



Artículo de revisión

El valor real del uso de hormona de crecimiento en el adulto mayor

Sergio Zúñiga-González*

* Endocrinólogo, Clínica Hospital Cemain, Tampico, Tams.
diabetestampico@hotmail.com

Correspondencia:
Dr. Sergio A. Zúñiga González
Ave. Hidalgo 1601, col. Martock
Tampico, Tams. 89170

Fecha de recepción: 22-Octubre-2007
Fecha de aceptación: 7-Enero-2007

Resumen

La deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto (AO-GHD) es un diagnóstico pocas veces buscado. Esta deficiencia de hormona de crecimiento (GH) repercute en la calidad de vida del paciente, al causar cambios metabólicos, perfil adverso del riesgo cardiovascular, disminución de la densidad mineral ósea, alteraciones en la fuerza muscular, entre otros. Las causas principales de la AO-GHD son: enfermedades hipofisarias-hipotalámicas, irradiación o trauma craneal, hemorragia subaracnoidea, enfermedades infiltrativas y alteraciones genéticas. Entre los beneficios del tratamiento con GH en pacientes con hipopituitarismo, se encuentran: disminución de la adiposidad central, mejora del perfil de lípidos, disminución de citoquinas, y mejora en los marcadores de función endotelial y masa ventricular izquierda. El tratamiento con la hormona de crecimiento recombinante (GHR) en adulto, puede incrementar la glucosa dentro de los rangos normales, no provoca crecimiento en neoplasias de novo, o incremento en la velocidad de recrecimiento de tumores hipofisarios preexistentes. Los efectos secundarios dependen de la dosis y se presentan a dosis mayores. En el adulto mayor existe disminución progresiva de la producción de GH. La tendencia actual de sustitución con GHR, busca mejorar su calidad de vida, al proporcionarle beneficios como los arriba mencionados. El uso de dosis bajas de GHR, incluso en días alternos, proporciona al paciente sensación de bienestar y mejora en la circunferencia de cintura y el perfil de lípidos.

Palabras clave: Hormona de crecimiento, adulto mayor, envejecimiento.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(4): 217-221.

Abstract

The adult-onset growth hormone deficiency (AO-GHD), is a diagnosis rarely found. This growth hormone (GH) deficiency, affect the patient life-quality, causing metabolic changes, adverse profile of cardiovascular risk, lower bone mineral density, changes in muscular strength, and others. The main causes of AO-GHD: hypotalamic-pituitary diseases, cranial trauma or irradiation, subarachnoid haemorrhage, infiltrative diseases, genetics disturbance. Among the benefits of GH therapy in hypopituitary patients we can find: central adiposity diminishing, improve of lipid profile, reduced cytokines, endothelial function and ventricular mass score improvement. The recombinant growth hormone (GHR) treatment in adult patient, can increase glucose into normal ranges. This doesn't cause growth in de novo neoplasms, or re-growth speed increase in previous pituitary tumours. Secondary effects are dosis-dependent and more frequently in high doses. Normal aging is associated with a decline in GH secretion. The actual way of GHR substitution try to improve the quality of life in the elderly patient, giving benefits like mentioned. The use of low GHR doses even in alternative days, improve the patient perception of well-being, improvement of waist circumference and lipid profile.

Key words: Growth hormone, elderly, aging.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(4): 217-221.

HORMONA DE CRECIMIENTO

Desde 1960, la hormona de crecimiento (GH) ha sido de vital importancia en el tratamiento de los niños con deficiencia, y en algunos pacientes donde la estatura final se ve alterada, como en el síndrome de Turner. Ya en 1962, Raben propuso el tratamiento con GH, de los pacientes adultos que presentaban hipopituitarismo.

A partir de 1980, la presencia de hormona de crecimiento recombinante (GHR), permitió la realización de una mayor cantidad de estudios y obtener datos en pacientes adultos. Ya en 1990 se describe el síndrome de deficiencia de GH en Adultos (AO-GHD) por Cuneo y cols.,¹ y definidos los criterios diagnósticos por Hartman MI,² por lo que a la fecha, se cuenta con más de 10 años de experiencia y estudios al respecto.

La inversión de la pirámide poblacional, y el mayor conocimiento de los cambios del envejecimiento, han dado lugar al tratamiento sustitutivo o de apoyo con hormona de crecimiento en personas de la tercera edad.

GH EN EL ADULTO MAYOR. DEFICIENCIA. EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto mayor (AO-GHD, para diferenciarlo del que inicia en la niñez: CO-GHD, por sus siglas en inglés) implica repercusiones específicas³ en diversos sistemas:

1. Cambios metabólicos adversos (en proteínas, lípidos, carbohidratos)
2. Composición corporal anormal, alteración de la función cardiaca
3. Perfil adverso de riesgo cardiovascular
4. Disminución de la densidad mineral ósea
5. Alteraciones en fuerza muscular y de la capacidad de ejercicio
6. Alteraciones de la piel, inmunológicas y de la homeostasis
7. Disminución de la calidad de vida

La deficiencia de GH da lugar a un incremento al doble de la mortalidad en pacientes con hipopituitarismo, en comparación con los que no tienen deficiencia de GH, como resultado de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y respiratoria.

Esto conlleva la influencia de factores diversos: diagnóstico y tratamiento de problema hipofisario, enfermedad cerebrovascular, sexo, edad al diagnóstico y factores de riesgo cardiovascular.

Entonces, cabe preguntarse por qué no ha prosperado el diagnóstico y tratamiento de pacientes con AO-GHD. La respuesta está en variables como: el costo en el siste-

ma de salud, o en la economía del paciente, la renuencia de los médicos a considerar el diagnóstico como importante y necesario de tratar, así como la divergencia de los reportes de estudios donde se encuentran datos a favor y en contra del tratamiento.

Sin embargo, debe considerarse que está documentada la mejoría en la calidad de vida de los pacientes muy afectados por la deficiencia de GH, así como la mejoría en los factores de riesgo cardiovascular, en los pacientes adultos que reciben tratamiento con GH.

Además, debe tomarse en cuenta, en los pacientes con hipopituitarismo, el posible incremento en el riesgo de mortalidad, cuando se sustituyen otros ejes hormonales, sin suplirse la deficiencia de hormona de crecimiento.

En Estados Unidos y la Unión Europea, se presentan aproximadamente 20 casos de AO-GHD por millón. Esto se incrementa a 200 casos por millón si se considera a los pacientes de inicio de la deficiencia en la niñez (CO-GHD) que llegan a la edad adulta.

Las causas más comunes de la deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto son:

Enfermedades hipofisarias- hipotalámicas previas (o su tratamiento)

- Irradiación craneal
- Trauma craneal
- Hemorragia subaracnoida
- Enfermedades infiltrativas.

Alteraciones genéticas: delección de GH-1, mutación de POU1F1 (pit-1)

Además, debe considerarse que los niños con deficiencia de GH, no son automáticamente reexaminados al final del tratamiento con la hormona, por lo que no se sabe con exactitud su estado después del cierre epifisario. El 30% de estos pacientes podría mostrar una respuesta normal de GH. Es decir, el 70% de estos pacientes mostrarían déficit en la edad adulta.^{4,5}

Se ha propuesto emplear GHR en adultos en base al conocimiento de la reducción paralela y progresiva de los niveles secretados de GH y de IGF1 como consecuencia del avance en la edad, para proporcionar al adulto mayor las ventajas de niveles adecuados circulantes de GH, con una administración de GHR desde dosis bajas, empleando los niveles de IGF-1 basales y subsecuentes, como guía para la dosificación.

EFEKTOS DEL USO DE GH

Entre los beneficios del tratamiento con GH en pacientes con hipopituitarismo, se encuentran: disminución de la adiposidad central,⁶ disminución de niveles de colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c), triglicéridos, de la relación de lipoproteína de alta den-

sidad/LDL (HDL/LDL),⁷ disminución de interleucina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno.⁸ La normalización del grosor de la íntima carotídea⁹ mejora en los marcadores de función endotelial, masa ventricular izquierda,^{10,11} aunque no hay cambios sostenidos en lipoproteínas y resistencia a insulina.¹²⁻¹⁵

Como motivos para iniciar el tratamiento con GHR en el paciente adulto, pueden citarse: composición corporal anormal (es decir, menor masa magra y mayor grasa visceral, que dan lugar a resistencia a insulina), osteopenia, menor capacidad de trabajo físico,¹⁶ menor fuerza muscular, alteraciones de la calidad de vida,¹⁷ cambios en el perfil lipídico, disfunción cardiaca, disminución de fibrinólisis, aterosclerosis acelerada, incremento de 11-β hidroxiesteroide deshidrogenasa,¹⁸ disminuye los costos directos e indirectos de la GHD (es decir: hospitalización y número de visitas a la clínica).

Existe un número de variables no manejables en el tratamiento con GHR. Por ejemplo, no se puede emular el patrón normal de secreción de GH, pero se compensa al manejar los horarios y frecuencia de aplicación. La secreción endógena varía según el género, la edad y el estado nutricional. La adiposidad abdominal influye sobre los niveles de proteína ligadora de hormona de crecimiento (GHBP), y esto a su vez sobre el efecto de GH. Además, debe tomarse en cuenta la intervención de los niveles circulantes de insulina, proteína ligadora de somatomedina-C 1 (IGFBP-1), GHBP y la velocidad de absorción subcutánea.

RIESGOS DE LA APLICACIÓN DE GH

Entre los impactos negativos posibles de la terapia de GH en adultos se encuentra el incremento de glucosa de ayuno y hemoglobina glucosilada (HbA1c), dentro de los rangos normales, incluso en pacientes con intolerancia a la glucosa o prediabetes.

Uno de los temores más frecuentes y antiguos era la posibilidad de crecimiento en neoplasias de novo, o incremento en la velocidad de recrecimiento de tumores hipofisarios preexistentes, lo cual se ha demostrado que no ocurre en los pacientes que reciben esta terapia.^{14,15}

Los efectos secundarios suelen aparecer cuando la dosis de GHR usada es alta. Santos y cols.¹⁹ demostraron en un estudio de tratamiento con GHR en pacientes con SIDA, que una dosis de 5.1 mg/día 85% produjo efectos secundarios (dolor articular 31%) edema (31%) fatiga (15%), dorsalgia (15%) e hiperglucemia (8%). Cuando se disminuyó la dosis a 1 mg/día, los efectos secundarios se abatieron, logrando la ganancia en masa muscular y reducción de grasa.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE LA GHD EN ADULTOS

Se conoce que los valores basales de GH, somatomedina C (IGF-1) y proteínas transportadoras de IGFs (IGF-BPs), no son confiables para diagnóstico de AO-GHD.

Entre las pruebas actualmente empleadas, se encuentran: la de tolerancia a la insulina (ITT), la prueba de arginina- hormona liberadora de hormona de crecimiento (Arginina- GHRH) y la prueba GHRH- péptido relacionado con GH- 6 (GHRP-6).

Prueba de tolerancia a insulina

En el protocolo clásico de aplicar insulina hasta lograr la hipoglucemia, valores de GH mayores de 5 ng/ml (o µg/L) se determinan como valores normales. Si se encuentran valores de GH menores de 3 ng/mL, es prueba de deficiencia.

Debe considerarse que los valores en radioinmunoensayo competitivo están basados en anticuerpos y que los actuales ensayos inmunoradiométricos se basan en anticuerpos monoclonales de dos sitios. Es necesario establecer valores de referencia por grupo. No se ha determinado si los valores establecidos en pruebas en niños sirven para pacientes de la tercera edad. Este ensayo puede ser poco reproducible y dar falsos positivos en 15%. Debe considerarse que el coeficiente de variación intraindividuo es de 41%-104%.²⁰

Prueba de GHRH-Arginina

La prueba de hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH)- arginina, tiene un valor de corte de 9 µg/L, presenta menos efectos secundarios, es más confiable y el resultado no es afectado por la edad, aunque sí por adiposidad. Tiene un porcentaje menor de falsos positivos (6%) y se ha estandarizado usando ensayos radionumométricos de 2 sitios.²¹

Prueba de GHRH-GHRP-6

El GHRP-6 es un hexapéptido artificial, estimula el ligando hipofisario-hipotalámico de la ghrelina. Tiene excelente reproducibilidad, no tiene efectos secundarios y no hay contraindicaciones. El resultado no se afecta por la edad, variables metabólicas o adiposidad. El valor de corte de GH es más de 20 µg/L. Obtener menos de 10 µg/L es diagnóstico de deficiencia de GH.

Se determina con una sola muestra obtenida a los 30 minutos de la aplicación. Sin embargo no está disponible ampliamente y puede ser más costoso.²²

Medición de IGF-1

Una concentración de IGF-1 de –3 desviaciones estándar (SD), también predice la deficiencia de GH en 96% de los casos. En los pacientes con deficiencias hormonales múltiples, puede ser usada sin prueba dinámica de GH. La sensibilidad es de 95-99%, con especificidad de 16-33%.²³

ESQUEMA DE TRATAMIENTO. OTROS POSIBLES ESQUEMAS Y DOSIS

La guía para dirigir el tratamiento con GHR es equivalente al control usado en los niños, medición de los niveles de IGF-1 y la mejoría clínica.

Las diferencias entre adultos y niños en el tratamiento son: el cálculo inicial era en base a peso o superficie corporal. La tolerancia del adulto a GH es menor que la del niño, por lo que debe hacerse una escala de dosis desde un rango bajo y aumentar progresivamente. Las dosis suprafisiológicas suelen causar efectos secundarios evidentes. La dosis necesaria en el adulto es inversamente proporcional a edad y adiposidad. Las mujeres en edad fértil secretan más GH que los hombres jóvenes.

DOSIFICACIÓN

La dosis de hormona de crecimiento usada en pacientes con AOGHD es de 0.2-0.47 mg/m²/día, que equivale a 0.6-1.4 UI/m²/día.²³ Mientras que la dosis fisiológica es de 0.0017 mg/kg/día, el usar una dosis de 0.025 mg/kg/día resulta suprafisiológica.²⁴

La recomendación por la Growth Hormone Research Society es una dosis de 0.015 – 0.30 mg/día (0.45 – 0.9 UI/día) con incrementos mensuales no mayores de – 0.2 mg/día (0.3 – 0.6 UI/día). La dosis en adultos raramente excede 1 mg/día (3 UI/día). La dosis variará en base a la respuesta clínica e IGF Sérico (no más de 2DS).²⁵

En las propuestas del uso de GHR en adultos mayores, sin deficiencia conocida de GH, se ha empleado GHR a dosis de 0.03 mg/kg tres veces por semana por 6 meses con los cuales se preserva la funcionalidad apropiada en personas mayores con cambios apropiados en los componentes corporales.²⁶

En el estudio de Gillberg, un grupo recibió 0.4 mg/GH r diariamente (Grupo A n = 14) y otro grupo recibió en forma intermitente 0.8 mg/GH por 14 días cada 3 meses (Grupo B n = 15) 2 años GH y un año de seguimiento, sin encontrarse diferencias significativas en los resultados al emplear menor dosis.²⁷

En los pacientes en tratamiento con GHR se recomienda efectuar antes, durante y después del tratamiento lo siguiente:²⁸ a) perfil de lípidos, b) glucosa, c) medición de composición corporal, incluyendo impedancia bioeléctrica,

d) densitometría ósea y e) cuestionarios de calidad de vida como el Nottingham Health Profile. Es importante el reporte de cualquier efecto secundario.

El varón debe de tener una valoración prostática completa incluyendo el antígeno prostático que de ser mayor de 2.5 ng/mL puede ser una contraindicación.

El empleo de GHR en adultos debe hacerse fuera del empirismo, uso irracional o automedicación. Carroll y col,³ en una extensa revisión del tema, concluyen que GHR ya es y será en un futuro un tratamiento de rutina tal como es en la actualidad la terapia hormonal sustitutiva en el climaterio. La mejoría en la densidad mineral ósea, condiciones físicas y mentales y el logro de una mejor calidad de vida son suficientes para alentar a cualquier persona cercana a los 50 años de edad para emplear este tipo de terapia con el fin de alcanzar mejores condiciones para aspirar a una vejez con mayor calidad en términos generales.

La tendencia del uso de dosis menores y en días alternos, los estudios progresivos y una mayor experiencia en el campo, permitirán su uso con mayor facilidad, abatir costos y proporcionar las ventajas a un mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 37(5): 387-397.
2. Hartman MI. The Growth Hormone Research Society consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res* 1998; 8 (Suppl A): 25.
3. Carroll PV, Christer ER, Bengtsson BA, Carlson L, Christiansen JS, Clemons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sönksen PH, Tanaka T, Thorne M. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee, *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 382-395.
4. Nicolson A, Toogood AA, Rahim A, Shalet SM. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 311-316.
5. Toogood AA, Shalet SM. Diagnosis of severe growth hormone (GH) deficiency in young adults who received GH replacement therapy during childhood. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 423: 117-120.
6. Bengtsson BA, Abs R, Bennmarker H, Monson JP, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, Westberg B, Wilton P, Wuster C. The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3929-3945.

7. Colao A, di Somma C, Cuocolo A, Spinelli L, Tedesco N, Pivonello R, Bonaduce D, Salvatore M, Lombardi G. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1874-1881.
8. Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, Klibanski A. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2000; 133(2): 111-122.
9. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *New Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
10. Smith JC, Evans LM, Wilkinson I, Goodfellow J, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. Effect of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH deficient adults: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 493-502.
11. Colao A, di Somma C, Cuocolo A, Spinelli L, Tedesco N, Pivonello R, Bonaduce D, Salvatore M, Lombardi G. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1874-1881.
12. McConnell EM, Atkinson AB, Ennis C, Hadden DR, McCance DR, Sheridan B, Bell PM. The effects on insulin action in adult hypopituitarism of recombinant human GH therapy individually titrated for six months. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5342-5347.
13. Russell-Jones DL, Watts GF, Weissberger A, Naoumova R, Myers J, Thompson GR, Sönksen PH. The effect of growth hormone replacement on serum lipids, lipoproteins, apolipoproteins and cholesterol precursors in adult growth hormone deficient patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 345-350.
14. Monson JP. Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(Suppl 2): S9-14.
15. Gotherstrom G, Svensson J, Koranyi J, Alpsten M, Bosaeus I, Bengtsson B, Johannsson G. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4657-4665.
16. Cummings DE, Merriam GR. Growth hormone therapy in adults. *Annu Rev Med* 2003; 54: 513-533.
17. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J 3rd, Krieger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 183-190.
18. Proceedings of the 12th hGH Symposium. June 17-18, 2001. Keystone. *Horm Res* 2001; 56(Suppl 1): 1-6.
19. Santos G, Frend K, Sension F, Terrentine R, Wills S. Growth hormone dose related side effects in HIV/AIDS population; retrospective study. *Antiviral Therapy* 2001; 6 (suppl 4): 73 (abstract 111 3rd Intern. Workshop on adverse drug reactions and lypodistrophy in HIV October 2001 Athens Greece).
20. Ghigo E, Aimaretti G, Gianotti L, Bellone J, Arvat E, Camanni F. New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Eur J Endocrinol* 1996; 134: 352-356.
21. Petersenn S, Jung R, Beil FU. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults by testing with GHRP-6 alone or in combination with GHRH: comparison with the insulin tolerance test. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 667-672.
22. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemons DR, Chipman JJ; HypoCCS Advisory Board; U.S. HypoCCS Study Group. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 477-485.
23. de Boer H, Blok GJ, Popp-Snijders C, Stuurman L, Baxter RC, van der Veen E. Monitoring of growth hormone replacement therapy in adults, based on measurement of serum markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1371-1377.
24. Yuen K, Cook D, Ong K, Chatekain P, Fryklund L, Gluckman P, Ranke MB, Rosenfeld R, Dunger D. The metabolic effects of short-term administration of physiological versus high doses of GH therapy in GH deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 333-334.
25. 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: 379-381.
26. Papadakis MA, Grady D, Black D, Tierney MO, Gooding GA et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Int Med* 1996; 124: 708-716.
27. Gillberg P, Mallmin H, Petren-Mallmin M, Ljunghall S, Nilsson AG. Two years of treatment with recombinant human growth hormone increases bone mineral density in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4900-4906.
28. Poria CH, Lamm WL. Análisis de la experiencia del uso de la hormona de crecimiento recombinante en adultos: beneficios y riesgos. *Climaterio* 2003; 35: 229-242.