

Valor terapéutico de la hormona del crecimiento

Susan M. Webb

Servicio de Endocrinología. Hospital de Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.



La hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH) recombinante humana o somatotropina es un medicamento cuyas indicaciones aprobadas en España son el retraso del crecimiento por deficiencia de GH en la infancia, por disgenesia gonadal (síndrome de Turner) en niñas o por enfermedad renal crónica en fase prepuberal; en niños nacidos pequeños para su edad gestacional con un peso y/o longitud al nacer por debajo de -2 desviaciones estándar, que no hayan mostrado una recuperación del crecimiento posterior; el síndrome de Prader-Willi, y el tratamiento sustitutivo en adultos con deficiencia marcada de la GH¹. Aunque las indicaciones pediátricas son de aceptación común, todavía crea cierta sorpresa en algunos profesionales y pacientes la indicación del tratamiento de adultos con una hormona llamada «de crecimiento». Este editorial se centra en el valor terapéutico de la GH en pacientes adultos que carecen de ella. No se contemplará el uso ilícito de la somatotropina para aumentar el rendimiento físico de los deportistas y prevenir o retrasar el envejecimiento en adultos sanos, en los que se cuestiona su efecto beneficioso e incluso puede ser perjudicial, llegando a ocasionar síntomas propios de la enfermedad por exceso de la hormona (acromegalia). La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios decidió en mayo de 2005 que las especialidades farmacéuticas con GH recibieran la calificación de medicamento de uso hospitalario, por lo que su indicación y prescripción sólo es posible en los centros hospitalarios autorizados, por especialistas endocrinólogos o pediatras (en las indicaciones infantiles).

Aunque en los años 1960 se describieron los primeros tratamientos con GH (procedente de la extracción de hipófisis de cadáver) en varones adultos con el fin de evitar el envejecimiento, su utilización en adultos con hipopituitarismo se inició tras disponer de GH recombinante humana, a finales de los años 1980 y sobre todo en los años 1990, tras observar los resultados positivos de diversos ensayos clínicos aleatorizados. Llamó poderosamente la atención el hecho de que la mayoría de los pacientes que participaron en estos ensayos, y en especial los que estaban física y psicológicamente peor al inicio, expresaban su deseo de seguir tratándose una vez finalizado el estudio, a pesar de que suponía pincharse cada día.

La Agencia Europea del Medicamento aprobó su reembolso en 1995 y en España se autorizó en 1996, aunque cada solicitud ha de ser evaluada previamente por el comité de expertos de cada comunidad autónoma y renovada anualmente a la vista de la evolución satisfactoria.

El déficit de GH del adulto (DGHA) se caracteriza por anomalías en la composición corporal (aumento tanto de la grasa abdominal como del perímetro de la cintura y reducción

de la masa y fuerza musculares) y en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos (que determinan un peor índice aterógeno), por reducción de la densidad mineral ósea y por una peor calidad de vida relacionada con la salud². Además, hay indicios de que el DGHA contribuye a la mayor morbilidad cardiovascular que se observa en los adultos con hipopituitarismo^{3,4}.

El objetivo del tratamiento sustitutivo con GH es la normalización de las consecuencias metabólicas, funcionales y psicológicas que se asocian con el déficit grave de GH en el adulto con hipopituitarismo, tanto en los adultos jóvenes como en los de edad avanzada. Mención especial merece la situación de los adolescentes que completan su crecimiento longitudinal y en los que persiste un déficit grave de GH. Hasta hace poco el pediatra interrumpía el tratamiento y muchos dejaban de acudir a las visitas de control; hoy se sabe que estos pacientes no alcanzan su pico genético de masa ósea (lo que suele ocurrir mediada la tercera década), lo cual puede favorecer la aparición de osteoporosis en el futuro, por lo que se recomienda mantener el tratamiento durante la transición a la edad adulta, aunque reduciendo la dosis, para garantizar la normalidad de la densidad mineral ósea y la composición corporal.

El diagnóstico requiere la demostración de una carencia importante de GH (definida como una estimulación < 3 ng/ml tras un test farmacológico) en un contexto clínico adecuado (enfermedad hipotálamo-hipofisaria conocida, antecedente de traumatismo craneoencefálico, irradiación craneal, etc.). Los tests reconocidos como útiles en adultos son la hipoglucemia insulínica (contraindicada en mayores de 55 años o personas con antecedentes de cardiopatía isquémica o epilepsia), el test de glucagón por vía subcutánea o intramuscular, o, si se dispone de los péptidos, con arginina-hormona liberadora de la GH (GHRH). Sólo son válidos si previamente se comprueba la adecuación del resto de función hipofisaria, bien porque sea normal o esté adecuadamente sustituida. La obesidad importante inhibe la secreción de GH, por lo que en pacientes obesos debe interpretarse con cautela una respuesta baja a un estímulo farmacológico, sobre todo si simultáneamente el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) no es muy bajo.

Antes de plantear el tratamiento con GH se ha de evaluar el resto de la función hipofisaria, la glucemia, el perfil lipídico y antropometría (incluido el perímetro abdominal), y solicitar una resonancia magnética hipofisaria si el DGHA fue ocasionado por enfermedad tumoral o su tratamiento; además es deseable evaluar la insulínemia y la densidad mineral ósea. Estará contraindicado el tratamiento con GH en tumores hipotálamo-hipofisarios no controlados, en pacientes con carcinomas o incapaces de seguir un tratamiento subcutáneo regular.

Las dosis utilizadas inicialmente en los ensayos clínicos, basadas en la superficie corporal o en kilogramos/peso corporal (por analogía con las pediátricas), resultaban excesivas y ocasionaban un porcentaje elevado de efectos secundarios por retención hídrica (edemas, artromialgias, síndrome del túnel carpiano, etc.), reversibles en su mayoría al reducir la

Correspondencia: Dra. S.M. Webb.
Servicio de Endocrinología. Hospital de Sant Pau.
Universidad Autónoma de Barcelona.
Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: swebb@santpau.es

Recibido el 12-9-2007; aceptado para su publicación el 20-9-2007.

dosis. Los datos sobre secreción endógena de GH han confirmado que su producción adulta es 6 veces menor que en la infancia y va descendiendo con el paso de las décadas; las mujeres premenopáusicas necesitan más GH que las no expuestas a estrógenos y que los varones en general. La evidencia actualmente disponible indica que la optimización del tratamiento con GH en el adulto requiere comenzar con una dosis muy baja (0,1 a 0,2 mg/día por vía subcutánea antes de acostarse) y ajustarla en función de la respuesta clínica. Los pacientes cuya carencia de GH se inició en la edad infantil precisan más dosis y presentan menos efectos secundarios que los de inicio en la edad adulta⁵. Sin embargo, a pesar de ajustar la dosis por la edad, el sexo, la composición corporal y la edad del inicio del déficit, la respuesta individual es variable y requiere ajuste en función de los parámetros de efectividad, a saber: respuesta de la composición corporal (reducción del perímetro abdominal, aumento de la tolerancia física al ejercicio), consecución de una cifra de IGF-1 circulante alrededor del valor medio de referencia para cada edad y sexo, y mejora de la calidad de vida relacionada con la salud; ésta supone detectar mejoras percibidas subjetivamente por el paciente y su familia y de manera objetiva en los cuestionarios correspondientes, ya sean genéricos, como el Perfil de Salud de Nottingham o el SF-36, o específicos de la carencia de GH del adulto, como el AGHDA (Adult Growth Hormone Deficiency Assessment) o el QLSH (Questions on Life Satisfaction Hypophysis). Conviene recordar que el IGF-1 antes de iniciar el tratamiento puede estar en valores normales-bajos en aproximadamente la mitad de los pacientes con DGHA confirmado⁶, lo que refleja los múltiples factores, aparte de la edad, que determinan el IGF-1 (factores genéticos, estado nutricional, esteroides sexuales, etc.)⁷. Sobre todo en pacientes de edad más avanzada la correlación entre secreción de GH e IGF-1 es escasa, a diferencia de lo que ocurre en los más jóvenes, en quienes es lineal y más robusta⁸. En general, cuanto más alterado esté un parámetro en situación basal, mayor será la mejora tras el tratamiento.

La evidencia acumulada indica que el tratamiento sustitutivo con GH en adultos es seguro si el diagnóstico de carencia importante de GH es correcto, se ajusta la dosis y se realiza un seguimiento en función del IGF-1 circulante y la eficacia clínica. Aunque la experiencia a largo plazo es limitada en pacientes con tumores residuales, los datos disponibles indican que también en éstos el tratamiento es seguro. Es frecuente que tras iniciar la GH sea preciso ajustar al alza (o incluso iniciar) las dosis sustitutivas de glucocorticoi-

des y L-tiroxina. Los estudios observacionales mundiales de farmacovigilancia que reúnen datos desde hace más de 10 años permiten analizar tanto la eficacia clínica como la seguridad^{9,10}. Aunque la información disponible actualmente indica la seguridad y la eficacia del tratamiento sustitutivo con GH en adultos, el seguimiento continuado durante este tratamiento crónico debe incluir parámetros de seguridad para descartar hiperglucemia, crecimiento o recidiva tumoral y evaluar el riesgo cancerígeno, así como el riesgo y la morbilidad cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Riesgos del uso de hormona de crecimiento en personas sanas y paso a uso hospitalario. Ref.: 2005/08. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 22 de abril de 2005.
2. Consensus Statement. 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.
3. Rosén T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet.* 1990;336:285-8.
4. Tomlinson JW, Holden N, Hills RK, Wheatley K, Clayton RN, Bates AS, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *Lancet.* 2001;357:425-31.
5. Attanasio AF, Lamberts SWJ, Matrangola AMC, Birkett M, Bates PC, Valk NK J, et al; and the Adult Growth Hormone Deficiency study HypoCCS group. Adult growth hormone deficiency syndrome patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:82-8.
6. Svensson J, Johannsson G, Bengtsson BA. Insulin-like growth factor-I in growth hormone-deficient adults: relationship to population-based normal values, body composition and insulin tolerance test. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:579-86.
7. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G, Rosen T, Lindstedt G, Lundberg PA, et al. Serum insulin-like growth factor I in a random population sample of men and women: relation to age, sex, smoking habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentrations of plasma lipids, fibrinogen, parathyroid hormone and osteocalcin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41:351-7.
8. Clasey JL, Weltman A, Patrie J, Weltman JY, Pezzoli S, Bouchard C, et al. Abdominal visceral fat and fasting insulin are important predictors of 24-hour GH release independent of age, gender, and other physiological factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3845-52.
9. Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ, Shavrikova EP, Valle D, Lamberts SWJ, et al; on behalf of the HypoCCS Advisory Board. Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by QLS-H®. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1684-93.
10. Hernberg-Ståhl E, Luger A, Abs R, Bengtsson BA, Feldt-Rasmussen U, Wilton P, et al; on behalf of the KIMS Study Group. Healthcare consumption decreases in parallel with improvements in quality of life during GH replacement in hypopituitary adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5277-81.