

ABC terapéutico

Instituto Nacional de Endocrinología

DEFICIENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN ADULTOS. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Dr. Arturo Hernández Yero¹ y Dra. Raquel Jorge González²

RESUMEN

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH), en niños con trastornos del crecimiento, por deficiencia de esta hormona, se ha venido utilizando por más de 30 años, pero solamente en los últimos años es que se viene a emplear en adultos con deficiencia de GH, ya que existen evidencias de que factores de riesgo cardiovascular están incrementados en los enfermos con esta insuficiencia. El objetivo de este trabajo es aportar una visión sintética y actual del diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de GH en el adulto, cuyo diagnóstico es básicamente clínico y se debe sospechar fundamentalmente en pacientes que han recibido cirugía o radioterapia por tumores hipofisarios y que manifiestan reducción de su capacidad física con cansancio, debilidad muscular y alteraciones metabólicas sobre todo a nivel de los lípidos, confirmándose la deficiencia de GH ante pruebas de estimulación para esta hormona como la hipoglucemia insulínica. El tratamiento de estos pacientes va encaminado a restablecer la normosomatotropinemia empezando con dosis baja de GH, entre 0,45 - 0,9 UI/m²/d, que se incrementa cada 4 sem según respuestas clínicas y bioquímicas (con determinaciones de IGF-I), pero que no deben pasar de 3 UI/m²/d.

Descriptores DecS: TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO/terapia; TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO/diagnóstico; SOMATROPINA/uso terapéutico.

El tratamiento de reemplazo con hormona de crecimiento (GH) en niños con deficiencia de esta hormona, se ha venido utilizando por más de 30 años, pero solamente en los últimos 3 años, es que se

comienza a administrar la GH en países europeos, Estados Unidos y Nueva Zelanda a adultos con deficiencia de GH(DGH)^{1,2}

Está planteado que la mayoría de los factores de riesgo de enfermedades

¹ Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigador Agregado.

² Especialista de I Grado en Pediatría. Profesor Asistente.

cardiovasculares, se encuentran incrementados en individuos adultos con DGH y que este riesgo se puede reducir con la administración de dosis sustitutivas de GH, la cual tiene efectos beneficiosos demostrados sobre el metabolismo lipídico, la obesidad central, la función cardíaca, la capacidad de ejercicio y la densidad mineral ósea, entre otros.^{3,4}

ASPECTOS CLÍNICOS

La DGH del adulto está asociada a un incremento en el tejido adiposo, particularmente distribuido en la región del tronco, reducción en la masa muscular, osteopenia, perfil lipídico adverso, función cardíaca alterada, intolerancia a la glucosa y capacidad física reducida, entre otros aspectos asociados.^{2,3,5}

En los niños, el DGH habitualmente se acompaña de enlentecimiento o detención en el ritmo de crecimiento y baja estatura para su edad y estadio puberal, lo cual establece una expresión clínica que permite sospechar la deficiencia hormonal, en cambio en el adulto no existe un elemento biológico llamativo que nos ponga en alerta sobre la posibilidad de una DGH, salvo que este adulto presente un hipopituitarismo diagnosticado en la adolescencia o en la infancia. La GH es con frecuencia la primera de las hormonas de la hipófisis anterior que se afectan en presencia de adenomas hipofisarios, que requieren cirugía o radioterapia de la región; también la presencia de una silla turca vacía parcial o total puede ir acompañada de DGH del adulto, aunque posiblemente, la causa más frecuente de este déficit sean los macroadenomas hipofisarios no funcionantes y el tratamiento quirúrgico o radioterápico de éstos.^{1,5}

DIAGNÓSTICO DEL DGH DEL ADULTO

Aunque el diagnóstico del DGH del adulto es básicamente clínico, se debe sospechar en pacientes que han recibido una cirugía o tratamiento radiante por un adenoma hipofisario o en pacientes adultos que presenten cansancio fácil, reducción de su capacidad física, debilidad muscular y trastornos del metabolismo de los lípidos, con intolerancia a la glucosa, o sin ella, debe confirmarse la deficiencia de GH mediante su determinación en respuesta a pruebas de estimulación de la hormona.

Aunque se han utilizado diversos estímulos farmacológicos para la liberación de GH, como la clonidina, el glucagón, la arginina, la l-dopa, el propranolol, la tolbutamida y la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) entre otros, la prueba de oro reconocida por la mayoría de los investigadores continúa siendo la prueba de tolerancia o sensibilidad a la insulina.^{6,7} Se administra insulina regular o simple 0,1 U/kg de peso corporal, por vía endovenosa y se toman muestras de sangre para determinar glucemia y GH antes de la administración de insulina y a los 20,30,60,90 y 120 min posadministración. Se debe vigilar con atención al paciente durante la realización de la prueba y estar preparados para atender una hipoglucemia intensa. En los pacientes con DGH puede aparecer una caída en los niveles de glucemia mayor del 50 % del valor basal entre los 20 y 30 min y el punto de corte en los niveles de GH para hacer diagnóstico de DGH se ha evaluado entre 5 y 3 $\mu\text{L}(\text{ng}/\text{mL})$, o sea, los individuos normales presentarían, entre 30 y 60 min posteriores a la administración de insulina, valores de GH por encima de $5\mu\text{L}$; esta determinación tiene una especificidad

del 97 % y una sensibilidad del 100 %, con un valor predictivo positivo del 99 % y predictivo negativo del 100 %.^{2,7}

Bajo ciertas circunstancias en que no es recomendable realizar la prueba de hipoglucemia insulínica, se realizarían entonces 2 pruebas de provocación con otros estímulos, como glucagón y clonidina. También es conveniente utilizar un kit estándar para todas las determinaciones de GH y sería recomendable emplear los nuevos ensayos inmunofuncionales, que detectan únicamente moléculas de GH biológicamente activas, es decir aquellas que poseen los 2 lugares de unión al receptor necesarios para que se produzcan su dimerización y por consiguiente, la transmisión de la señal. Además, se ha tratado de utilizar la determinación del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) y de la proteína transportadora de este (IGFBP-3), en el diagnóstico del DGH del adulto, pero existe solapamiento entre controles normales y pacientes con DGH en dependencia de la edad.^{2,3}

TRATAMIENTO CON GH EN EL DGH DEL ADULTO RECOMENDACIONES CLÍNICAS

Los objetivos del tratamiento del DGH del adulto van encaminados a restablecer los beneficios potenciales de la normosomatotropinemia evitando las complicaciones o efectos adversos dependientes de la terapia con GH. Antes de iniciar el tratamiento se debe obtener un diagnóstico preciso de DGH, con una historia clínica dirigida a detectar síntomas y signos causados por el DGH, como son la composición corporal, la masa ósea, el metabolismo lipídico y el estado psíquico.⁸

DOSIS DE COMIENZO

Se debe comenzar con una dosis baja de GH sobre la base de 0,15 -0,30 mg/d (0,45-0,9 U/d), la cual será ajustada gradualmente de acuerdo con las necesidades de cada paciente y en relación con parámetros clínicos y analíticos.^{9,10} La vía de administración de la GH puede ser subcutánea o intramuscular.

DOSIS

Se puede emplear el siguiente esquema: 0,45 UI/m²/d e incrementar cada 4 sem hasta alcanzar dosis de 1-2 UI/m²/d. No se recomiendan dosis mayores de 3 UI/m²/d por la posibilidad de una mayor frecuencia de efectos colaterales.

POSOLOGÍA

Se puede administrar en ciclos de 3 d a la semana o de 6-7 d a la semana.

Hora de administración

Es preferible administrarlo por la noche, antes de irse a dormir. La mayor parte de los preparados farmacológicos de GH tienen 4 UI/vial.

EFICACIA Y SEGURIDAD

Es ideal monitorizar la dosis de GH midiendo el incremento de los niveles de IGF-I, por medio de determinaciones de la composición corporal y con mediciones de glucemia y hemoglobina glucosilada, al menos una vez al año.⁸⁻¹¹

En pacientes con tumores hipofisarios operados o irradiados, debe realizarse también una resonancia magnética o una tomografía computadorizada (TAC) antes de comenzar el tratamiento y durante los 2-3 primeros años del tratamiento, para

poder evaluar la aparición de posibles recidivas de los adenomas hipofisarios. Un aspecto motivo de debate en la actualidad, es la utilización de GH en pacientes operados de craneofaringioma, por la posibilidad potencial de reactivación del proceso tumoral, aunque somos de la opinión de que con una buena selección del paciente, con demostración clínica e imagenológica de curación del proceso neoplásico y un seguimiento con TAC a los

2, 3 y 5 años, se puede establecer perfectamente el tratamiento con GH en estos pacientes y no eliminarlos de los beneficios de esta terapia. En resumen, la terapia con GH para el DGH del adulto representa una posibilidad real en restablecer los beneficios metabólicos de la normosomatotropinemia, con una mejoría ostensible en la calidad de vida de estos pacientes y posiblemente prevenir los riesgos cardiovasculares dependientes de la deficiencia de GH.

SUMMARY

The treatment with growth hormone (GH) in children with growth disorders due to the deficiency of this hormone has been used for more than 30 years, but only during the last years it has been applied to adults with GH deficiency, since there is evidence that the cardiovascular risk factors are increased in patients with this insufficiency. The objective of this paper is to offer a synthetical and current view of the diagnosis and treatment of GH deficiency in the adult, whose diagnosis is basically clinical and it should be suspected in patients who have undergone surgery or radiotherapy due to hypophyseal tumors and that show decrease of their physical capacity with fatigue, muscular weakness and metabolic alterations mainly at the lipid level. The GH deficiency is confirmed by tests of stimulation for this hormone, such as insulinemic hypoglycemia. The treatment of these patients is directed to reestablish the normosomatotropinemia beginning with low doses of GH, between 0.45 - 0.9 UI/m²/day, which are increased every 4 weeks according to clinical and biochemical responses (with IGF-I determination), not exceeding 3 UI/m²/day.

Subject headings: GROWTH DISORDERS/therapy; GROWTH DISORDERS/diagnosis; SOMATROPIN/therapeutic use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meling TR, Nysten ES. Growth hormone deficiency in adults: A review. *Am J Med Sci* 1996;311(4):153-66.
2. Shalet SM, Toogood AA, Rahim A, Brennan BMD. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocrine reviews* 1998;19(2):203-23.
3. Shalet SM, Rahim A, Toogood AA. Growth hormone therapy for adult growth hormone deficiency. *Trends Endocrinol Metab* 1996;7:287-90.
4. Maison P, Balkau B, Simon D, Chanson P, Rosselin G, Eschwege E. Growth hormone as a risk for premature mortality in healthy subjects: data from the Paris Prospective Study. *BMJ* 1998;316:1132-3.
5. DeBoer H, Blok G-J, Van Der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocrine Reviews* 1995;16(1):63-86.
6. Andersen M, Hangaard J. The diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3513-4.

7. Cuneo RS, Judd S, Wallace JD, Perry-Keene D, Burger H, Lim-Tio S, et al. The Australian multicenter trial of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:107-16.
8. Bengtsson BA, Eden S, Lonn L, Kvist H, Stokland A, Linsted G et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:309-17.
9. Sanmartí A. Estado actual y perspectivas del futuro del tratamiento con hormona de crecimiento en el adulto. *Endocrinología* 1997;44(10):347-9.
10. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, HO KY. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;343:1064-8.
11. Beshyah SA, Anyaoku V, Newton P, Johnston DG. Metabolic abnormalities in growth hormone deficient adults. 1. -Serum insulin-like growth factor-I. *Endocrinol Metab* 1994;1:167-72.

Recibido: 17 de junio de 1999. Aprobado: 2 de julio de 1999.

Dr. *Arturo Hernández-Yero*. Apartado 6785, Zona Postal 6, Ciudad Habana, Cuba.