



Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



EDITORIAL

Dos décadas de tratamiento con hormona de crecimiento en la edad adulta



CrossMark

Two decades of growth hormone treatment in adulthood

Jordi Mesa^{a,*} y Carlos del Pozo^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

Desde hace casi 20 años la deficiencia de hormona de crecimiento (DGH) del adulto ha sido reconocida como un síndrome específico¹ compuesto por alteraciones en la composición corporal, aumento del riesgo y de la mortalidad cardiovascular, reducción de tolerancia al ejercicio, alteración de la composición mineral ósea y de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

Las etiologías del déficit de GH en la edad adulta son múltiples; predominan las tumorales, y en la mayoría de ocasiones existen otras deficiencias hormonales hipofisarias asociadas. Además, en esta entidad se engloban también los casos de DGH de inicio en la infancia que persiste al llegar a la edad adulta.

La disponibilidad de GH recombinante (GHR) desde 1985 hizo posible realizar los primeros estudios acerca de los beneficios de su administración en la edad adulta, demostrando que la mayoría de las manifestaciones del síndrome mejoran con el tratamiento sustitutivo². Basándose en estos estudios, el tratamiento con GHR en adultos deficitarios fue autorizado por la Agencia Europea del Medicamento en 1995, en Estados Unidos en 1996 y un año más tarde en España.

Al cumplirse ya 20 años de su uso en Europa el número de pacientes tratados es muy numeroso, por lo que se dispone de más datos sobre eficacia y seguridad que los obtenidos de los ensayos clínicos previos a su comercialización.

A corto y medio plazo, hasta los 3 primeros años de tratamiento han quedado bien establecidos los efectos favorables

sobre la composición corporal, el perfil lipídico, la fuerza muscular, el remodelado y la densidad mineral ósea, la función cognitiva y la CVRS³. Si bien los estudios referentes al beneficio a corto plazo son muy numerosos y hay pocas dudas al respecto, no ocurre lo mismo con los estudios a largo plazo con un mínimo de 5 años de tratamiento, que son escasos. La mayor parte de los datos provienen de los estudios observacionales poscomercialización, fundamentalmente *Pfizer International Metabolic Database e Hypopituitary Control and Complications Study*, de algunos registros nacionales y de series generalmente retrospectivas^{4–6}.

Entre los efectos beneficiosos que se mantienen a largo plazo figuran los relacionados con la composición corporal, con un incremento de la masa magra y reducción de la masa grasa medidos mediante DEXA, que se ha mostrado como el mejor método actualmente disponible a pesar de la imperfección que comporta el no permitir calcular el compartimento corporal de agua. Esta mejoría en la composición corporal se traduce en un aumento de la fuerza muscular durante los 5 primeros años de tratamiento, que en algunos estudios no se mantiene, pero que puede ejercer en estos pacientes un efecto protector ante los fenómenos de declive que comporta la edad. Estos cambios son más pronunciados en varones que en mujeres, con niveles similares de IGF-1.

Respecto a la densidad mineral ósea se objetivan incrementos de entre el 4% y el 10% dependiendo de la serie, especialmente en el hueso trabecular y más marcada en varones. Estudios a 10 años siguen mostrando este efecto positivo, aunque parece que en el cuello femoral se estabiliza a partir del quinto año. Desafortunadamente no existen estudios controlados aleatorizados que demuestren una

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmesa@vhebron.net (J. Mesa).

reducción de la tasa de fracturas en pacientes tratados con GHR.

Otro aspecto que desde la autorización del tratamiento fue considerado como positivo y medible fue la mejora de la CVRS y del bienestar psicológico. La experiencia acumulada en estos años nos dice que los efectos sobre la CVRS son muy heterogéneos: desde pacientes que basalmente presentan puntuaciones normales en los test de CVRS, y que por lo tanto no mejoran, hasta otros inicialmente muy afectados, con respuestas espectaculares. De forma general se puede afirmar que los casos con peores puntuaciones basales son los que mejorarán más, y que los casos de deficiencia originados en la infancia suelen presentar puntuaciones normales, y por lo tanto no se obtiene mejoría alguna.

El aumento de la morbilidad cardiovascular que presentan los pacientes con DGH ha sido relacionado con un patrón desfavorable, tanto de los factores de riesgo cardiovascular clásicos como de los emergentes⁷. En la mayoría de estudios publicados, el tratamiento con GHR tiene un efecto beneficioso sobre la mayoría de ellos, especialmente sobre el perfil lipídico, con reducción tanto del colesterol total como del LDL, y mejoría del HDL y de los triglicéridos^{3,8}. Utilizando los sistemas de *score* de Framingham y de la Sociedad Europea de Cardiología, se ha objetivado una reducción a la mitad del riesgo cardiovascular a los 2 años de tratamiento.

Hay pocos estudios publicados que relacionen el tratamiento con GHR con la morbilidad cardiovascular y cerebrovascular, y sus conclusiones no son unánimes con respecto a los beneficios obtenidos⁹. En contra de lo esperado, en los 4 estudios con mayor número de pacientes no se apreció descenso de la morbilidad en comparación con el grupo no tratado. Estos resultados han creado cierta controversia y se han intentado explicar por múltiples razones, como la duración de los estudios, la falta de información referente a otros factores, e incluso las medicaciones concomitantes. A pesar de las limitaciones de los datos disponibles, actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con GHR basándonos en la situación cardiovascular de los pacientes.

Con lo que respecta a la seguridad del tratamiento con GHR, el aspecto que más ha preocupado es si podría incrementar o favorecer la aparición de cáncer. Si bien algún trabajo ha sugerido la posibilidad de aumento de algún tipo de neoplasia en adultos que habían sido tratados con GHR durante la infancia¹⁰, la mayoría de estudios de seguimiento no han demostrado esta posibilidad^{11,12}, si bien para confirmar este extremo se precisarían estudios a más largo plazo.

El efecto sobre el metabolismo glucídico también ha sido objeto de preocupación. A pesar de que el tratamiento con GHR disminuye la grasa visceral, a corto plazo induce reducción de la sensibilidad a la insulina. Aunque no de forma generalizada, en algunos subgrupos de pacientes podría inducir empeoramiento de la glucemia, e incluso en un pequeño porcentaje la aparición de diabetes^{13,14}. Ello exige una especial vigilancia a lo largo del tratamiento, y se desaconseja su utilización en pacientes diabéticos.

En términos de farmacoeconomía, los beneficios del tratamiento sustitutivo en los pacientes adultos deficitarios resultan paralelos a la mejoría en los test de calidad de vida. Diversos estudios, y en especial los relacionados con grandes registros de seguimiento a largo plazo, como el

Pfizer International Metabolic Database, han comprobado una evaluación económica positiva relacionada con la menor utilización de recursos del sistema sanitario y con la reducción de ausencias laborales y de incapacidades de estos pacientes; estos datos refuerzan la utilidad de este tratamiento también en el aspecto económico¹⁵.

En España la prescripción de la GHR, tanto en niños como en adultos, ha estado sujeta a una especial regulación y control por parte de los departamentos de salud debido a su elevado precio y a su posible mal uso. Así, desde hace años se constituyeron en las diferentes comunidades autónomas comités o consejos asesores formados por expertos, cuya finalidad era velar por que las prescripciones se realizaran conforme a las indicaciones aprobadas y los criterios diagnósticos establecidos, así como asegurar un seguimiento de su eficacia. De forma adicional, en el ámbito estatal se añadió un segundo mecanismo de control al pasar a depender su dispensación exclusivamente de las farmacias hospitalarias. La tutela por parte de los correspondientes comités en general fue muy bien aceptada por parte de los profesionales prescriptores, que se veían, además, reforzados en sus indicaciones. Actualmente, alguna comunidad, como la catalana, ha prescindido de su consejo asesor, y ha trasladado el control de la prescripción y del gasto a cada centro hospitalario.

En los últimos años han sido autorizados para su uso clínico los fármacos biosimilares, copias de preparados biotecnológicos cuya patente ha expirado. Dicha autorización se realiza en función de la consideración de que son equivalentes terapéuticos en relación con los innovadores, tanto en cuestión de seguridad como de eficacia. El primero en ser autorizado por la Agencia Europea del Medicamento fue un biosimilar de Genotropin® en 2006, y por normativa lo está para todas las indicaciones del fármaco original tanto en niños como en adultos.

Las dudas se plantearon especialmente en lo que se refiere a la seguridad, dado que los biosimilares no se han sometido a periodos prolongados de farmacovigilancia como los originales. Actualmente está en curso el estudio de vigilancia poscomercialización PATRO Adults (SAN-SOM-2011-02), con una previsión de inclusión de 1.500 adultos hipopituitarios tratados en un periodo de 5 años. Por otra parte, la irrupción de estos preparados, con la consiguiente competencia de precios, ha provocado un ajuste del mercado y disminución de los elevados costes. Este fenómeno sin duda contribuirá a la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios. A este respecto es importante recordar que el marco regulatorio español vigente impide la sustitución automática de un fármaco innovador por un biosimilar, por lo que el médico prescriptor es el único que puede realizarla si lo considera oportuno.

Con la experiencia acumulada de estos casi 20 años de tratamiento con GHR en adultos, y a pesar de ser más limitada que en niños, se confirman sus efectos beneficiosos en pacientes deficitarios, con un buen perfil de seguridad y generalmente exento de efectos adversos cuando se emplea en dosis individualizada y con un adecuado seguimiento. Los retos futuros que se nos plantean son seguir profundizando en su eficacia, especialmente respecto a la reducción de la mortalidad, en la seguridad a largo plazo y también en la forma de seleccionar mejor los casos que se pueden beneficiar de este tratamiento.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Cuneo TRC, Salomon F, MacGauley GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:387–97.
2. Abs R, Bengtsson B-A, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol*. 1999;50:703–13.
3. Maison P, Griffin S, Nicoue-Beglah M, Haddad N, Balkau B, Chanson P. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: A metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2192–9.
4. Wilhelm B, Kann PH. Long-term effects of 7-year growth hormone substitution on bone metabolism, bone density, and bone quality in growth hormone-deficient adults. *Med Klin (Munich)*. 2004;99:569–77.
5. Götherström G, Svensson J, Koranyi J, Alpsten M, Bosaeus I, Bengtsson B, et al. 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;86:4657–65.
6. Cabo D, Lecube A, Barrios M, Mesa J. Terapia sustitutiva a largo plazo con hormona de crecimiento en la edad adulta. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:659–64.
7. Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson A, Monson J, Bengtsson B, Got M, et al. Determinants of cardiovascular risk in 2,589 hypopituitary GH-deficient adults—a KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:79–90.
8. Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, Giubbini R, Giustina A. Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH—an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:18–29.
9. van Bunderen CC, van Varsseveld NC, Erfurth EM, Ket JC, Drent ML. Efficacy and safety of growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency: A systematic review of studies on morbidity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:1–14.
10. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: Preliminary report of French SAGHe study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:416–25.
11. van Bunderen CC, van Nieuwpoort C, Arwert LI, Heymans MW, Franken AAM, Koppeschaar HPF, et al. Does growth hormone replacement therapy reduce mortality in adults with growth hormone deficiency? Data from the dutch national registry of growth hormone treatment in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3151–9.
12. Hartman ML, Xu R, Crowe BJ, Robison LL, Erfurth EM, Kleinberg DL, et al. Prospective safety surveillance of GH-deficient adults: Comparison of GH-treated vs untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:980–8.
13. Attanasio AF, Jung H, Mo D, Chanson P, Bouillon R, Ho KKY, et al. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in adult patients on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: A surveillance database analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2255–61.
14. Parra PA, Barquiel B, Fernández A, Pérez L, Lecumberri B, Llaro MG, et al. Comportamiento de la hemoglobina glicada en adultos con déficit de GH en tratamiento sustitutivo. *Endocrinol Nutr*. 2015;62:240–5.
15. Koltowska-Häggström M, Mattsson AF, Shalet SM. Assessment of quality of life in adult patients with GH deficiency: KIMS contribution to clinical practice and pharmacoeconomic evaluations. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:S51–64.