

Deficiencia de GH, de origen infantil, en la edad adulta (COGHD). Transferencia de los pacientes desde endocrinología pediátrica a endocrinología de adultos

R. Albero, A. Sanz, J. Playán, A. Acha y P. Trincado

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN

En el *niño con deficiencia de GH*, el tratamiento sustitutivo es un hecho aceptado y no discutido^{1,2}. En dicha situación el objetivo terapéutico fundamental es intentar normalizar en lo posible el crecimiento durante la infancia y alcanzar una talla adulta normal³. Esto es posible por el incremento longitudinal de los huesos que produce la GH².

Por otra parte, la GH no sólo promueve el incremento estatural, sino que, tiene una variada gama de efectos metabólicos. Así, en el *déficit de GH de comienzo en la edad adulta (AOGHD; adult onset growth hormone deficiency)* existen diversas alteraciones, consistentes en aumento de grasa subcutánea y visceral, disminución de masa muscular y de densidad ósea, función cardíaca alterada, elevación del LDL-colesterol, bajo rendimiento físico, alteración de la función cognitiva y sensación de ausencia de bienestar⁴⁻⁷ e incluso se cree que puede aumentar la tasa de mortalidad cardiovascular⁸⁻¹⁰ y el tratamiento sustitutivo con GH revierte total o parcialmente esas anomalías, modificando la composición corporal¹¹, la masa ósea¹², varios factores de riesgo cardiovascular¹³ y mejora la calidad de vida¹⁴. La realidad de estos hechos ha dado lugar a que sea una práctica clínica habitual el tratamiento sustitutivo con GH en este tipo de paciente¹⁵, aunque en algunos países existen ciertas limitaciones administrativas para su prescripción. Hasta recientemente, en España, sólo se permitía su empleo si además del déficit de GH existía otra deficiencia hormonal hipofisaria, exceptuando la prolactina. En la actualidad, se ha liberalizado su uso, aceptándose en muchas zonas el tratamiento sustitutivo en la deficiencia aislada de GH.

Además de este grupo AOGHD, también llegan a la edad adulta los *pacientes diagnosticados en la infancia de deficiencia de GH (COGHD; child onset growth hormone deficiency)* y que fueron tratados con GH o están en tratamiento en la actualidad, pero en trance de termi-

narlos por criterios auxológicos. Cabe preguntarse si la ausencia de tratamiento produce las mismas o parecidas alteraciones bioquímicas, de composición corporal y de calidad de vida que en los casos de déficit de GH de comienzo en el adulto y si el tratamiento con GH las revierte, de manera que en caso positivo el paciente se convierte en candidato a recibir la GH en la edad adulta. Esto plantea una problemática compleja que implica a los Servicios de Pediatría en sus Secciones de Endocrinología y a los Servicios de Endocrinología de adultos y que exige una buena coordinación para la transferencia de los pacientes que cumplen los requisitos para ser tratados y aceptan el tratamiento.

PLANTEAMIENTO GENERAL

La necesidad o conveniencia de tratar con GH a los adultos con COGHD está motivada por la *evidencia científica de la existencia del proceso, de sus efectos negativos sobre la salud y de los beneficios del tratamiento*. Debemos plantear, en este sentido, una serie de preguntas que esquemáticamente pueden resumirse de la siguiente manera:

1. La deficiencia de GH diagnosticada en la infancia, ¿persiste en la edad adulta?
2. La presencia en el adulto de COGHD, en ausencia de tratamiento, ¿tiene efectos perjudiciales sobre la salud del paciente?
3. ¿Se obtienen efectos beneficiosos con el tratamiento con GH en los pacientes adultos con COGHD?

Una vez resueltas esas cuestiones, con respuesta positiva, como se discute más adelante, conviene plantear algunos *aspectos prácticos del tratamiento con GH del adulto con COGHD*.

4. ¿Pueden derivarse efectos adversos con el tratamiento con GH?

5. ¿Se puede interrumpir por algún tiempo hasta la edad adulta el tratamiento con GH, en la pubertad o tras alcanzar la talla final o el pico de masa ósea o no debe interrumpirse el tratamiento?

6. ¿La dosis en el adulto es la misma que en la infancia?

Estos puntos están suficientemente documentados en la literatura, por lo que, al igual que en el déficit en el niño o en el AOGHD, el tratamiento con GH en los casos de COGHD está aceptado en la comunidad científica¹⁶ y en los sistemas de salud de muchos países³². Pero entre los candidatos al tratamiento hay que hacer un análisis individualizado de varios aspectos imprescindibles para realizar sin problemas la *transferencia desde las Secciones de Endocrinología Pediátrica a los Servicios de Endocrinología de adultos*:

7. Reclutamiento de los pacientes
8. Información al paciente. Aspectos psicológicos y de relación médico-enfermo
9. Confirmación de la persistencia del déficit de GH. Reevaluación
10. Consentimiento informado.
11. Inicio del tratamiento.

LA DEFICIENCIA DE GH DIAGNOSTICADA EN LA INFANCIA, ¿PERSISTE EN LA EDAD ADULTA?

Hay dos grandes grupos diagnósticos de déficit de GH en la infancia. Por una parte está la deficiencia hipofisaria múltiple, en la que además del déficit de GH pueden aparecer otros fallos hormonales, en casos de tumores, traumatismos, cirugía, radioterapia, en anomalías de los genes Pit-1 o en el Prop-1¹⁶, etc. Por otra parte, existen muchos casos que fueron diagnosticados en la infancia de déficit selectivo de GH, bien de causa genética¹⁷ o idiopática.

En la actualidad la *deficiencia combinada de hormonas hipofisarias* está lo suficientemente contrastada para considerarla definitiva. Así, de entre diez pacientes con deficiencia de GH de causa orgánica reevaluados en la edad adulta, nueve tenían un pico anormal de GH al estímulo con clonidina más betaxolol¹⁸ y cuanto mayor es el déficit múltiple, menor es la respuesta de GH a la hipoglucemia insulínica¹⁹. En caso de tres o cuatro deficiencias el déficit de GH es del 100% de los casos¹⁵. El tratamiento radioterápico hipotalamohipofisario también incrementa la tasa de respuestas deficitarias de GH²⁰.

Por el contrario, el *deficit selectivo* es controvertido. En estudios realizados¹⁸⁻²² se ha puesto de manifiesto que entre un 20% a 87% de diagnósticos de déficit selectivo de GH realizados en la infancia no lo son en la edad adulta. Existen diferentes posibilidades que explican este hecho. En primer lugar, el criterio diagnóstico es más exigente en el adulto. En la infancia se requería inicialmente un pico de GH < 5 ng/ml para considerar un déficit

severo de GH. Con posterioridad ha ido cambiando el criterio, de manera que el punto de corte en la actualidad se cifra entre 7 y 10 ng/ml²³. Por el contrario, desde el consenso de Porth Stephens¹⁵, en el adulto solamente se considera déficit de GH un pico igual o inferior a 3 ng/ml. Además, la reproducibilidad de los test de estímulo no es alta⁴. Cabe también la posibilidad de que realmente exista deficiencia de GH en la infancia y que se normalice en la pubertad porque el aumento de los esteroides sexuales induce maduración del control hipotalámico de su secreción²⁴. Ante esa posibilidad, aun sin haber alcanzado la talla final, hay autores que recomiendan suspender la GH en la pubertad y reevaluar, retirando definitivamente el tratamiento en caso de respuesta normal⁴.

Por lo tanto, surge la necesidad de reevaluación del posible déficit de GH en los casos de deficiencia aislada de la GH, pero no en las deficiencias múltiples¹⁵. El resultado puede ser concluyente, con clara deficiencia de GH o por el contrario con normalidad absoluta. En el primer caso el paciente es candidato al tratamiento, descartando al segundo. Pero puede ocurrir que, aun siendo la respuesta normal para los criterios exigidos en el adulto, es decir, mayor de 3 ng/ml, sea, sin embargo, inferior a 5 ng/ml. En ese caso se recomienda monitorizar al paciente por un período de al menos cinco años, valorando la posible aparición de anomalías bioquímicas, rendimiento físico o alteración de la composición corporal descritos en el déficit de GH²⁵.

El diagnóstico bioquímico de la deficiencia de GH se realiza con pruebas de estimulación de la hormona. El test de elección^{15,26} es la hipoglucemia insulínica, que distingue el déficit de GH de las situaciones de secreción disminuida en la obesidad y en la vejez. El criterio aceptado por consenso para confirmar la deficiencia de GH en el adulto es un pico < 3 ng/ml, si se ha conseguido una adecuada hipoglucemia y si la determinación se realiza con RIA competitivo policlonal. Si hay alguna contraindicación para el test, se pueden emplear otros, como el glucagon²⁷, arginina más GHRH, etc, según la experiencia de cada grupo. La normativa española actual exige únicamente un test para comprobar la deficiencia, pero hasta hace menos de un año se requerían dos pruebas.

La valoración de IGF-1 no es determinante en el adulto, ya que se ha descrito una gran variabilidad de sus niveles, que, en muchas ocasiones son normales^{15,28}. En general, son más bajos los valores en el grupo de COGHD que en el grupo de AOGHD²⁹. La determinación de IGFBP-3 o la subunidad acidolabil no aporta ninguna ventaja respecto al IGF-1¹⁵.

Por lo tanto, la respuesta a la pregunta es afirmativa. Hay muchos casos en los que la deficiencia de GH persiste en la edad adulta, debiendo reevaluar los casos de deficiencia aislada de GH, no siendo necesario hacerlo en las deficiencias múltiples^{15,30}.

LA PRESENCIA EN EL ADULTO DE COGHD, EN AUSENCIA DE TRATAMIENTO, ¿TIENE EFECTOS PERJUDICIALES SOBRE LA SALUD DEL PACIENTE?

Ya se ha comentado que los pacientes con AOGHD presentan alteraciones en el perfil lipídico, composición corporal, factores de riesgo cardiovascular y calidad de vida, tanto las deficiencias aisladas de GH como las múltiples⁴⁻⁶.

Cabe preguntarse si los pacientes con COGHD presentan unas anomalías similares cuantitativa o cualitativamente a las de los AOGHD o si difieren. La evaluación de este problema se realiza estudiando la evolución de pacientes con COGHD que interrumpen el tratamiento con GH al completar el crecimiento, aunque hasta la actualidad, los estudios no son demasiado numerosos.

Los pacientes con COGHD tienen una altura, peso, índice de masa corporal, masa magra y cintura/cadera significativamente más bajos que los casos de AOGHD^{13,29}.

Hay anomalías en la composición corporal cuando se interrumpe el tratamiento con GH^{11,25,31,32}. En adolescentes tratados previamente por déficit de GH, tras un año de supresión del tratamiento, la cantidad de tejido graso aumenta significativamente^{25,31,33,34}. Esto se ha confirmado posteriormente, con randomización a placebo o GH tras conseguir la talla final, con una diferencia significativa de aumento de grasa corporal en el grupo placebo, con reversión tras volver a instaurar tratamiento con GH³⁵. También se ha descrito disminución de la fuerza muscular^{31,34} y pérdida de masa muscular^{25,34,36}, así como deficiente condición física³⁴.

No se han observado cambios en la sensibilidad a la insulina al interrumpir la GH³⁷, a pesar de los citados cambios en la composición corporal.

El perfil lipídico está alterado, con elevación del colesterol total, LDL-col y apolipoproteína B y disminución de la lipoproteína (a)^{13,25,36}, sin diferencias entre los casos de deficiencia aislada o múltiple, con mayor incidencia de dislipemia en los casos de AOGHD que en los COGHD²⁹.

En un grupo de pacientes con COGHD, tras cinco años de interrupción de la GH, se observó engrosamiento septal interventricular y de la pared posterior y aumento del índice de masa del ventrículo izquierdo, medido todo ello por ecografía, con anomalías funcionales³⁸. También se ha descrito en pacientes con COGHD engrosamiento arterial de la íntima y media³⁹, situación existente también en pacientes con AOGHD⁴⁰.

Respecto al metabolismo óseo hay datos algo contradictorios, ya que aunque en el AOGHD existe masa ósea reducida⁴¹, en el COGHD la situación no es tan clara. La supresión durante un año en adultos con COGHD produce pérdida de densidad ósea⁴². Por otra parte, la interrupción de la GH al alcanzar la talla final puede producir deficiente masa y densidad ósea^{43,44}, sin diferencias entre los casos de déficit aislado de GH y de deficiencias

múltiples hipofisarias. Es posible que esa alteración sea la consecuencia de una deficiente osificación durante la infancia más que secundaria a la interrupción de la GH, ya que, el contenido mineral óseo no parece disminuir en el seguimiento prolongado tras la supresión de la GH⁴⁴, prosiguiendo, incluso, el incremento de densidad ósea normalmente, durante los dos años siguientes a la interrupción del tratamiento^{45,46}. Esto se puede interpretar como si la GH fuera necesaria para iniciar el aumento de masa ósea pero no siendo imprescindible una vez comenzado el proceso, que dependería de otros factores, nutricionales, hormonales, de ejercicio físico, etc.

Los pacientes adultos con COGHD reconocen peor que los AOGHD el deterioro de su calidad de vida²⁹, pero hay un cierto grado de deterioro cognitivo¹⁷ y desajustes en la capacidad de relación social, educación y trabajo^{47,48}. En el estudio KIMS⁴⁹ los resultados del QoL-AGHDA muestran deterioro de la calidad de vida respecto a controles, y no se obtienen diferencias entre AOGHD y COGHD.

En conclusión, hay algunas diferencias respecto a los pacientes con AOGHD, pero la presencia en el adulto de COGHD tiene claros efectos perjudiciales para la salud, susceptibles de tratamiento.

¿SE OBTIENEN EFECTOS BENEFICIOSOS CON EL TRATAMIENTO CON GH EN LOS PACIENTES ADULTOS CON COGHD

Existe ya experiencia desde hace varios años, con efectos beneficiosos del tratamiento con GH en la edad adulta en casos de COGHD, tras varios años de interrupción^{13,29}, y aunque los estudios no son muy numerosos los resultados son muy significativos.

Recientemente se han publicado los resultados de la base de datos HypoCCs¹³, con estudios basales de 1.123 casos de AOGHD, 362 de COGHD y resultados del tratamiento de 242 pacientes de ambos grupos durante tres años.

El índice de masa corporal aumenta significativamente, con disminución de la relación cintura/cadera, lo que indica disminución de la grasa abdominal¹³, lo cual es beneficioso para disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular⁵⁰.

La disminución de la masa grasa es mínima en COGHD en varones, con ligero incremento en las mujeres¹³, aunque otros estudios^{35,51,52} evidencian pérdidas más altas, del orden del 27% en la grasa subcutánea y del 47% en la visceral⁵¹. Incluso tras un período de tratamiento con GH de sólo seis meses³⁴, la pérdida es de 3,5 kg.

La masa magra aumenta significativamente en varones con COGHD pero no en las mujeres del HypoCCs¹³. Después de un año de tratamiento el aumento de masa magra llega ser del 20 al 25%^{52,53}, con mejoría de la condición física⁵². En un estudio reciente, tras seis meses de tratamiento, se corrobora, de manera significativa, el incremento de masa magra, con una ganancia de 4,2 kg y

la mejoría de la condición física, obteniéndose asimismo un incremento en el consumo máximo de oxígeno³⁴.

El colesterol LDL disminuye aproximadamente un 10% en los casos en los que previamente se encuentra elevado¹¹. En otro estudio¹³ se produce un descenso significativo del colesterol LDL en todos los grupos excepto en mujeres con COGHD y el de HDL aumenta tras el tratamiento en todos los grupos.

Se obtiene también mejoría en la estructura y función cardíaca³⁸ y no se observa incremento de la presión arterial sistólica¹³.

Además de la pérdida de densidad ósea con la interrupción de la GH⁴², hay constancia de que con el tratamiento hay incremento de la densidad ósea en pacientes adultos con COGHD^{54,55}, con un incremento de contenido mineral en la columna del 7% y en el antebrazo del 10%, tras treinta meses de tratamiento.

Se han obtenido cambios cognitivos consistentes en mejoría de la memoria a los seis meses de tratamiento, solamente en casos de hiperdosificación de GH. Sin embargo al año de tratamiento la mejoría aparece en los COGHD tratados con dosis fisiológicas, evidenciado por la normalización del IGF-1⁵⁶.

Al analizar los resultados del tratamiento por grupos de edad, se hace evidente que los efectos beneficiosos son más prominentes en personas jóvenes¹³. La conclusión de todos estos estudios pone de manifiesto que el tratamiento con GH del paciente adulto con COGHD induce importantes y variados cambios orgánicos y funcionales, que justifican sobradamente la indicación terapéutica.

¿PUEDEN DERIVARSE EFECTOS ADVERSOS CON EL TRATAMIENTO CON GH?

La hiperdosificación de la GH puede producir una serie de efectos secundarios de diversa índole. Lo más frecuentemente observado, sobre todo en mujeres, es la aparición de edemas y artralgias y suelen mejorar al disminuir la dosis⁵⁷. También se ha descrito la aparición de diabetes mellitus o de intolerancia hidrogenada en el 3,16% de los pacientes incluidos en la base de datos HypoCCs⁵⁸, mientras que el KIMS⁵⁹ reporta el 1,3%, pero estas incidencias son similares a las esperables en la población general. La frecuencia es mayor entre los COGHD que en los AOGHD⁴⁹.

La frecuencia de eventos vasculares es similar a al de la población general, con una mayor tasa en el grupo de pacientes mayores de 60 años⁵⁸.

El principal problema que se ha planteado es la posibilidad de que la GH favorezca el crecimiento de tumores preexistentes o que surjan de novo. Respecto a tumores preexistentes, 90 pacientes entre 2590 tuvieron recurrencia o progresión⁵⁹ fundamentalmente de cordomas, adenomas hipofisarios no secretores, meningiomas y craneofaringiomas. En relación con tumores de novo, en HypoCCs¹³ alcanzan un 0,9% y en KIMS⁵⁹ 1,2%, tasa glo-

bal similar a la esperable en la población. Sin embargo, aunque no hay un aumento de tumores normalmente asociados con IGF-1 alto, como son los gastrointestinales, los de mama y de próstata, hay una incidencia mayor de la esperada en tumores del sistema nervioso central⁶⁰.

Se puede concluir, por lo tanto, que la GH en COGHD presenta un buen perfil de seguridad y los efectos secundarios son leves y no contraindican el tratamiento⁶⁰⁻⁶². En la actualidad se prohíbe la GH en el AOGHD y en el COGHD si hay retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa, hipertensión intracraneal, si el hipopituitarismo es secundario a tratamiento de acromegalia previa o si hay un tumor activo¹⁵. En el protocolo del "Comité asesor del servicio aragonés de la salud para la utilización terapéutica de hormona de crecimiento y sustancias relacionadas", además de las citadas contraindicaciones se prohíbe su uso en pacientes con lesión hipotalamo-hipofisaria con indicación quirúrgica y pendientes de intervención, en casos de lesión hipotalamo-hipofisaria intervenida o radiada en los que se sospecha que haya actividad de la lesión, enfermedad cardiocirculatoria descompensada o en fase aguda, hepatopatía aguda o crónica, insuficiencia renal, neoplasia maligna, enfermedad psiquiátrica, antecedentes de síndrome del túnel carpiano, hipertensión arterial grave o no controlada, embarazo y lactancia.

¿SE PUEDE INTERRUMPIR POR ALGÚN TIEMPO HASTA LA EDAD ADULTA EL TRATAMIENTO CON GH, EN LA PUBERTAD O TRAS ALCANZAR LA TALLA FINAL O EL PICO DE MASA ÓSEA O NO DEBE INTERRUMPIRSE EL TRATAMIENTO?

Este es un problema estrechamente ligado a los aspectos discutidos en los puntos anteriores. La supresión del tratamiento durante años puede producir alteraciones metabólicas, aunque no hay muchos estudios que hayan valorado la cronología del proceso. Tras solamente seis meses³⁴ o un año³¹ de interrupción de la GH, la proporción de grasa corporal aumenta y la masa y fuerza muscular disminuyen. No parece que se produzca deterioro de la masa ósea tras seis meses sin tratamiento⁴³ y no hay datos longitudinales de anomalías lipídicas, calidad de vida y función cardíaca⁴. Sin embargo, cuando han transcurrido varios años, son evidentes los trastornos descritos anteriormente: aumento del tejido graso, disminución de la fuerza y masa muscular, alteración del perfil lipídico, alteraciones en la estructura y función cardíaca, engrosamiento arterial, osteopenia, disminución de la calidad de vida, alteraciones cognitivas y desajustes sociales, educativos y laborales^{13,25,31-33,36-39,43,44,47,48}.

Aunque el período de tiempo necesario para la aparición completa del síndrome metabólico pueda requerir algunos años, el período de lavado necesario para reevaluar la secreción de GH es corto⁷³, ya que en una serie de 63 pacientes se obtiene un 20,6% de respuestas positivas

a las cuatro semanas⁶³, aunque en otra más amplia, de 152 casos, la normalización de la respuesta es mayor, 29%, a los tres meses de interrupción del tratamiento con GH²¹. Por lo tanto, se estima seguro un período de lavado de tres meses⁴.

Ante todos estos hechos, la actitud práctica sería continuar el tratamiento con GH sin solución de continuidad en los casos de deficiencias múltiples o de causa orgánica, ya que la persistencia de la deficiencia es prácticamente del 100%^{15,18-20,64}.

Respecto a la deficiencia aislada, es necesario reevaluar la secreción de GH con el test de la hipoglucemia insulínica, tras el citado período de lavado de tres meses. Respecto a cuándo, se abren varias posibilidades: *a)* Como ya se ha comentado, en la pubertad se normaliza un gran porcentaje de casos, por lo que, en este momento está perfectamente justificado suspender la GH y reevaluar⁴, con criterios del déficit de GH en la infancia, es decir, se considera deficiencia si el pico es inferior a 10 ng/ml. En ese caso se debe continuar con el tratamiento hasta alcanzar la talla final, entrando en el protocolo correspondiente. Si la respuesta en la pubertad es superior a 10 ng/ml, sale definitivamente del tratamiento. *b)* Si no se ha realizado la reevaluación en la pubertad, se aconseja hacerlo al alcanzar la talla final o cuando la velocidad de crecimiento sea escasa, indicando poca efectividad del tratamiento. En este apartado también se pueden incluir los casos reevaluados en la pubertad, con respuesta negativa. Pero ahora el criterio diagnóstico de deficiencia de GH debe ser de adulto, es decir GH inferior a 3 ng/ml, en cuyo caso el paciente es susceptible de tratamiento y se podría reiniciar sin solución de continuidad. Sin embargo hay opiniones respecto a que se puede hacer un seguimiento de estos pacientes, durante cinco años^{4,25,57,65} evaluando la posible aparición de alteraciones bioquímicas o en la composición corporal. *c)* Algunos autores proponen, entre otras alternativas, que la reevaluación se debería realizar al conseguir el pico de masa ósea²³, pero esta prolongación parece excesiva. *d)* Los pacientes adultos que abandonaron hace años el tratamiento con GH deben ser reevaluados y, sólo en el caso de GH < 3 ng/ml, sometidos a tratamiento.

¿LA DOSIS EN EL ADULTO ES LA MISMA QUE EN LA INFANCIA?

Fisiológicamente, la GH se segrega durante toda la vida, pero su tasa varía, de manera que con el comienzo de la maduración sexual se incrementa su secreción y hacia el final de la pubertad se duplican o triplican los valores prepuberales, para iniciar a partir de ese momento un declive progresivo^{66,67}. Por cada decenio que pasa, disminuye un 14% la secreción y se acorta la vida media de la GH un 6%. Se cree que esta disminución está mediada por el hipotálamo, que produce menor cantidad de GHRH⁶⁸.

Se podría esperar, por lo tanto, que en la pubertad los niños deficientes en GH necesitasen aumentar la dosis, pero se ha demostrado que no es necesario⁶⁹. Los primeros tratamientos con GH en el adulto produjeron muchos efectos secundarios, como edema, artralgias y mialgias, ya que ante la falta de experiencia se había comenzado con dosis semejantes a las empleadas en niños, que se demostró por lo tanto, que eran altas para las necesidades de los adultos^{70,71}.

La dosis inicial recomendada de GH en el adulto deficiente es de 0,15 a 0,3 mg/día, con una dosis máxima de 0,5 mg/día^{15,30,71}. Se debe ajustar la dosis mensualmente durante los tres primeros meses, modificando las dosis en relación con el objetivo de mantener la IGF-1 dentro de unos valores normales que, idealmente, deben situarse entre la mediana y el valor superior normal de cada paciente, en relación con sexo y edad^{72,74}.

Si aparecen efectos secundarios se debe reducir la dosis a la mitad o suspender el tratamiento y reevaluar la necesidad de reinicio a las dos semanas. La dosis máxima de mantenimiento no debe superar 1 mg/día³⁰. En general las mujeres requieren más dosis que los hombres para obtener los mismos resultados clínicos y analíticos⁷².

La confirmación de que existe en el adulto la COGHD, que produce alteraciones en la salud que pueden mejorar con el tratamiento con GH es la condición imprescindible para afrontar *la realización práctica de la transferencia desde los Servicios de Endocrinología Pediátrica a los de Endocrinología de adultos*.

RECLUTAMIENTO DE LOS PACIENTES

Desde un punto de vista práctico vamos a dividir este punto en dos apartados.

a) Pacientes que suspendieron hace años el tratamiento con GH y son adultos en la actualidad. Algunos de ellos pueden haber pasado en su día a Endocrinología de adultos, al cumplir la edad reglamentaria, según las normas de cada país, por lo que éstos pueden ser informados e iniciado el proceso de tratamiento en esta área. Pero hay otros que no están siendo vistos, por diversas circunstancias en dichos Servicios. En este grupo es imprescindible que el reclutamiento de los posibles pacientes susceptibles de tratamiento se haga en el ámbito de la Endocrinología Pediátrica, ya que es allí donde están las bases de datos. Una vez localizados se debe proceder a citarlos en el hospital para hacerles conocer las nuevas expectativas que se le ofrecen con el tratamiento con GH. Quien debe citarlos es el endocrinólogo infantil, pero es aconsejable que ya exista un contacto con el nuevo equipo médico que se va a hacer cargo de dicho paciente como adulto. En nuestro hospital esa primera visita se realiza, previa concertación entre Endocrinología Pediátrica y de adultos, conjuntamente, de manera que el paciente recibe toda la información de ambos equipos mé-

dicos y establece una primera toma de contacto paciente-médico con los endocrinólogos de adultos.

b) *Pacientes que están en tratamiento con GH y cumplen criterios auxológicos para suspender la GH o que alcanzan la edad para salir del ámbito de la Pediatría y entrar en la asistencia de los Servicios de adultos.* Obviamente, el reclutamiento es más sencillo que en el apartado anterior ya que todos los pacientes pertenecientes a este grupo están siendo revisados periódicamente en Endocrinología Pediátrica, por lo que corresponde a los endocrinólogos infantiles, como anteriormente se ha expuesto, llamarlos e informarles de las perspectivas metabólicas de proseguir con el tratamiento. Al igual que en los precedentes, se debe realizar ya una visita conjunta.

INFORMACIÓN AL PACIENTE. ASPECTOS PSICOLÓGICOS Y DE RELACIÓN MÉDICO-ENFERMO

La transferencia automática desde Endocrinología Pediátrica a Endocrinología de adultos, no es aconsejable, por las peculiaridades propias del proceso, requiriendo una adecuada comunicación entre el paciente y los endocrinólogos infantiles y de adultos.

La aceptación del tratamiento en la infancia recayó probablemente en los padres pero el paciente, como adulto, tiene que tomar la decisión de ser tratado y se encuentra con un cambio de actitud terapéutica. El tratamiento, que estaba previsto que acabara al alcanzar la talla adulta, ahora se va a prolongar indefinidamente. Por ello se le explican las desventajas del déficit de GH y los beneficios que se esperan del tratamiento. Aquí juega un papel muy importante la buena relación médico-enfermo que haya existido previamente, siendo necesaria, también, la confianza del paciente en el nuevo equipo de profesionales que se van a hacer cargo del tratamiento cuando sea transferido. Por ello la información la deben ofrecer tanto los endocrinólogos infantiles como los de adultos, conjuntamente.

CONFIRMACIÓN DE LA PERSISTENCIA DEL DÉFICIT DE GH REEVALUACIÓN

Pacientes que suspendieron hace años el tratamiento con GH y son adultos en la actualidad

Si el paciente opta por aceptar el tratamiento, nos encontramos ante dos alternativas, ya que se puede tratar de un caso de *deficiencias múltiples hipofisarias* o de un déficit aislado de GH. En la primera de las variantes, no es imprescindible realizar reevaluación de la deficiencia de GH, por lo que puede iniciarse inmediatamente el protocolo conducente a la terapia con GH.

En España, hasta el año 2002 no estaba autorizado el uso de GH en el adulto en los casos de *deficiencia aislada*, por lo que no se citaba a este grupo de pacientes. Pero en la actualidad, en la mayoría de las comunidades españolas no se exige la presencia de otro fallo hormonal

hipofisario para autorizar el tratamiento con GH, por lo que son susceptibles de tratamiento. Si después de la fase de reclutamiento e información deciden someterse al tratamiento, se comprueba la persistencia del déficit de GH, con el test de la hipoglucemia insulínica, pudiéndose emplear otros en caso de contraindicación para la hipoglucemia. Si se confirma la deficiencia (GH < 3 ng/ml), es susceptible de tratamiento, de manera inmediata.

Pacientes que están en tratamiento con GH y cumplen criterios auxológicos para suspender la GH o que alcanzan la edad para salir del ámbito de la Endocrinología Pediátrica y entrar en la asistencia de los Servicios de Endocrinología de adultos

Nos volvemos a encontrar aquí a dos subgrupos

Pacientes con deficiencias múltiples hipofisarias. Puesto que no es imprescindible la reevaluación, se le debe proponer continuar indefinidamente con el tratamiento. En nuestra opinión, el tratamiento debería seguirse sin solución de continuidad.

Pacientes con deficiencia aislada de GH. Aquí se puede plantear interrumpir la GH al alcanzar el final del crecimiento o hasta el pico de masa ósea, pero parece lo más factible interrumpirla al finalizar el crecimiento. Puesto que es necesaria la reevaluación, hay que dejar un período de lavado de tres meses. Si en la reevaluación se confirma el déficit, entra en el protocolo de tratamiento.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

La Seguridad Social española subvenciona totalmente el gasto de la GH, exigiendo cumplir unos determinados criterios, que juzga un comité de la hormona de crecimiento en el adulto. En el año 2003 la mayoría de las comunidades autónomas disponen de comité propio, que se han desgajado del comité nacional que hasta hace poco abarcaba la mayor parte del territorio español. Después de confirmar que persiste la deficiencia de GH se le entrega al paciente el consentimiento informado que debe leer, estar de acuerdo y firmarlo, junto con el endocrinólogo de adultos, que es quien oficialmente lo solicita. Se le realiza una exploración física y analítica actualizada, si no se disponía de ella, para completar el documento. Esta fase se puede realizar todavía en el ámbito de la Endocrinología Pediátrica, y en la práctica, así lo venimos haciendo hasta la actualidad y cuando llega la autorización del tratamiento se realiza ya la transferencia.

INICIO DEL TRATAMIENTO

Una vez autorizado el protocolo se comienza el tratamiento sin más dilación, provengan del grupo que sea. La dosis con la que se va a iniciar el tratamiento se decide conjuntamente entre pediatras y endocrinólogos, a la vista de todos los datos del paciente, en el momento en el

que se realiza la solicitud del tratamiento al comité. Los requerimientos son menores que en el niño, aconsejándose comenzar con una dosis pequeña, del orden de 0,2 mg/día, con reevaluaciones mensuales hasta alcanzar la dosis adecuada, en relación con la clínica, ausencia de efectos secundarios de la GH y niveles de IGF-1.

BIBLIOGRAFÍA

- Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society, *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
- Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFranchi S, Johanson A. "Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH", *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:418-20.
- Guyda HJ. "Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved?" *J Clin Endocrinol Metab* 1997;84:4307-16.
- Allen DB. "Issues in the transition from childhood to adult growth hormone therapy". *Pediatrics* 1999;104:1004-10.
- Rosen T, Wiren L, Wilhelmsen I, Wiklund I, Bengtsson BA. "Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency", *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40: 111-6.
- Burman P, Broman JE, Hetta J, Wiklund I, Erfurth EM, Hagg E, Karlsson FA. "Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial", *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3585-90.
- Binnerts A, Deurenberg P, Swart GR, Wilson JHP, Lamberts SWJ. "Body composition in growth hormone-deficient adults", *Am J Nutr* 1992;55:918-23.
- Rosen T, Bengtsson BA. "Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism". *Lancet* 1990;336:285-8.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. "The effect of hypopituitarism on life expectancy". *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1169-72.
- Bulow B, Hagmar L, Mikoczy Z, Nordstrom CH, Erfurth EM. "Increased cerebrovascular mortality in patients with hypopituitarism", *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:75-81.
- Binnerts A, Swart GR, Wilson JHP, Hoogerbrugge N, Pols HAP, Birkenhager JC, Lamberts SWJ. "The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition". *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:79-87.
- Jorgensen JOL, Thuesen L, Ingemannhansen T, Pedersen S, Jorgensen J, Skakkebaek NE, Christiansen JS. "Beneficial effects of growth hormone treatment in GH deficient adults". *Lancet* 1989;1:1221-5.
- Attanasio AF, Bates PC, Ho KKY, Webb SM, Ross RJ, Strasburger CJ, et al. "Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status-3 year results from the hypoCCS database". *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1600-6.
- Wallemahmed ME, Foy P, Shaw D, Hutcheon R, Edwards RHT, McFarlane IA. "Quality of life, body composition and muscle strength in adult growth hormone deficiency: the influence of growth hormone replacement therapy for up to 3 years". *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;48:613-20.
- 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.
- Pfäffle RW, Blankenstein O, Wüller S. "Combined pituitary hormone deficiency: role of Pit-1 and Prop-1" *Acta Paediatr* 1999; 88(Suppl 433):33-41.
- Cogan JC, Phillips JA III. "Molecular defects in the growth hormone axis" En *Molecular and cellular pediatric endocrinology*, Stuart Handwerger (ed) Human Press, Totowa, New Jersey 1999; p. 23-39.
- Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochicciolo P. "Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment". *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:352-6.
- 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; 423:117-20.
- 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;44:311-6.
- Cacciari E, Tassoni P, Cocognani A. "Value and limits of pharmacological and physiological tests to diagnose growth hormone (GH) deficiency and predict therapy response: first and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient". *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79: 1663-9.
- Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Blum WF, Frewer P, Quigley C, et al. "Confirmation of severe GH deficiency after final height in patients diagnosed as GH deficient during childhood", *Clinical Endocrinology* 2002;56:503-7.
- Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. "Optimizing GH therapy in adults and children", *Endocrine Reviews*. 2001;22: 425-50.
- Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Karlberg J, Groth T. "Analysis of 24-hour growth hormone profiles in healthy boys and girls of normal stature: relation to puberty". *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1195-201.
- De Boer H, Van der Veen EA. "Why retest young adults with childhood-onset growth hormone deficiency?" *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2032-6.
- Rahim A, Toogood AA, Shalet SM, "The assessment of growth hormone status in normal young adult males using a variety of provocative agents", *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45: 557-62.
- Gómez JM, Espadero RM, Escobar F, Hawkins F, Picó A, Herrera-Pombo JL, et al. "Growth hormone release after glucagon as a reliable test of growth hormone assessment in adults", *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:329-34.
- Hoffman DM, Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KKY. "Diagnosis of growth- hormone deficiency in adults". *Lancet* 1994;343: 1064-8.
- Attanasio AF, Lamberts SWJ, Matranga AMC, Birkett MA, Bates PC, Valk NK, et al. "Adult growth hormone deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment". *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:82-8.
- Girbés J, Varela C, Webb S, Leal A, García-Mayor R, Torres E, et al. "Protocolo unificado de utilización de la hormona del crecimiento en pacientes adultos deficitarios". *Endocrinol Nutr* 2003;50:49-60.

31. Rutherford OM, Jones DA, Round JM, Buchanan CR, Preece MA. "Changes in skeletal muscle and body composition after discontinuation of growth hormone treatment in growth hormone deficient young adults". *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:469-75.
32. Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Bentsson BA. "Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with controls subjects", Swedish study group for growth hormone treatment in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4516-24.
33. Colle M, Auzerie J. "Discontinuation of growth hormone therapy in growth-hormone-deficient patients: assessment of body fat using bioelectrical impedance". *Horm Res* 1993;39:192-6.
34. Casajús JA, Ferrández A, Mayayo E, Labarta JI, Ulied MA. "Physical repercussions of childhood-onset growth hormone (GH) deficiency and hGH treatment in adulthood". *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:27-34.
35. Vahl N, Juul A, Jorgensen JO, Orskov H, Skakkebaek NE, Christiansen JS. "Continuation of growth hormone (GH) replacement in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: a two-year placebo-controlled study". *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1874-81.
36. Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Bengtson BA. "Metabolic effects of discontinuation of GH treatment in adolescent patients". Program and abstracts of the 80th Annual Meeting of the Endocrine Society, New Orleans 1998;OR31-1.
37. Norrelund H, Vahl N, Juul A, Moller N, Albert KG, Skakkebaek NE, et al. "Continuation of growth hormone (GH) therapy in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: impact on insulin sensitivity and substrate metabolism". *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1912-7.
38. Amato G, Carella C, Fazio S, La Montagna G, Cittadini A, Sabatini D, et al. "Body composition, bone metabolism, heart structure and function in growth hormone-deficient adults before and after growth hormone replacement therapy at low doses". *J Clin Endocrinol Metab*; 1993;77:1671-6.
39. Capaldo B, Patti L, Oliveiro U, Longobardi S, Pardo F, Vitale F, et al. "Increased arterial intima-media thickness in childhood onset growth hormone deficiency". *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1378-81.
40. Markkussis V, Beshyah SA, Fisher C, Sharp P, Nicolaidis AN, Johnston DG. "Detection of premature atherosclerosis by high-resolution ultrasonography in symptom-free hypopituitary adults". *Lancet* 1992;340:1188-92.
41. Johannsson AG, Burman P, Westermark K, Ljunghall S. "The bone mineral density in acquired growth hormone deficiency correlated with circulating levels of insulin-like growth factor I". *J Int Med* 1992 232:447-52.
42. Amato G, Izzo G, La Montagna G, Bellastella A. "Low dose recombinant human growth hormone normalizes bone metabolism and cortical bone density and improves trabecular bone density in growth hormone deficient adults without causing adverse effects". *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:27-32.
43. Kaufman JM, Taelman P, Vermeulen A, Vandeweghe M. "Bone mineral status in growth hormone deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset". *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:118-23.
44. De Boer H, Blok GI, van Lingen A, Teule GJ, Lips P, Van der Veen EA. "Consequences of childhood-onset growth hormone deficiency for adult bone mass". *J Bone Miner Res* 1994;9:1319-26.
45. Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Linstrand S, Bengtsson B-Å. "Discontinuation of GH treatment in adolescent patients: effects on bone mass", 3rd International Conference of the Growth Hormone Research Society, San Francisco 1998; p 58.
46. Holmes SJ, Whitehous RW, Economou G, O'Halloran DJ, Adams JE, Shalet SM. "Further increase in forearm cortical bone mineral content after discontinuation of growth hormone replacement". *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;42:3-7.
47. Sartorio A, Molinari E, Riva G, Conti A, Morabito F, Faglia G. "Growth hormone treatment in adults with childhood onset growth deficiency: effects on psychological capabilities". *Horm Res* 1995;44:6-11.
48. Dean HJ, McTaggart TL, Fish DG, Friesen HG. "The educational, vocational and marital status of growth hormone-deficient adults treated with growth hormone during childhood". *Am J Dis Child* 1985;139:1105-10.
49. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, et al. "GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety". *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:703-13.
50. Heysfield SB, Allison DB, Wang Z-M. "Evaluation of total and regional body composition". In Bray GA, Bouchard C, James WPT, (ed). *Handbook of obesity*, New York: Marcel Dekker 1998;41-77.
51. De Boer H, Blok GJ, Voerman B, Derriks P, van der Veen EA. "Changes in subcutaneous and visceral fat mass during growth hormone replacement therapy in adult men". *Int J Obes* 1996; 20:580-7.
52. Jorgensen JOL, Thuesen L, Müller J, Ovesen P, Skakkebaek NE, Christiansen JS. "Three years of growth hormone treatment in growth hormone deficient adults: near normalization of body composition and physical performance". *Eur J Endocrinol* 1994;130:224-8.
53. De Boer H, Blok GJ, Voerman B, De Vries P, Popp-Snijders C, Van der Veen EA. "The optimal growth hormone replacement dose in adults, derived from bioimpedance analysis". *J Clin Endocrinol Metab* 1996;80:2069-76.
54. O'Halloran DJ, Tsatsoulis A, Whitehous RW, Holmes SJ, Adams JE, Shalet SM. "Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency". *J Clin Endocrinol Metab*; 1993;76:1344-8.
55. Vandeweghe M, Taelman P, Kaufman JM. "Short-and long-term effects of growth hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult growth hormone deficient males". *Clin Endocrinol* 1993;39:409-15.
56. Deijen JB, de Boer H, van der Veen EA. "Cognitive changes during GH replacement in adult men". *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:45-55.
57. Ranke MB, Monson JP. "Continuing the treatment of growth hormone deficiency during the transition from childhood into adulthood", in GH replacement in adults, Bengtsson BA, Monson P (ed), Oxford PharmaGenesis 2000; pp. 190-201.
58. HypoCCs. "The hypopituitary control and complications study, biannual report". *Topical Endocrinol*, 2001;(Suppl 9);21-22.
59. KIMS, Pharmacia International Metabolic Database. Annual report 2000; KIMS 2001;3:3-14.
60. García-Mayor RV. "Seguridad del tratamiento con hormona de crecimiento en adultos deficitarios". *Endocrinol Nutr* 2003;50:100-2.
61. Vance ML. "From fixed to individual dosing in growth hormone-deficient adults". *Horm Res* 2001;56:35-7.
62. Díez JJ. "El síndrome de deficiencia de hormona de crecimiento en adultos: criterios actuales para el diagnóstico y tratamiento". *Med Clin (Barc)* 2000;114:468-77.
63. Cacciari E, Tassoni P, Parisi G. "Pitfalls in diagnosis impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient". *J Clin Endocrinol Metab* 1992;79:1663-9.

64. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BMK, Ho KKY, Clemmons DR, Chipman JJ. "Wich patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency?" *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:477-85.
65. Rosenfeld RG. "Is growth hormone deficiency a viable diagnosis?" *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:349-51.
66. Zadik Z, Chalew SA, McCarter Jr RJ, Mesitas M, Kowarski AA. "The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals". *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:513-6.
67. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. "Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men". *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1081-8.
68. Corpas E, Harman SM, Pineyro MA, Roberson R, Blackman MR. "Growth hormone (GH)-releasing hormone-(1-29) twice daily reverses the decreased GH and insulin-like growth factor-I levels in old men". *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:530-5.
69. MacGillivray MH, Blethen SL, Buchlis JG, Clopper RR, Sandberg DE, Conboy TA. "Current dosing of growth hormone in children with growth hormone deficiency: how physiologic?" *Pediatrics* 1998;102:527-30.
70. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH. "The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency". *N Engl J Med* 1989; 321: 1797-1803.
71. Vance ML, Mauras N. "Growth hormone therapy in adults and children". *N Engl J Med* 1999;341:1206-16.
72. Drake WM, Coyte D, Camacho-Hubner C, Jivanji NM, Kaltsas G, Wood DF, et al. "Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults". *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3913-9.
73. Wacharasindhu S, Cotterill AM, Camacho-Hübner C, Besser GM, Savage MO. "Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth". *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:553-6.
74. Bengtsson AB, Johannsson G. "The treatment of growth hormone deficiency in adults". *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:933-7.