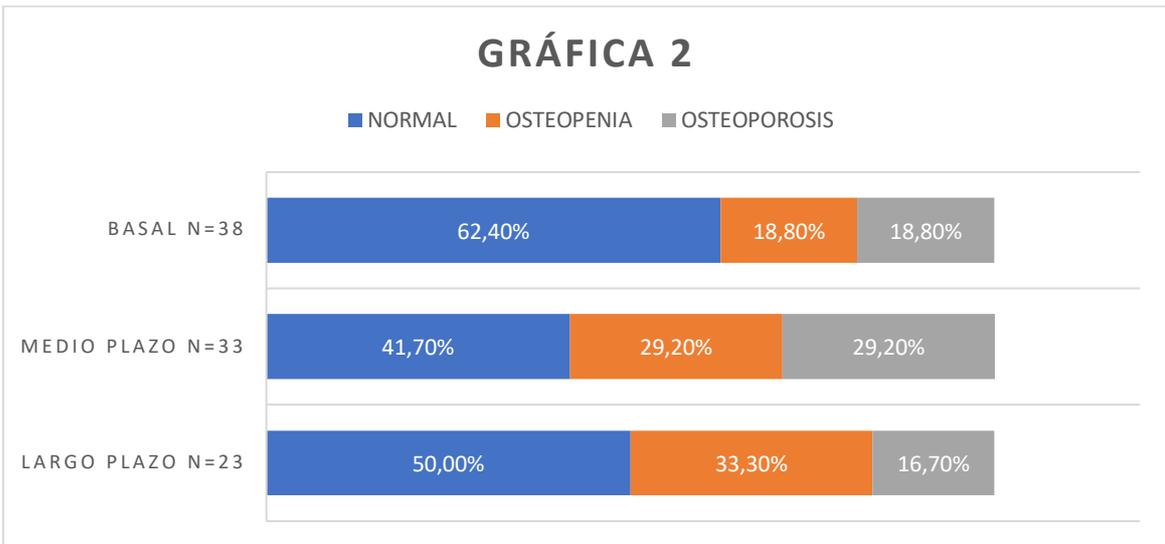
Tabla 7.- Variables analizadas durante el tratamiento con GH

	BASAL	MEDIO PLAZO	LARGO PLAZO
IGF-1	95,1388	212,9394	187,635
Cortisol	34,7835	8,6375	9,438
TSH	3,8504	3,4276	0,7735
T4 libre	4,2489	5,4748	1,2313
FSH	14,488	8,7573	39,5038
LH	10,3226	4,5464	7,8314
Testosterona total	3,8567	30,6817	3,913
Estradiol	31,35	42,3714	89,974
Prolactina	17,2125	17,4996	48,9241
Glucosa	86,2895	87,3333	88,3913
HbA1c	5,2257	5,4944	5,6395
Colesterol total	198,1053	189,0312	190,13
LDL-c	113,3543	110,8938	100,591
HDL-c	52,9167	46,6875	56,5455
Triglicéridos	155,1579	131, 0312	154,261

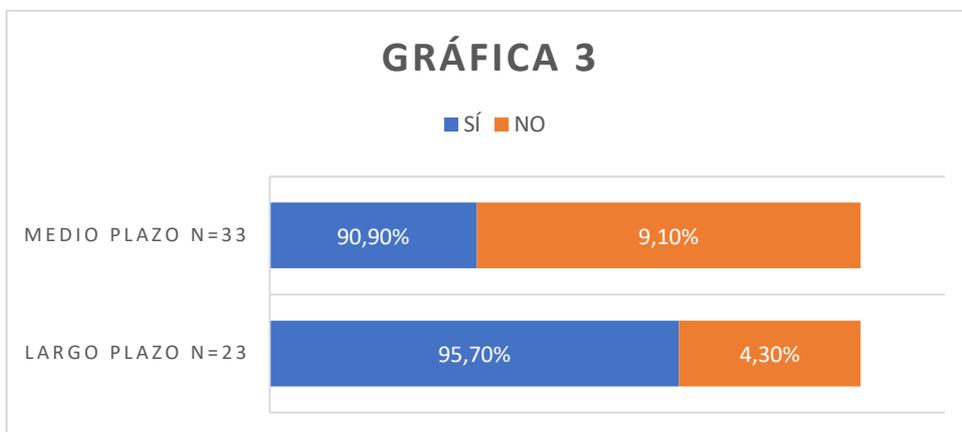
Tabla 8.- Análítica hormonal y general



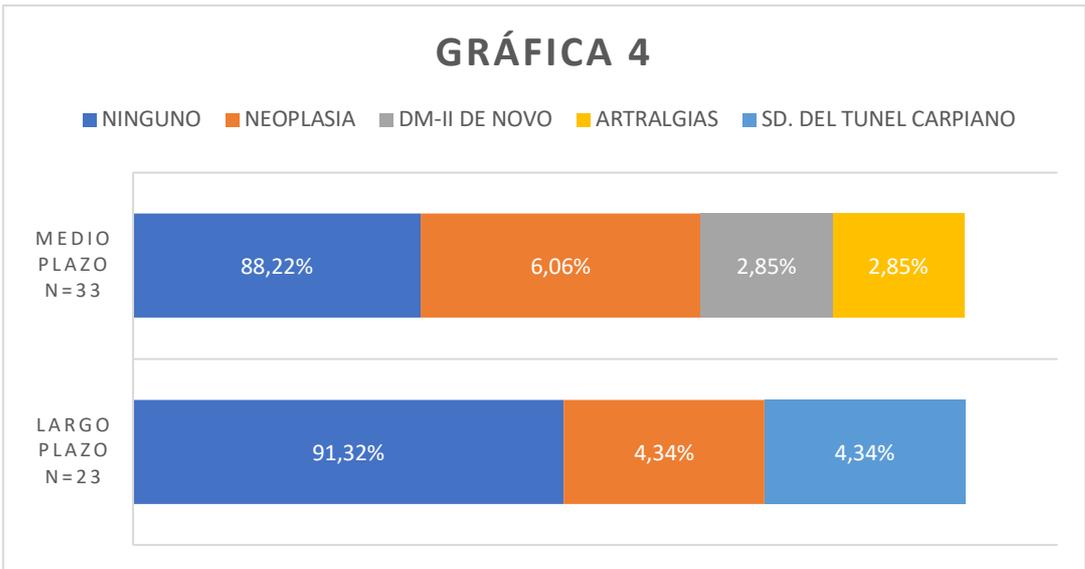
Gráfica 1.- Parámetros antropométricos y % de masa grasa



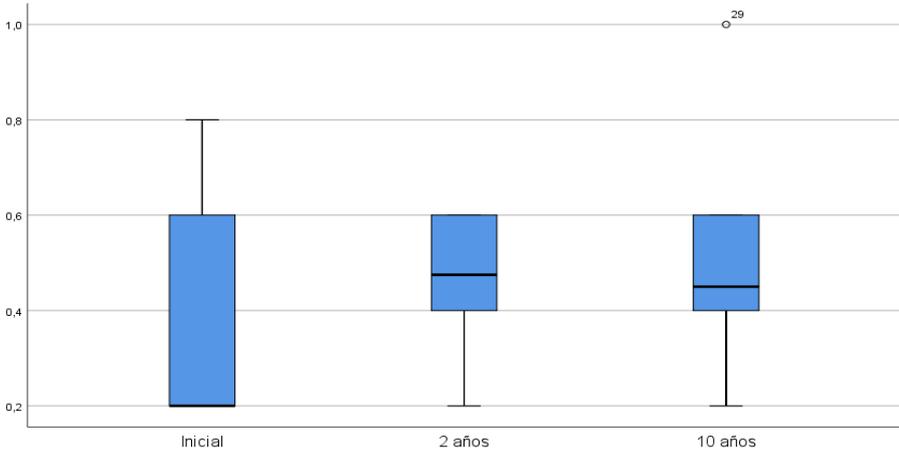
Gráfica 2.- Datos de DMO



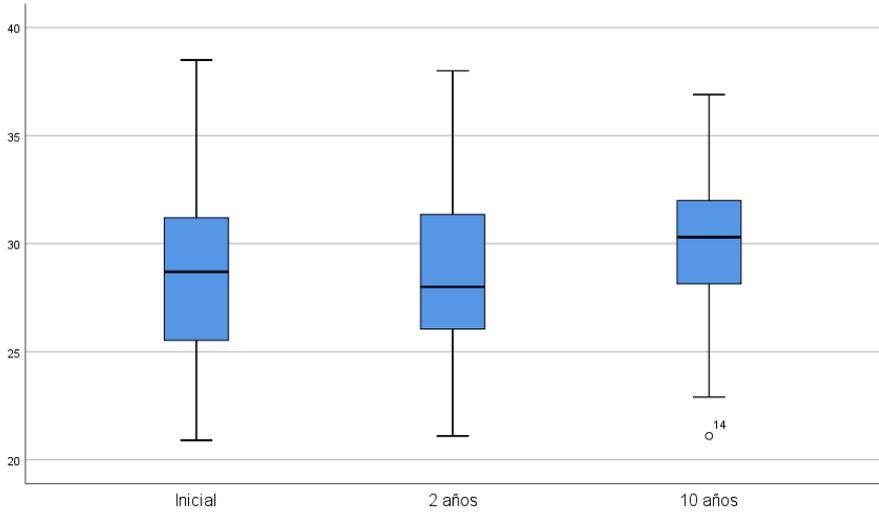
Gráfica 3.- Adherencia al tratamiento



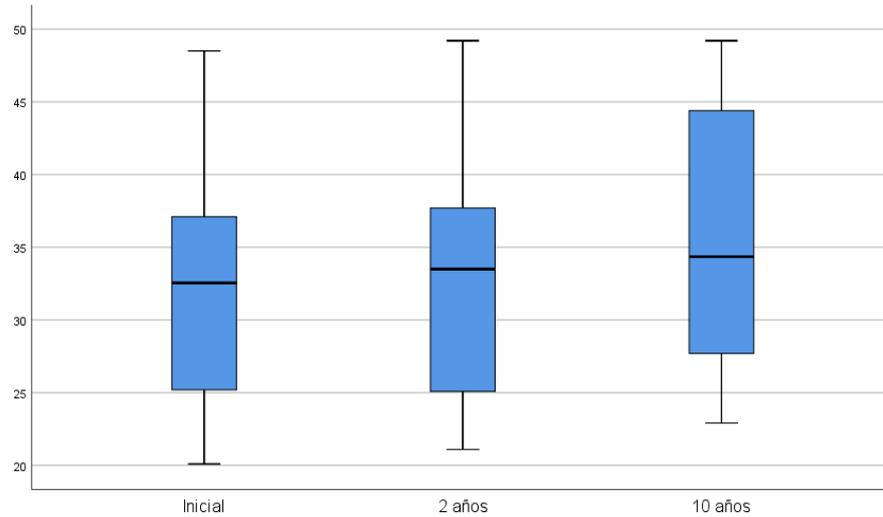
Gráfica 4.- Efectos adversos



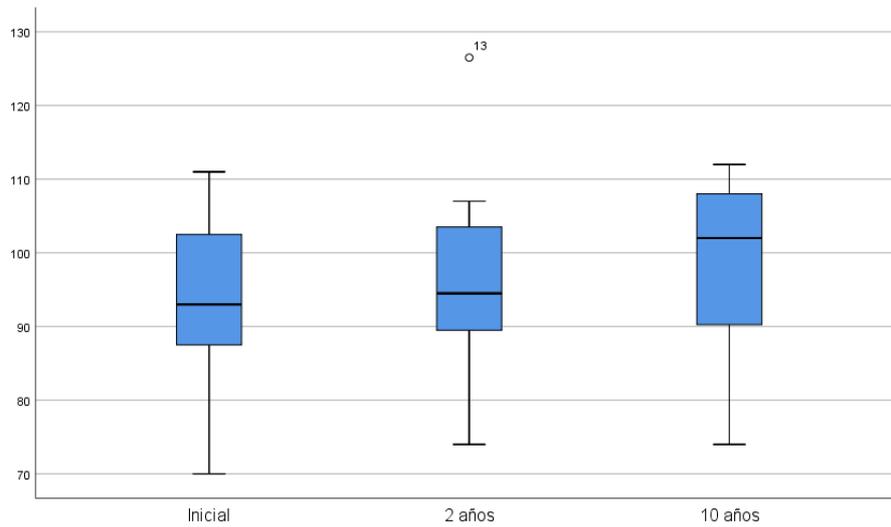
Gráfica 5.- Dosis de GH (mg/día)



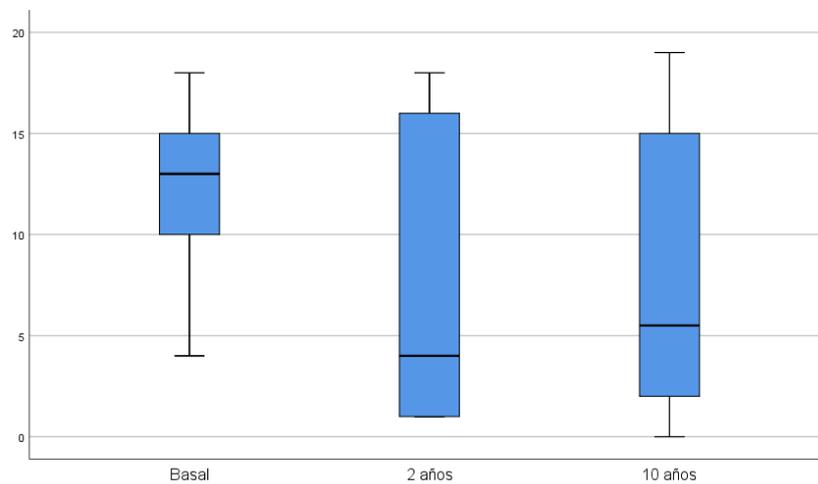
Gráfica 6.- IMC (Kg/m2)



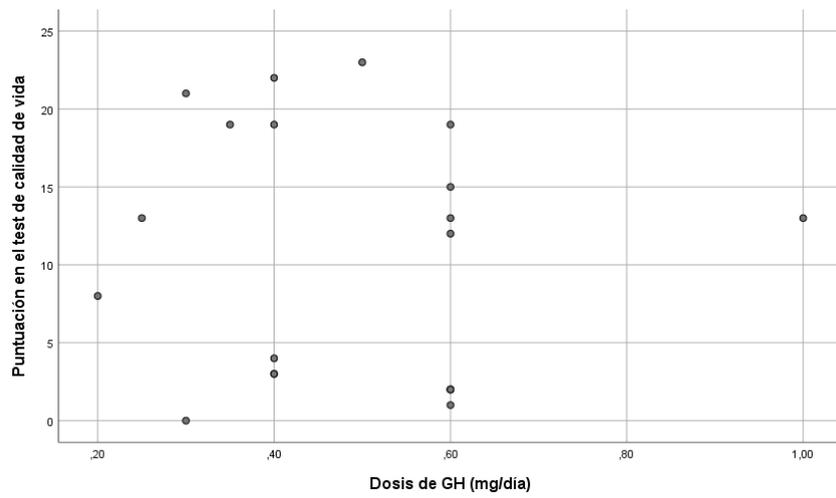
Gráfica 7.- % de masa grasa.



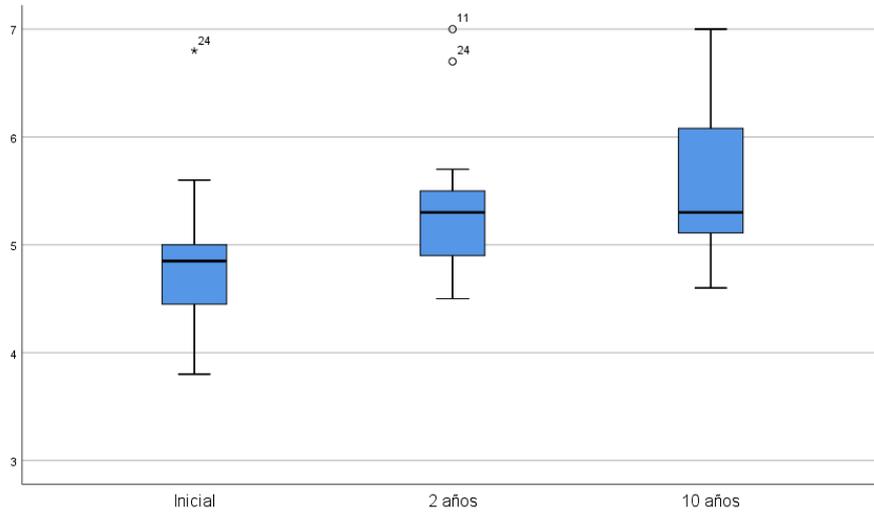
Gráfica 8.- Perímetro de cintura (cm)



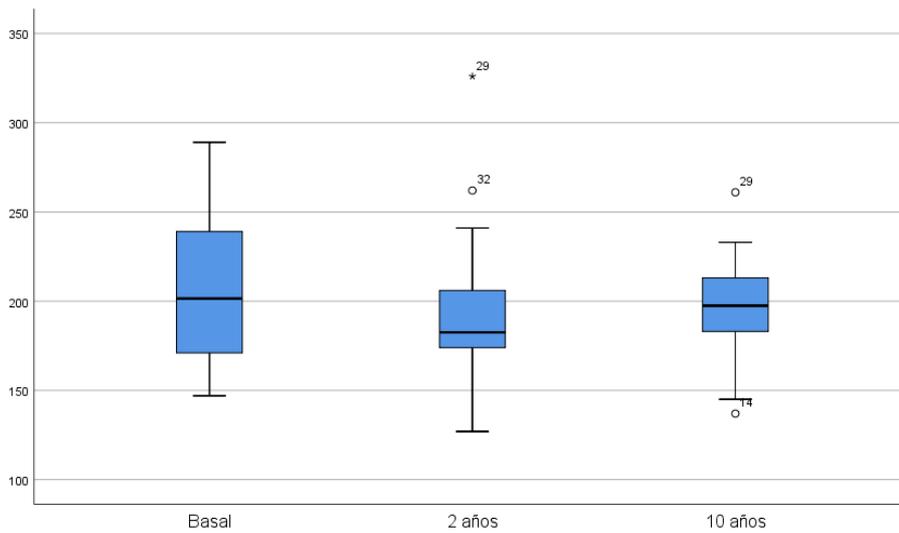
Gráfica 9.- Test de calidad de vida (puntos)



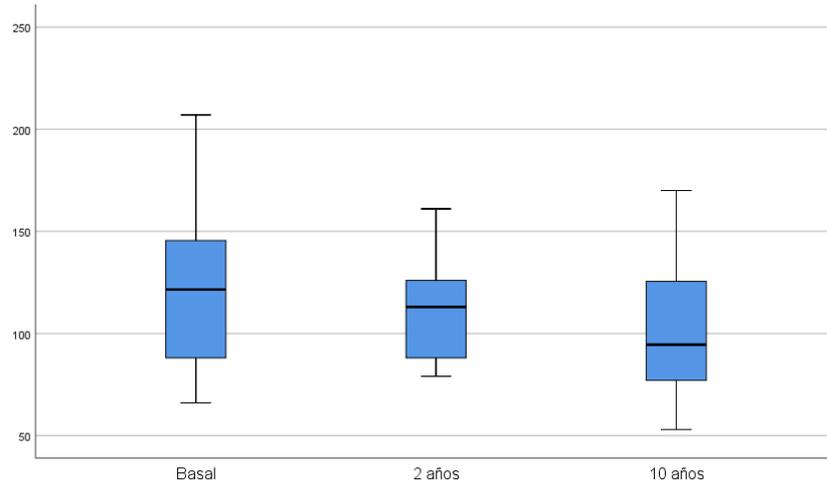
Gráfica 10.- Correlación dosis de GH y test de calidad de vida



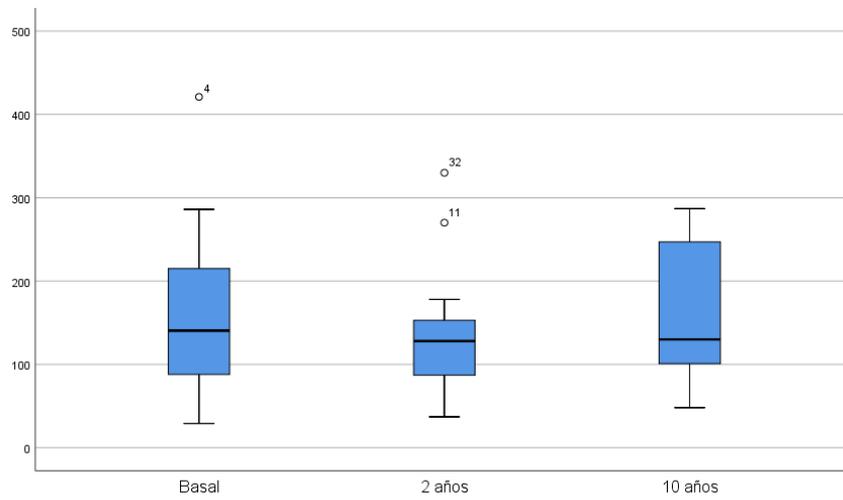
Gráfica 11.- Niveles de HbA1c



Gráfica 12.- Niveles de colesterol total



Gráfica 13.- Niveles de LDL-c



Gráfica 14.- Niveles de triglicéridos

