



Recomendaciones (R) y Sugerencias (S) de la Endocrine Society con Respecto al Tratamiento del Déficit de Somatotrofina (GH) en Adultos

Candidatos a pesquisa para tratamiento

- Déficit desde la infancia que justifique reevaluación (R)
- Deficiencia adquirida de GH: adultos con enfermedad estructural hipotálamo-hipofisaria por cirugía o irradiación, trauma encefálico, o evidencia de otras deficiencias hormonales pituitarias (R)
- La deficiencia idiopática de GH (IGHD) en adultos es muy rara; son necesarios criterios rigurosos para su diagnóstico. Se sugiere el uso de 2 pruebas diagnósticas. La presencia de un bajo nivel de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) aumenta la probabilidad de un diagnóstico correcto (S)

Esta hormona está aprobada por las agencias reguladoras para tratamiento de la deficiencia de GH (GHD) en niños con baja estatura debida a distintas causas, como síndrome de Turner, síndrome de Noonan, insuficiencia renal, deficiencia del gen *SHOX*, tamaño pequeño para la edad gestacional en pacientes que no logran ponerse al día con el crecimiento normal esperado por percentilo, síndrome de Prader-Willi y corta estatura idiopática. En el pasado, la terapia con GH era descontinuada una vez que se lograba la talla adulta; en la actualidad, se propone continuar el tratamiento con GH aun después del logro de este objetivo.

En casi todas las series de casos pediátricos, la IGHD es la categoría con mayor cantidad de individuos. Al reevaluarlos en la edad adulta, la mayoría de estos pacientes presentan respuestas normales de GH. Es probable que, en una proporción de estos individuos, el diagnóstico de la niñez sea un retraso constitucional en el crecimiento y no una IGHD aislada. Las pruebas de estimulación de GH iniciales llevadas a cabo sin estrógeno no pueden hacer esta distinción.

Debido al mayor requerimiento de GH para el crecimiento normal en los niños, es posible que, en algunos pacientes, la GHD sea parcial. Esta alteración sería lo suficientemente grave como para evitar el crecimiento normal de un niño, pero no para causar síntomas o cumplir con los criterios de GHD como adulto.

En contraste con la población con IGHD aislada, los adultos jóvenes diagnosticados de déficit orgánico de GH en la infancia tienen menor probabilidad de volver al estado normal de GH (lesión de masa, cirugía pituitaria, daño por irradiación en eje hipotalámico-pituitaria). Aquellos con defectos genéticos no regresan a un estado normal.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	08/05	23/05

Diagnóstico de GHD

- La prueba de tolerancia insulínica (ITT) y la prueba de GHRH-arginina tienen la sensibilidad suficiente y especificidad para establecer el diagnóstico de GHD. En caso de sospecha de GHD por irradiación reciente, las pruebas con la GHRH-arginina pueden ser engañosas (R)
- Cuando no se dispone de GHRH y la ITT está contraindicada, la prueba de estimulación con glucagón se puede utilizar para diagnosticar GHD (S)
- Debido a la naturaleza irreversible de la causa de la GHD en niños con lesiones estructurales con múltiples deficiencias hormonales y las que tienen causas genéticas comprobadas, una IGF-1 baja al menos 1 mes fuera de la terapia con GH es suficiente documentación de la persistencia de GHD sin pruebas de provocación adicional (R)
- Un nivel normal de IGF-1 no excluye el diagnóstico de GHD (R)
- Un bajo nivel de IGF-1, en ausencia de enfermedades catabólicas como la diabetes, enfermedad hepática mal controlada y terapia con estrógenos por vía oral, es una fuerte evidencia de GHD significativa y puede ser útil en la identificación de pacientes que puede beneficiarse del tratamiento y, por lo tanto, requieren las pruebas de estimulación (R)
- La presencia de deficiencias en tres o más ejes hipofisarios sugiere fuertemente GHD; en este contexto, la prueba de provocación es opcional. (R)

La prueba de hipoglucemia insulínica es el *gold standard*

Se utilizan 0.1 a 0.15 U/kg de insulina regular, con medición basal y a los 30, 60 y 90 min.
Una **GH < 3 ng/ml es diagnóstica de GHD** (glucemia < 40 mg/dl)
Contraindicada en añosos, epilépticos, enfermedad cardiovascular

Consecuencias de GHD y Beneficios del Tratamiento con GH

- Se observan beneficios clínicos significativos en la composición corporal, la capacidad de ejercicio (R) y la integridad del esqueleto (S)
- Ante la documentación de la persistencia de GHD, se continúa la terapia hasta después de la finalización de la estatura adulta para obtener plena maduración esquelética y muscular (R)
- Mejoría de índices cardiovasculares, incluyendo la función endotelial, biomarcadores de inflamación cardiovascular, metabolismo de las lipoproteínas, grosor miointimal y función miocárdica (S)
- Si bien la mortalidad es mayor en pacientes con hipopituitarismo y GHD, aún no se ha demostrado que el reemplazo con GH mejore la supervivencia (S)
- La terapia en adultos con GHD mejora la calidad de vida de la mayoría de los pacientes (S)



Beneficios en la Composición Corporal

Una de las respuestas más congruentes a la administración de GH es el aumento en la lipólisis. Antes del tratamiento, los adultos con GHD a menudo han aumentado la masa grasa, a predominio de la adiposidad visceral. Varios estudios han encontrado una disminución significativa en el contenido de grasa corporal total en respuesta a la terapia con GH. Algunos investigadores informaron un efecto preferencial en la grasa visceral. Este cambio se produce dentro de los 6 meses después del inicio de la terapia, y se mantiene si se continúa con el tratamiento.

Evidencia sobre la Salud Ósea

Cerca del 20% de los GHD de inicio en adultos y 35% de los pacientes adultos GHD de inicio en la infancia presentan un *T-score* de -2.5 o menor en términos de la densidad mineral ósea (DMO).

La edad de inicio de la GHD afecta la gravedad de la osteopenia. Ya sea de inicio en la adultez o en la infancia, los pacientes menores de 30 años tienen osteopenia más grave, mientras que los sujetos mayores de 60 años no se diferencian de los controles sin GHD. Los de entre 30 y 45 años de edad tienen severidad intermedia.

El reemplazo de GH tiene un efecto anabólico general eventual sobre el hueso, pero su acción es compleja y los resultados parecen bifásicos: la GH estimula tanto la formación de hueso como la resorción. Antes de los 12 meses de tratamiento, la DMO estimada por densitometría puede no aumentar e incluso mostrar una disminución. Luego de 18 a 24 meses, en la mayoría de los estudios se describe incremento de 4% a 10% en la DMO, con mayor efecto en columna vertebral que en los sitios femorales.

Evidencia Cardiovascular

La mayor parte del riesgo cardiovascular definido en los pacientes con GHD parece relacionarse con cuatro áreas: hipertensión, inflamación, dislipidemia y resistencia insulínica. En el GHD grave, los enfermos tienden a ser sustancialmente más hipertensos, con mala respuesta vasodilatadora en respuesta al estrés y/o al ejercicio. La terapia de reemplazo de GH ha demostrado aumentar la dilatación mediada por flujo y reducir la rigidez arterial. Asimismo, la GH mejora la función endotelial, lo que contribuye probablemente a los cambios en el tono vascular. En ensayos con gran cantidad de participantes, el reemplazo de GH se ha traducido en ligera disminución de la presión arterial.



Los marcadores inflamatorios están elevados en pacientes con GHD; la administración de GH reduce la proteína C-reactiva y la apolipoproteína B. Se agrega que la GH afecta el metabolismo de lipoproteínas; el 26% a 45% de los adultos con GHD mostraron aumento de colesterol total y de su fracción unidad a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), elevada apolipoproteína B y reducción del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). En la mayoría (aunque no en todos) los estudios, la terapia de reemplazo con GH ha mostrado aumento del HDLc con disminución del LDLc y el colesterol total. En un estudio observacional (n = 1206), se informó reducción del 7% en el colesterol total y LDLc que se mantuvo durante 2 años. Sin embargo, ningún estudio ha determinado si GH tiene un efecto aditivo sobre el tratamiento óptimo con estatinas.

Es posible que los cambios en estos parámetros se correlacionen con los beneficios subjetivos vinculados con la mayor tolerancia al ejercicio y la mayor energía informada por pacientes con GHD después de la terapia de reemplazo.

GH y Calidad de Vida

La calidad de vida se evalúa habitualmente mediante cuestionarios que reflejan una variedad de factores económicos y sociales relacionados con la salud. Los dominios más afectados por el GHD son «vitalidad» y «energía».

Los pacientes con GHD han demostrado un alto grado de variabilidad. Algunos sujetos no tratados informaron grave deterioro en la calidad de vida, pero otros dijeron que su calidad de vida era normal. El grado de mejoría en este parámetro es generalmente proporcional a la desviación de la normalidad al principio y no muestra correlación con el grado de mejoría en niveles de IGF-1.

En la práctica, si la calidad de vida de los pacientes es normal al inicio del estudio, se verá sin mejorías con el reemplazo de GH.

GHD y Mortalidad

Las causas de mortalidad prematura de los pacientes con hipopituitarismo son las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. El reemplazo con GH aún no ha demostrado mejorar la supervivencia. Asimismo, se registraron insuficientes reemplazos del eje gonadal y dislipidemias no tratadas en las series analizadas que mostraron mayor letalidad. Los índices de mortalidad son mayores en mujeres.

Efectos Secundarios y Riesgos Asociados con la GH

- El tratamiento está contraindicado en la presencia de una neoplasia activa (R)
- El tratamiento con GH en pacientes diabéticos puede requerir ajustes en la medicación para la diabetes (R)
- Monitorear la función tiroidea y la función adrenal durante la terapia con GH en adultos con GHD (S)

Los estudios iniciales con reemplazo de GH utilizaban dosis altas, que eran asociadas con numerosos efectos adversos, la mayoría de ellos metabólicos y dependientes de la dosis. En varios estudios epidemiológicos, no se ha mostrado ningún aumento en el riesgo de desarrollo o crecimiento de tumores malignos, o bien de recidiva/recurrencia de tumores de la hipófisis. Sin embargo, sólo se dispone de datos de tratamiento de la DGH en niños. En consecuencia, todavía se recomienda que la GH no sea utilizada en pacientes con evidencia de enfermedad maligna activa, debido a las graves consecuencias potenciales de una exacerbación o progresión.

Regímenes de Tratamiento con GH

- Los regímenes de dosis de GH son individualizados (no por peso). Se comienza con baja dosis que debe ser valorada de acuerdo con la respuesta clínica, el nivel de efectos y los valores de IGF-1 (R)
- La dosificación se realiza según el sexo (dosis mayores en mujeres), el estado de estrógenos y la edad del paciente (R)
- Durante el tratamiento con GH, los pacientes serán controlados en intervalos de 1 a 2 meses durante el ajuste de la dosis inicial y cada 6 meses a partir de entonces, con evaluación clínica y de los efectos adversos, los niveles de IGF-1 y los parámetros de respuesta de GH (S)

<ul style="list-style-type: none"> • Dosis de GH: <ul style="list-style-type: none"> ○ 0.15 a 0.30 mg/día (0.45 a 0.90 UI/día) ○ Máxima dosis: 1 mg/día ó 3 UI/ día
<ul style="list-style-type: none"> • Monitoreo bajo tratamiento <ul style="list-style-type: none"> ○ Control clínico: peso, presión arterial, edemas ○ IGF-1 ○ Lípidos periódicamente ○ Función tiroidea y adrenal



Conclusiones

El tratamiento con GH en adultos con GHD ha sido aprobado desde 1996 con acumulación de experiencia clínica. Aunque parece ser seguro, ciertas áreas siguen necesitando vigilancia a largo plazo, tales como los riesgos de intolerancia a la glucosa, la recurrencia de tumores hipofisarios / hipotalámicos y el cáncer. Se han encontrado beneficios del tratamiento de adultos con GHD en cuanto a la composición corporal, la salud ósea, los factores de riesgo cardiovascular y la calidad de vida. Sin embargo, aún no se han demostrado reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares y de la tasa de mortalidad, al tiempo que los costos de tratamiento se mantienen altos.

Bibliografía

1. Cook DM, Yuen KC, Biller BM, Kemp SF, Vance ML; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update: executive summary of recommendations. *Endocr Pract.* 2009; 15(6):580-6.
2. Johannsson G. Treatment of growth hormone deficiency in adults. *Horm Res.* 2009;71 Suppl 1:116-22.
3. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1587-609.
4. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2105-11.
5. Sesmilo G, Halperin I, Puig-Domingo M. Endocrine evaluation of patients after brain injury: what else is needed to define specific clinical recommendations? *Hormones (Athens)* 2007;6(2):132-7.
6. Schneider HJ et al. Hypothalamo-pituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(12):1429-38
7. Fideleff HL, Boquete HR, Stalldecker G, Giaccio AV, Sobrado PG. Comparative results of a 4-year study on cardiovascular parameters, lipid metabolism, body composition and bone mass between untreated and treated adult growth hormone deficient patients. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18(4):318-24.
8. Xue P, Wang Y, Yang J, Li Y. Effects of growth hormone replacement therapy on bone mineral density in growth hormone deficient adults: a meta-analysis. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:216107.
9. Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I, Bengtsson BÅ, Johannsson G, Svensson J. Fifteen years of GH replacement improves body composition and cardiovascular risk factors. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(5):745-53.