



Club bibliográfico

Tratamiento con rhGH en pacientes hiposomatotrópicos previamente acromegálicos

Moisés Mercado

Miller KK, Wexler T, Fazeli P, et al. Growth hormone deficiency after treatment of acromegaly: A randomized, placebo-controlled study of growth hormone replacement. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:567-577.

Objetivo: Determinar el efecto del reemplazo con hormona del crecimiento recombinante humana (rhGH) sobre la composición corporal y los marcadores de riesgo cardiovascular en pacientes acromegálicos con deficiencia de GH después del tratamiento con cirugía y/o radioterapia.

Diseño y métodos: Estudio placebo-control, ciego simple, longitudinal de 6 meses en 30 pacientes con deficiencia de GH, previamente acromegálicos. Se definió deficiencia de GH mediante la prueba de GHRH/arginina, utilizando un punto de corte de 5 ng/mL o con niveles de IGF-1 mayores de 2 DE por debajo de lo normal para edad cuando existía la concurrencia de otras 3 deficiencias hormonales hipofisarias. Quince pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria para recibir ya sea placebo o rhGH a una dosis promedio de 0.58 ± 0.26 mg/día ($4-6 \mu\text{g/Kg/día}$) durante 6 meses. Se determinaron al inicio y al término de los 6 meses parámetros de com-

posición corporal (DEXA y TAC a nivel de T4), HOMA-IR y marcadores de riesgo cardiovascular (proteína C reactiva [PCR], HDL, LDL, colesterol, fibrinógeno y grosor de la íntima carotídea), así como cuestionarios pertinentes de calidad de vida (cuestionario específico desarrollado para pacientes con deficiencia de GH y el SF-36).

Resultados: No se encontraron cambios significativos en ninguno de los siguientes parámetros: peso, índice de masa corporal, grosor de la íntima carotídea, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, fibrinógeno, HbA1c y HOMA-IR. El grupo tratado con rhGH mostró un aumento significativo en la masa magra total y una disminución significativa en la grasa abdominal total y el tejido adiposo visceral. El grupo tratado también mostró una disminución en los niveles de PCR y una mejoría estadísticamente significativa en los cuestionarios de calidad de vida, que incluyeron 5 de 8 escalas del SF-36, vitalidad de salud mental y limitación de salud general.

Comentario

La prevalencia de deficiencia de GH en acromegálicos curados por cirugía es de aproximadamente 50%; cuando se agrega radioterapia, la cifra se eleva hasta casi el 70%.¹ Esto resulta algo irónico o paradójico pues tanto el exceso como la deficiencia de GH comparten algunas características: en los dos extremos hay disminución de la calidad de vida y fatiga, pero lo más emblemático es que ambas situaciones son consideradas como de «alto riesgo cardiovascular». O sea, que ni tanto que queme al santo, ni tan

poco que no lo alumbre. Si el reemplazo de rhGH en el adulto con deficiencia de esta hormona resulta polémico en los pacientes sin acromegalia previa, haber padecido hipersomatotropismo durante varios años agrega gran complejidad y confusión al asunto.

Analicemos brevemente el ahora llamado «síndrome metabólico por deficiencia de GH». Sus componentes son: la disminución de la masa muscular, el aumento en el tejido adiposo y la grasa abdominal, la disminución en los niveles de HDL-C, el aumento del riesgo cardiovascular y en algunos casos, disminución de la masa ósea.²

A pesar de que la FDA aprobó hace un par de años el uso de rhGH en adultos con deficiencia hormonal³ muchos clínicos siguen dudando si es apropiado o no prescribirla. Para empezar, varios de los componentes de este curioso síndrome metabólico pueden simplemente resultar de una inadecuada sustitución de los otros sistemas hormonales hipofisarios, los cuales casi siempre son deficientes también. El reemplazo excesivo de glucocorticoides o subóptimo de hormona tiroidea puede dar lugar a las mismas consecuencias metabólicas y la fatiga muscular que caracteriza a la deficiencia de GH. Así mismo, la sustitución inadecuada de esteroides sexuales se asocia a debilidad, depresión y a una disminución en la calidad de vida.

Este es el cuarto estudio que evalúa el reemplazo de rhGH en adultos previamente acromegálicos.⁴ El primero es un estudio retrospectivo que compara el desenlace del tratamiento con rhGH en personas con deficiencia de GH que antes habían padecido enfermedad de Cushing, acromegalia o adenomas clínicamente no funcionantes.⁵ El tratamiento sólo mejoró algunos parámetros subjetivos de calidad de vida; no hubo grandes diferencias derivadas de la patología de base.⁵ El segundo estudio compara el efecto del tratamiento con rhGH de 10 sujetos previamente acromegálicos, con 10 sujetos postoperados de adenomas no funcionantes.⁶ Estos autores no encuentran diferencias entre los dos grupos y sólo demuestran un aumento en la masa muscular como resultado del tratamiento.⁶ El más reciente de estos cuatro estudios trata con rhGH durante un año a sujetos deficientes de GH, previamente hipersomatotrópicos y no encuentra beneficios sustanciales en parámetros de composición corporal, niveles de lípidos o de glucosa, marcadores de recambio óseo o en cuestionarios de calidad de vida.⁷

¿A dónde nos deja el estudio de Karen Miller y colaboradores del Massachusetts General Hospital? Ciertamente es el primer estudio placebo-control que se hace y las importantes diferencias que encuentra en los parámetros de composición corporal, son las esperadas, tomando en cuenta que utilizaron (a diferencia de sus predecesores) los métodos más sensibles y modernos para medirlos.⁴ Decepciona, sin embargo, la ausencia de un efecto contundente en los marcadores de riesgo cardiovascular, pues aunque estadísticamente significativa, la diferencia en los niveles de PCR, por sí sola, resulta débil en el mejor de los casos.⁴ ¿Tendrá esto que ver con que el exceso de GH que existía previamente en estos pacientes modificó la homeostasis cardiovascular lo suficiente (irreversiblemente?) como para impedir que el reemplazo posterior a niveles fisiológicos resulte en un beneficio tangible? La respuesta no la sabremos hasta que no se conduzcan estudios controlados

a mayor escala y a largo plazo, utilizando desenlaces de enfermedad cardio- o cerebrovascular sean fatales o no. Ya ni hablar de la supuesta asociación entre el antecedente de radioterapia en pacientes con acromegalia y la incidencia de eventos cerebrovasculares o de la potencial relación entre hipersomatotropismo y cáncer.

Ante esta controversia, lo único que nos queda es tratar a nuestros acromegálicos lo mejor posible:

- Indicar adecuadamente la adenomectomía por un neurocirujano con experiencia en cirugía hipofisaria y evitar hipofisectomías innecesarias. No todos los pacientes son candidatos a cirugía.
- Uso juicioso de las distintas modalidades radioterapéuticas. No todos los pacientes son candidatos a radioterapia.
- Manejo adecuado y eficaz de los distintos tratamientos farmacológicos (análogos de la somatostatina, agonistas dopaminérgicos, antagonistas del receptor de GH), con una buena selección de pacientes que tome en cuenta factores económicos.
- En caso de que se diagnostique deficiencia de GH, ajustar con precisión los otros ejes hormonales antes de pensar en tratar con rhGH, tratamiento que puede costar hasta 10,000 pesos al mes.⁸

Bibliografía

1. Ronchi LL, Giovali C, Ferranto C et al. Prevalence of growth hormone deficiency in cured acromegalics: Impact of previous treatments. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 37-42.
2. Beshya SA, Friemontie C, Thomas E et al. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary patients. *Clin Endocrinol* 1995; 42: 179-189.
3. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski GR et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1621-1624.
4. Miller KK, Wexler T, Fazeli P et al. Growth hormone deficiency after treatment of acromegaly: A randomized, placebo-controlled study of growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 567-577.
5. Feldt-Rasmussen V, Abs R, Bengtson BA et al. Growth hormone deficiency and replacement in hypopituitary patients previously treated for acromegaly or Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 67-74.
6. Norman LL, Johannsson G, Sunnhagen KS, Svenson D. Baseline characteristics and the effects of two years of GH replacement therapy in adults with GH deficiency previously

- treated for acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2531-2538.
7. Molitch ME. Diagnosis of growth deficiency in adults-How good the criteria need to be. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 473-476.
8. Van der Klaaw AA, Bax JJ, Roelfsema F et al. Limited effects of growth hormone replacement in patients with GH deficiency during long-term cure of acromegaly. Pituitary 2009; 12: 339-346.

Correspondencia:
Moisés Mercado
E-mail: mmercadoa@yahoo.com