

Características clínicas y tratamiento con hormona del crecimiento en la persona mayor con déficit adquirido en la edad adulta

A. SANMARTÍ

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

CLINICAL CHARACTERISTICS AND GH THERAPY IN THE AGED WITH GH DEFICIENCY ACQUIRED IN ADULT AGE

Growth hormone deficiency (GHD) in adults is nowadays a recognized clinical syndrome and evidence for the beneficial effects of growth hormone (GH) replacement therapy continues to accumulate.

The elderly subjects show changes in body composition (increased fat mass and decreased lean body mass), lower bone mass and reduced cardiac and renal function, which are similar to those shown by GH-deficient adult patients.

Given the similarity in the changes between elderly normal subjects and GH-deficient patients, some authors have analyzed whether GH secretion and the clinical data of elderly patients with hypothalamic-pituitary disease were different or equal to those of healthy subjects matched for age.

In this paper some studies demonstrate that GH-deficiency elderly patients caused by hypothalamic-pituitary disease show clinical and analytical data different to the control subjects matched for age.

Such works also confirm that GH therapy has similar beneficial effects among GH-deficiency patients, whether elderly or young adults. Thus, age would not be an exclusive and restrictive factor in order to begin or continue the treatment with such hormone.

Key words: GH deficiency in adults.

El déficit de hormona del crecimiento (GH) en el adulto es en la actualidad un síndrome clínico bien reconocido y los efectos beneficiosos del tratamiento sustitutivo con GH en los pacientes deficitarios de esta hormona son cada vez más evidentes.

Los sujetos de edad avanzada experimentan cambios en su composición corporal (disminución de la masa magra y aumento de la masa grasa), reducción de la masa ósea y disminución de la función cardíaca y renal que son semejantes a los que presentan los pacientes adultos con déficit de GH.

Debido a la similitud en las alteraciones descritas entre los sujetos normales de edad avanzada y los pacientes deficitarios de GH, algunos autores han analizado si la secreción de GH y las características clínicas de los pacientes mayores con enfermedad hipotálamo-hipofisaria eran distintas o iguales a las de los sujetos sanos de la misma edad.

En esta revisión se describen diversos estudios que demuestran que los pacientes mayores deficitarios de GH debido a enfermedad hipotálamo-hipofisaria presentan características clínicas y analíticas que son distintas de las de los sujetos control de su misma edad.

Asimismo, en estos trabajos se confirma que la terapia con GH ejerce efectos beneficiosos similares en pacientes deficitarios de GH, ya sean de edad avanzada o adultos jóvenes, por lo que la edad no sería un factor excluyente ni limitante para iniciar o continuar el tratamiento con esta hormona

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos en relación con los efectos que ejerce la hormona del crecimiento (GH) en los pacientes adultos con déficit de GH^{1,2}. Sin embargo, se dispone de poca información acerca de las características clínicas y de la respuesta terapéutica a la hormona en pacientes mayores de 60 años afectados de esta deficiencia.

Es bien conocido que la producción de GH disminuye con la edad y que a partir de los 20 años existe un 14% de disminución de su secreción por cada década^{3,4}. El primer cambio que ocurre es una reducción de la secreción diurna, predominando la secreción durante el sueño⁵. Con el paso de los años disminuye la secreción nocturna, así como el número de pulsos y su amplitud y duración^{3,6,7}. En algunas personas mayores se ha observado la desaparición de los picos espontáneos nocturnos de GH, e incluso la ausencia de secreción durante 24 h^{5,8}. La concentración de el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) también disminuye con la edad, reflejando probablemente el descenso en la secreción de la GH⁹.

Los sujetos de edad avanzada experimentan cambios en su compo-

Correspondencia: Dra. A. Sanmartí
Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. de Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona.
Correo electrónico: asanmart@ns.hugtip.scs.es

Palabras clave: Déficit de GH en el adulto.

Manuscrito recibido el 23-7-2001; aceptado para su publicación el 8-10-2001.

ción corporal (disminución de la masa magra y aumento de la masa grasa), una reducción de la masa ósea y una disminución de las funciones cardíaca y renal, que son semejantes a los que presentan los pacientes adultos con déficit de GH. La similitud de los cambios que se producen en el proceso normal de envejecimiento y el déficit de GH en el adulto ha llevado a algunos investigadores a postular que el envejecimiento puede ser debido, al menos en parte, al déficit de GH¹⁰. La disminución en la secreción de GH y los cambios fisiológicos observados con la edad se han agrupado en el término "somatopausia".

En el momento actual, ya nadie duda de la existencia del síndrome del déficit de GH en el adulto, perfectamente descrito por Cuneo et al en 1992¹¹ y por un grupo de expertos internacionales (The Group Hormone Research Society) que se reunieron en Port Stephens, Australia, con la finalidad de elaborar líneas comunes para el diagnóstico y tratamiento de esta patología¹².

Dada la existencia de la disminución fisiológica de la secreción de GH relacionada con la edad, algunos expertos en el estudio de la GH en el adulto se preguntaron si la secreción de GH y las características clínicas de los pacientes de más de 60 años con enfermedad hipotálamo-hipofisaria eran distintas o iguales a las de los sujetos sanos de la misma edad. Con este planteamiento, intentaron conocer si también existía el síndrome de déficit de GH en la persona de edad avanzada con enfermedad hipotálamo-hipofisaria o si este déficit era superponible al fisiológico debido a la edad. Fueron Toogood et al¹³ quienes estudiaron la secreción de GH en 24 pacientes de más de 60 años con la enfermedad hipotálamo-hipofisaria, y la compararon con la de un grupo control de 24 sujetos sanos de la misma edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). La secreción integrada de 24 h, la prueba de estímulo de GH con arginina para diagnosticar el déficit y la concentración de IGF-1 fueron significativamente inferiores en los pacientes que en los individuos sanos. Este mismo grupo de autores¹⁴ estudió la composición corporal en estos pacientes y en un grupo control, y constató que los primeros presentaban un aumento significativo de la masa grasa respecto a los sanos (27,7 frente a 21,3 kg), más acusado en brazos, piernas y tronco. El índice cintura-cadera fue también superior en los pacientes (0,93 [0,7-1,17]) que en los controles (0,89 [0,69-1,02]) ($p < 0,05$). Ante estos hallazgos, los autores de los dos trabajos afirmaron que los pacientes de más de 60 años presentaban características clínicas y de laboratorio que iban más allá de la "somatopausia" fisiológica y que, quizás debido a ello, podrían beneficiarse del tratamiento con GH.

Casi simultáneamente, un grupo italiano¹⁵ estudió las características clínicas, la secreción de GH –mediante estímulo con la hormona liberadora de GH (GHRH) más arginina y prueba de la hipoglucemia insulínica–, las concentraciones de IGF-1, de la proteína transportadora del factor de crecimiento de (IGFBP-3) y de osteocalcina en suero, la excreción urinaria de telopéptido tipo I y la densidad mineral ósea (DMO) en 18 pacientes de más de 60 años con enfermedad hipotálamo-hipofisaria; asimismo se compararon los resultados obtenidos con los hallados en un grupo formado por el mismo número de sujetos sanos de igual edad, sexo e IMC. La secreción de GH fue inferior en los pacientes que en los controles ($3,1 \pm 0,7$ frente a $23,2 \pm 2,3$ $\mu\text{g/l}$ y $1,1 \pm 0,3$ frente a $6,4 \pm 0,8$ $\mu\text{g/l}$), valorada mediante las pruebas de estímulo con GHRH más arginina y de la hipoglicemia insulínica, respectivamente. La osteocalcina y la DMO fueron inferiores en los pacientes que en los sujetos sanos, pero la IGF-1, la IGFBP-3 y el telopéptido urinario no presentaron diferencias. El análisis de la composición corporal reveló un incremento significativo de la masa grasa y una disminu-

ción significativa de la masa magra y del agua corporal total en los pacientes en relación con los controles. La conclusión de este grupo es que las características clínicas y de laboratorio son distintas en los pacientes que en los controles y que ello podría indicar que la sustitución con GH podría beneficiar no sólo a los adultos jóvenes sino también a los pacientes de mayor edad.

En la bibliografía médica existen datos que demuestran que la GH y la IGF-1 intervienen en la regulación de la función cardiovascular. En pacientes con déficit de GH adquirido en la infancia y en la edad adulta, se ha encontrado una reducción de la masa del ventrículo izquierdo, una fracción de eyección inadecuada tanto en reposo como durante el ejercicio y alteraciones en el llenado diastólico del ventrículo izquierdo^{16,17}. Colao et al¹⁸ diseñaron un estudio para evaluar la función cardíaca en pacientes con déficit de GH de más de 60 años de edad (60-72 años). Así, estudiaron a 11 pacientes con hipopituitarismo y 11 sujetos sanos de iguales edad, sexo e IMC. La masa cardíaca no demostró diferencias entre los dos grupos. En cambio, en los pacientes tanto la fracción de eyección durante el ejercicio como la duración del ejercicio fueron inferiores a las del grupo control. Estos resultados sugieren que el corazón de los pacientes afectados de déficit de GH presenta una capacidad de adaptación menor a los cambios hemodinámicos.

Hasta aquí se han comentado las características clínicas y analíticas de los pacientes de más de 60 años con déficit de GH; a continuación se van a analizar los trabajos que hacen referencia a la respuesta terapéutica de estos pacientes al tratamiento sustitutivo con GH.

En el año 1999 se publicó un trabajo¹⁹ en el que se pretendía demostrar los efectos beneficiosos de la GH en pacientes de edad avanzada con una edad media de 67,9 años (62,4-85,2). En este trabajo, se utilizaron 3 dosis de GH (0,17, 0,33 y 0,5 mg/día) para evaluar si los pacientes de mayor edad precisaban dosis inferiores a las de los pacientes más jóvenes. La composición corporal se modificó de forma significativa durante el estudio, con un incremento de la masa magra y un descenso de la masa grasa; esta disminución de la masa grasa fue evidente con dosis de 0,33 y 0,5 mg/día, pero no con dosis de 0,17 mg/día. También la calidad de vida relacionada con la salud, valorada mediante el test QoL-AGHDA, mejoró con el tratamiento, si bien este grupo de pacientes deficitarios de GH no presentaba una gran alteración en su calidad de vida en el momento de su inclusión en el estudio. Se demostró que la dosis de sustitución hormonal con GH era inferior en estos pacientes mayores que en los adultos jóvenes. Un 83% de estos pacientes de más de 60 años mantuvo una concentración de IGF-1 dentro de límites normales durante el tratamiento con 0,33 mg/día; en un 50% de ellos, la dosis de 0,5 mg/día fue excesiva, y con dosis de 0,17 mg/día ningún paciente alcanzó concentraciones de IGF-1 superiores a las normales. Estos resultados sugirieron a los autores del estudio que, en personas mayores con déficit orgánico de GH, debería iniciarse el tratamiento con 0,17 mg/día e ir aumentando esta dosis, teniendo en cuenta las concentraciones de IGF-1 y la respuesta clínica.

El estudio más amplio realizado en pacientes con déficit de GH de más de 65 años es el publicado por Monson et al en el año 2000²⁰, a partir de los datos de los pacientes incluidos en el estudio de farmacovigilancia Pharmacia –antes Kabi– International Metabolic Study (KIMS). El objetivo del trabajo fue comparar las características basales antes de iniciar el tratamiento con GH y la respuesta a esta hormona, entre los pacientes mayores de 65 años, con una media de 68 años (65-82), y los de menor edad con una media de 46 años (18-65). Las características basales se estudiaron en

109 pacientes de edad superior a 65 años (66 varones y 43 mujeres) y se compararon con las de 863 pacientes de menor edad. El IMC, el índice cintura-cadera y las puntuaciones en el test de calidad de vida QoL-AGDHA fueron similares en ambos grupos. La frecuencia de fracturas previas a la inclusión en el estudio fue superior en las mujeres de más de 65 años, pero no en los varones. La presión arterial, el colesterol total y la fracción LDL se correlacionaron positivamente con la edad, principalmente en las mujeres. Los pacientes más ancianos tuvieron una mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y de hipertensión arterial. La respuesta al tratamiento con GH se comparó entre 64 pacientes de edad superior a 65 años y 220 de edad inferior. Tras 6 meses de tratamiento, mejoró el perímetro de la cintura, el índice cintura-cadera, la presión arterial diastólica, el colesterol total, su fracción LDL y las puntuaciones del QoL-AGDHA en los pacientes de menos de 65 años. Reducciones similares del colesterol total y cLDL se observaron en los enfermos de edad superior a 65 años, y en los varones de este grupo de edad se demostró una reducción significativa de la presión diastólica y de las puntuaciones en el QoL-AGDHA, mientras que en las mujeres hubo una tendencia a disminuir el perímetro de la cintura y las puntuaciones en el test de calidad de vida relacionada con la salud. La dosis media de GH (1,1 U/día-0,33 mg/día) fue similar en ambos grupos de edad pero discretamente más elevada en las mujeres. El porcentaje de pacientes que presentaron efectos secundarios fue también similar. Este trabajo confirma que las características basales de los pacientes de edades superiores e inferiores a 65 años son parecidas y que el beneficio del tratamiento con GH en pacientes mayores es similar al que obtienen los adultos jóvenes, particularmente en lo que hace referencia a la calidad de vida relacionada con la salud.

A pesar de estos resultados positivos, Shalet²¹ realiza unas puntualizaciones interesantes en relación con la publicación comentada. Así, se cuestiona si los resultados del test de calidad de vida relacionada con la salud (QoL-AGDHA) son válidos en pacientes de más de 65 años de edad, ya que este cuestionario se desarrolló con la participación de 35 pacientes adultos deficitarios de GH pero con una edad media de 35 años. ¿El test QoL-AGDHA proporciona realmente información útil en relación con las actividades de vida independiente en las personas mayores?, se pregunta el autor. Según Shalet, se necesitan estudios controlados y con diseños adecuados para poder valorar la utilidad del test en pacientes de edad avanzada.

En otro trabajo reciente²², se aportan datos en relación con el efecto de la GH sobre la composición corporal y el metabolismo óseo en 31 pacientes de edad avanzada (60-70 años) con enfermedad hipofisaria. Los pacientes recibieron GH o placebo de forma aleatoria durante 6 meses y, posteriormente, fueron seguidos bajo sustitución hormonal con GH durante un año (dosis de 0,05 U/kg/semana durante un mes y de 0,1 U/kg/semana, posteriormente). El tratamiento con placebo no modificó ninguno de los parámetros estudiados. El tratamiento con GH mejoró la composición corporal (disminuyó la masa grasa, aumentó la masa magra) y produjo un aumento de los marcadores de formación ósea (actividad de las fosfatasa alcalinas, osteocalcina y procolágeno I carboxiterminal) que alcanzaron concentraciones normales; el marcador de resorción ósea (piridolina en orina) se mantuvo elevado durante el estudio. Los efectos secundarios fueron moderados y estuvieron relacionados con la retención acuosa. Los autores de este estudio concluyen que la terapia con GH ha ejercido, en estos pacientes mayores, efectos parecidos a los que se han descrito en adultos jóvenes, mejorando la composición corporal y aumentando los

marcadores de metabolismo óseo.

A la luz de los resultados publicados, se puede deducir que la GH ejerce efectos similares en las distintas edades, por lo que la edad no sería un factor excluyente ni limitante para iniciar o continuar un tratamiento con esta hormona. Los riesgos a largo plazo del tratamiento con GH no se conocen y por tanto, las dosis que se administren deben ser las necesarias para mantener las concentraciones de IGF-1 dentro de los valores normales de referencia, según la edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Boer H, Block GY, Van der Veen A. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995;16:63-8.
2. Carroll PV, Christ ER. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:382-95.
3. Iranmanesh A, Lizzaralde G, Veldhuis JD. Age and relative obesity 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.
4. Corpas E, Harman SM, Blackmon MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* 1993;14:20-39.
5. Finklestein JW, Roffwarg HP, Boyar RM, Kream J, Hellman L. Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;35:665-70.
6. Prinz PN, Weitzman ED, Cunningham GR, Karacan I. Plasma growth hormone during sleep in young and aged men. *J Gerontol* 1983;38:519-24.
7. Ho KY, Evans WS, Blizzard RM, Veldhuis JD, Merriam GR, Samojlik E, et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:51-8.
8. Carlson HE, Gillin JC, Gordon P, Snyder E. Absence of sleep related growth hormone peaks in aged normal subjects and in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:1102-5.
9. Granada ML, Murillo J, Lucas A, Salinas I, Llopis MA, Castells I, et al. Diagnostic efficiency of serum IGF-1, IGF binding protein-3 (IGF-BP3), IGF-1/IGF-BP3 molar ratio and urinary GH measurements in diagnosis of adult growth hormone deficiency: importance of an appropriate reference population. *Eur J Endocrinol* 2000;142:243-59.
10. Rudman D. Growth hormone, body composition and aging. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:800-7.
11. Cuneo RC, Salomon F, Mc Gauley GA, Sönksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol* 1992;37:387-97.
12. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for diagnosis and treatment of adults with GH deficiency: summary statement of Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-95.
13. Toogood AA, O'Neill PA, Shalet SM. Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:460-5.
14. Toogood AA, Adams JE, O'Neill PA, Shalet SM. Body composition in growth hormone deficient adults over the age of 60 years. *Clin Endocrinol* 1996;45:399-405.
15. Colao A, Cerbone G, Pivonello R, Klain M, Aimaretti G, Faggiano A, et al. Growth hormone deficiency in elderly patients with hypothalamic-pituitary tumors. *Pituitary* 1998;1:59-67.
16. Saccà L, Atteolini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev* 1994;15:555-73.
17. Bengtsson BA, Christiansen JS, Cuneo RC, Saccà L. Cardiovascular effects of GH. *J Endocrinol* 1997;152:1-3.
18. Colao AM, Cuocolo A, Di Somma C, Cerbone G, Della Morte AM, Nicolai E, et al. Impaired cardiac performance in elderly patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3950-5.
19. Toogood AA, Shalet SM. Growth hormone replacement therapy in the elderly with hypothalamic-pituitary disease: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:131-6.
20. Monson JP, Abs R, Bengtsson BA, Benmarkers H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Ståls E, et al. Growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults. *Clin Endocrinol* 2000;53:281-9.
21. Shalet SM. GH deficiency in the elderly: the case for GH replacement. *Clin Endocrinol* 2000;53:279-80.
22. Fernholm R, Brammert M, Hägg E, Hilding A, Baylink DJ, Mohan S, et al. Growth hormone replacement therapy improves body composition and increases bone metabolism in elderly patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4104-12.