

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Déficit de hormona de crecimiento en adultos (AGHD): actualización en la terapia de reemplazo con hormona de crecimiento (GH)

Egilea /Autor:

Irati Llaguno López

Zuzendaria / Director/a:

Dra. Mercedes Carou García

© 2023, Irati Llaguno López

ABREVIATURAS:

- ACTH: hormona adrenocorticotrópica
- AGHD: déficit de hormona de crecimiento en adultos
- AGL: ácidos grasos libres
- AHQ: cuestionario de hipopituitarismo en adultos
- Arg-GHRH: Arginina-hormona liberadora de la hormona del crecimiento
- BAbs: anticuerpos de unión
- CO-AGHD: adultos con deficiencia de hormona de crecimiento de inicio en la infancia
- D2: desyodasa 2
- DMOv: densidad mineral ósea volumétrica
- EGHD: ancianos con deficiencia de la hormona de crecimiento
- fT3: triyodotironina libre
- fT4: tiroxina libre
- GABA: ácido gamma aminobutírico
- GH: hormona de crecimiento
- GHBP: proteína fijadora de la hormona de crecimiento
- GHD: deficiencia de la hormona de crecimiento
- GHRH: hormona liberadora de la hormona de crecimiento
- GHRT: terapia de reemplazo con hormona de crecimiento
- GST: prueba de estimulación con glucagón
- HbA1c: prueba de hemoglobina glicosilada
- HC: circunferencia de la cadera
- HDL-c: lipoproteínas de alta densidad
- IAGHD: déficit de la hormona de crecimiento idiopático en adultos
- IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1
- IMC: índice de masa corporal
- ITT: prueba de tolerancia a la insulina
- LAGH: hormona de crecimiento de acción prolongada
- LDL-c: lipoproteínas de baja densidad
- MPH: deficiencia hormonal hipofisaria múltiple
- NAbs: anticuerpos neutralizantes

- NFPA: adenoma hipofisario no funcionante
- REE: gasto energético en reposo
- REM: movimientos oculares rápidos
- rhGH: hormona de crecimiento humana recombinante
- SAT: tejido adiposo subcutáneo
- SDS: puntuación de desviación estándar
- SNC: sistema nervioso central
- SS: somatostatina
- TAT: tejido adiposo total
- TG: triglicéridos
- TRH: hormona liberadora de tirotropina
- TRIM-AGHD: medida de impacto relacionada con el tratamiento: deficiencia de hormona de crecimiento en adultos
- TSH: hormona estimulante de la tiroides
- VAI: índice de adiposidad visceral
- VAT: tejido adiposo visceral
- WC: circunferencia de la cintura
- WHR: relación cintura-cadera

RESUMEN

Introducción: El déficit de la hormona de crecimiento en adultos (AGHD) es una afección rara que se asocia principalmente a causas adquiridas y se caracteriza por: una composición corporal con aumento de la adiposidad central y reducción de la masa magra, disminución de la densidad mineral ósea, de la fuerza muscular y la tolerancia al ejercicio; un perfil de riesgo cardiovascular adverso y deterioro de la calidad de vida. El tratamiento primario es la terapia de reemplazo mediante hormona de crecimiento humana recombinante, aunque actualmente sus beneficios y consecuencias perjudiciales permanecen abiertos al debate por lo que se requiere una reevaluación cuidadosa del papel de la GH como agente terapéutico.

Objetivos: El objetivo principal del trabajo consistió en revisar los resultados de la terapia de reemplazo con GH en adultos con deficiencia de dicha hormona, analizar las posibles ventajas e inconvenientes, así como identificar a los individuos que pueden beneficiarse del tratamiento.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed en la que inicialmente se obtuvieron 182 resultados. Tras excluir los artículos que no cumplían con los criterios de inclusión y que no se ajustaban a la información necesaria se incluyeron finalmente 38 artículos en la síntesis cualitativa.

Resultados: La terapia de reemplazo con rhGH ha demostrado un perfil favorable de eficacia, seguridad y tolerabilidad. El tratamiento tras 34 semanas con GH diaria redujo en un 2,47 y un 8,31 el porcentaje de grasa troncal y visceral respectivamente e incrementó en 1,44 kg la masa magra total. La terapia con la GH señaló un descenso de 0,51 cm² en el tejido adiposo visceral (VAT) y un incremento de 6,57 cm² y 6,17 cm² en el tejido adiposo subcutáneo (SAT) y total (TAT) respectivamente, a las 52 semanas del tratamiento.

Existen diferentes variables que parecen condicionar los efectos de la terapia: el sexo, la edad de inicio, la obesidad y la edad. En las mujeres se ha demostrado una disminución previa del colesterol total y del LCL-c, un aumento significativo de la masa corporal magra y una disminución de la circunferencia de la cintura. En los pacientes con AGHD de inicio en la infancia se observó una marcada disminución del

colesterol total de manera previa y en los pacientes con GHD de inicio en adultos se obtuvo una mejoría mayor de la calidad de vida.

Los efectos del tratamiento con somapacitan concordaron con los del reemplazo con GH diaria. Después de 34 semanas de recibir dicho tratamiento semanal se observó una disminución de 1,16 y 9,41 en el porcentaje de grasa troncal y visceral, respectivamente, y un aumento de 1,38 kg en la masa magra total. La terapia también resultó en una reducción de: 2,25 cm² en el tejido adiposo visceral (VAT), 4,96 cm² en el tejido adiposo subcutáneo (SAT) y 6,67 cm² en el tejido adiposo total (TAT), tras 52 semanas de tratamiento. Estas nuevas preparaciones de GH de acción prolongada mejoran la adherencia al tratamiento al reducir la carga de éste con una tasa de efectos adversos similar a la GH diaria (en su mayoría leves y de naturaleza transitoria). En ambos grupos de tratamiento se obtuvieron efectos similares sobre los parámetros de glucosa.

Conclusiones: La terapia de reemplazo con rhGH ha demostrado beneficios sobre: la calidad de vida, el perfil lipídico, la composición corporal, el metabolismo óseo, la masa muscular, los marcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular y el perfil hepático. Además, no se ha demostrado asociación con mayor riesgo de tumor hipofisario. Sin embargo, el tratamiento a dosis altas podría provocar efectos adversos relacionados con la retención de líquidos. Los efectos de la terapia muestran diferencias en función de variables como el sexo, la edad de inicio de la enfermedad, la obesidad y la edad del paciente. El TRIM-AGHD ha demostrado ser una medida fiable para evaluar la repercusión de la enfermedad y la eficacia del tratamiento en los pacientes. Las nuevas preparaciones de GH de acción prolongada (como el somapacitan) al administrarse semanalmente reducen la carga del tratamiento y mejoran la adherencia al mismo, sin anomalías significativas en el efecto, la seguridad ni la tolerabilidad.

Palabras clave: deficiencia de la hormona de crecimiento en el adulto, terapia de reemplazo con rhGH, efectos de la terapia, seguridad, hormona de crecimiento de acción prolongada.

ABSTRACT

Background: Adult growth hormone deficiency (AGHD) is a rare condition mainly associated with acquired causes and characterised by: increased central adiposity and reduced lean body composition; decreased bone mineral density, muscle strength and exercise tolerance; an adverse cardiovascular risk profile; and impaired quality of life. The primary treatment is replacement therapy with recombinant human growth hormone, although its benefits and detrimental consequences currently remain open to debate and a careful re-evaluation of the role of GH as a therapeutic agent is required.

Objectives: The main objective of the study was to review the results of GH replacement therapy in adults with GH deficiency, to analyse the possible advantages and disadvantages, and to identify individuals who may benefit from the treatment.

Methods: A literature review was carried out in the PubMed database, which initially yielded 182 results. After excluding articles that did not meet the inclusion criteria and did not meet the required information, 38 articles were finally included in the qualitative synthesis.

Results: Replacement therapy with rhGH has demonstrated a favourable efficacy, safety and tolerability profile. Treatment after 34 weeks with daily GH reduced the percentage of truncal and visceral fat by 2.47 and 8.31, respectively, and increased total lean mass by 1.44 kg. GH therapy showed a decrease of 0.51 cm² in visceral adipose tissue (VAT) and an increase of 6.57 cm² and 6.17 cm² in subcutaneous adipose tissue (SAT) and total adipose tissue (TAT) respectively, at 52 weeks of treatment.

There are different variables that seem to condition the effects of the therapy: sex, age of onset, obesity and age. In women it has been demonstrated a previous decrease in total cholesterol and LCL-c, a significant increase in lean body mass and a decrease in waist circumference. In patients with childhood-onset AGHD, a marked prior decrease in total cholesterol was observed, and in patients with adult-onset GHD, a greater improvement in quality of life was obtained.

The effects of somapacitan treatment matched with those of daily GH replacement. After 34 weeks of weekly somapacitan treatment, it was observed a 1.16 and a 9.41

decrease in truncal and visceral fat percentage, respectively, and a 1.38 kg increase in total lean mass. The therapy also resulted in a reduction of: 2.25 cm² in visceral adipose tissue (VAT), 4.96 cm² in subcutaneous adipose tissue (SAT) and 6.67 cm² in total adipose tissue (TAT), after 52 weeks of treatment. These new long-acting GH preparations improve treatment adherence by reducing treatment burden with a similar rate of adverse effects to daily GH (mostly mild and transient). Similar effects on glucose parameters were obtained in both treatment groups.

Conclusions: Replacement therapy with rhGH has demonstrated benefits on quality of life, lipid profile, body composition, bone metabolism, muscle mass, inflammatory and cardiovascular risk markers and liver profile. In addition, no association with increased risk of pituitary tumor has been demonstrated. However, treatment at high doses could lead to adverse effects related to fluid retention. The effects of therapy show differences depending on variables such as gender, age at disease onset, obesity and age of the patient. TRIM-AGHD has proven to be a reliable measure to assess disease impact and treatment efficacy in patients. Newer long-acting GH preparations (such as somapacitan), as administered weekly, reduce treatment burden and improve treatment adherence, without significant abnormalities in effect, safety nor tolerability.

Keywords: adult growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, effects, safety, long-acting growth hormone preparation.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. HORMONA DE CRECIMIENTO (GH).....	1
1.2. DEFICIENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN ADULTOS (AGHD).....	3
2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA	5
3. OBJETIVOS	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
4.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	6
4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	7
4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	7
4.4. ANÁLISIS Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	7
5. RESULTADOS.....	8
5.1. ENSAYOS CLÍNICOS.....	8
5.2. ESTUDIOS OBSERVACIONALES	14
5.3. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS	19
5.4. OTRAS PUBLICACIONES	19
6. DISCUSIÓN.....	23
6.1. TERAPIA DE REEMPLAZO CON HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANA RECOMBINANTE (rhGH)	23
6.1.1. Dosis y eficacia en función de los niveles objetivo de IGF-1	23
6.1.2. Beneficios del tratamiento.....	25
6.1.3. Efectos adversos de la terapia de reemplazo	28
6.1.4. Variables que influyen en los efectos de la terapia	29
6.1.5. Relación con otras hormonas	30
6.1.6. Adherencia al tratamiento	30
6.1.7. Consecuencias del cese de la terapia con rhGH.....	31
6.2. NUEVAS FORMULACIONES DE GH DE ACCIÓN PROLONGADA	32
6.2.1. Efectos de la terapia	32
6.2.2. Seguridad del tratamiento.....	33

6.2.3. Cómo administrar el tratamiento en la práctica clínica.....	33
7. LIMITACIONES.....	35
8. CONCLUSIONES.....	35
9. BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXO I.....	43

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

La hormona de crecimiento (GH) es una proteína de 191 aminoácidos secretada por las células somatotropas de la glándula pituitaria anterior. Se caracteriza por una secreción pulsátil (**Figura 1**), nocturna, fundamentalmente en ayunas y que tiene lugar a lo largo de toda la vida. Los pulsos de secreción son máximos durante el desarrollo puberal y disminuyen a partir de los 20 años, siendo mínimos tanto en amplitud como en frecuencia a partir de los 55-60 años. El rango normal en plasma para adultos es de 0.4 a 10 ng/mL en hombres y de 1 a 14 ng/mL en mujeres.

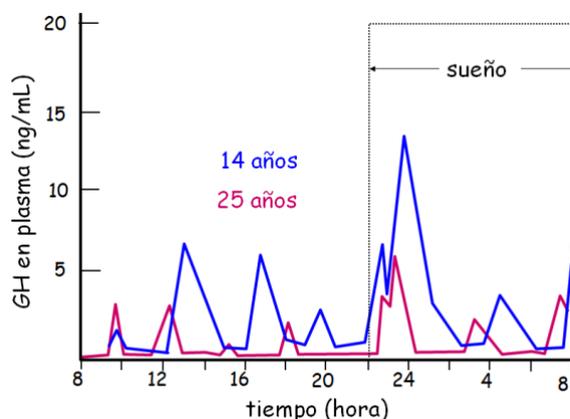
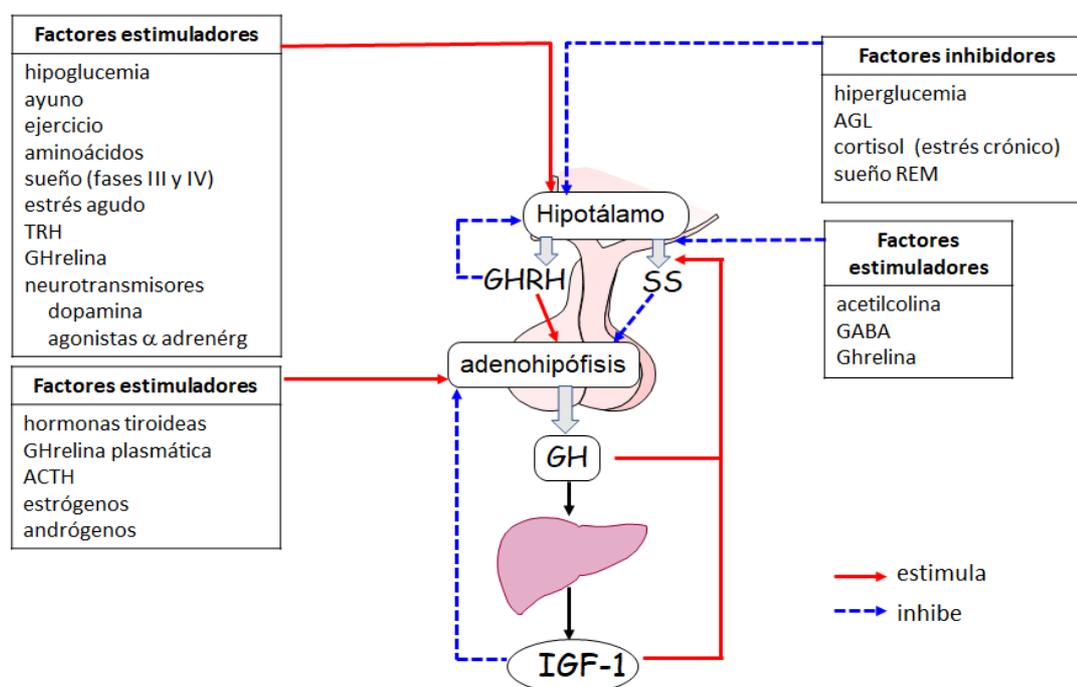


Figura 1. Secreción pulsátil de la hormona de crecimiento. La figura representa un ciclo nictameral de secreción de GH en dos personas de diferente edad (14 y 25 años). En ambas gráficas se observa una secreción pulsátil con un pico máximo de secreción durante el sueño y se aprecia la disminución en la amplitud de los pulsos en el registro de la persona de mayor edad.

La secreción de GH se regula mediante el eje hipotálamo-hipófisis-hígado/tejidos, representado en la **Figura 2**. A nivel hipotalámico, la estimulación de la secreción viene determinada por la hormona liberadora de GH (GHRH) y su inhibición por la somatostatina (SS). Estos factores vía sanguínea alcanzan la adenohipófisis e interactúan con receptores específicos en la superficie de las células somatotropas. En éstas la GHRH promueve tanto la transcripción como la liberación del gen de la GH mientras que la SS inhibe la secreción de la hormona, pero no la biosíntesis ni el almacenamiento.

La GH se transporta en sangre fundamentalmente unida a la proteína fijadora de la hormona de crecimiento (GHBP) hasta que interactúa con su receptor en los tejidos diana. En el hígado estimula la transcripción de genes específicos para IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina 1) el cual media muchas de las acciones mitógenas de la GH y ejerce una retroalimentación negativa tanto a nivel hipofisario como hipotalámico.

Existen diversos factores representados en la **Figura 2** que modulan la liberación de la hormona de crecimiento modificando el nivel de descarga de los factores reguladores hipotalámicos (GHRH y SS) o actuando directamente sobre las células somatotropas de la adenohipófisis.



Abreviaturas: TRH: hormona liberadora de tirotropina; AGL: ácidos grasos libres; sueño REM: sueño de movimientos oculares rápidos; ACTH: hormona adrenocorticotrópica; GABA: ácido gamma aminobutírico.

Figura 2. Regulación fisiológica de la secreción de GH. La figura representa un esquema de los principales factores estimuladores e inhibidores de la secreción de GH indicando el lugar del eje hipotálamo-hipofisario donde actúan. Los factores estimuladores hipotalámicos actúan aumentando la secreción de GHRH o inhibiendo la liberación de SS y los factores inhibidores hipotalámicos lo hacen frenando la liberación de GHRH o estimulando la secreción de SS.

Las acciones de la GH están mediadas de forma indirecta mediante la síntesis y secreción de IGF-1 o de forma directa a través de la activación de su propio receptor, que está presente en numerosos tejidos del cuerpo humano, como el músculo, tejido adiposo, riñón, hueso, hígado, cerebro, corazón y páncreas.

Sus funciones son muy diversas y van más allá de modular el crecimiento (**Tabla 1**). La GH es una de las principales hormonas metabólicas del adulto dado que ejerce acciones en la homeostasis de la glucosa y en el metabolismo de lípidos y proteínas; por lo tanto, es esencial para el funcionamiento normal del organismo en estados de ayuno y tiene un papel predominante en el equilibrio energético.

Tabla 1. Funciones fisiológicas de la GH en el organismo

Lugar de acción	Efecto
Células	<ul style="list-style-type: none"> ● Estimula el crecimiento y la reproducción celular.
Hígado	<ul style="list-style-type: none"> ● Aumento de la gluconeogénesis en ayunas. ● Disminución de la captación y utilización de glucosa.
Músculo esquelético	<ul style="list-style-type: none"> ● Aumento de la síntesis proteica. ● Disminución de la captación y utilización de glucosa.
Tejido adiposo visceral	<ul style="list-style-type: none"> ● Aumento de la lipólisis. ● Aumento de la oxidación de los lípidos.
Hueso	<ul style="list-style-type: none"> ● Efecto bifásico en la remodelación ósea: aumento de la resorción ósea y de la masa ósea a largo plazo.

1.2. DEFICIENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN ADULTOS (AGHD)

La deficiencia de la hormona de crecimiento en adultos (AGHD) es una afección rara que afecta aproximadamente a 2 o 3 de cada 10.000 personas (1). Se asocia tanto a causas congénitas, como a adquiridas (expuestas en la **Tabla 2**). Las causas congénitas representan tan sólo una pequeña parte de los casos. La AGHD se debe, en dos tercios de los casos, a trastornos en la región hipotálamo-pituitaria como resultado de tumores pituitarios benignos y/o su tratamiento mediante cirugía y radiación. Sin embargo, también existen otras causas menos comunes que pueden provocar el desarrollo de deficiencia de GH temporal o permanente.

Tabla 2. Causas de la deficiencia de la hormona de crecimiento en adultos

Causas congénitas	Causas adquiridas
<ul style="list-style-type: none"> Defectos genéticos Defectos cerebrales estructurales 	<ul style="list-style-type: none"> Tumores hipotalámicos o pituitarios: adenoma pituitario, craneofaringioma... Cirugía y/o radiación craneal Enfermedades infiltrativas / granulomatosas Infecciones o hemorragias del sistema nervioso central (SNC) Traumatismos (peri o postnatales)

La AGHD es una entidad clínica caracterizada por numerosas características fenotípicas, metabólicas y de calidad de vida adversas que predisponen al paciente a experimentar síntomas y signos comunes e inespecíficos. En concreto, la pérdida de los efectos fisiológicos de la GH sobre diferentes órganos y tejidos provoca las manifestaciones clínicas indicadas en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la AGHD

Parámetros	Manifestaciones clínicas
Calidad de vida	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Calidad de vida Aislamiento social y falta de energía y motivación
Perfil lipídico	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Colesterol total ↑ Lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) ↓ Lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) ↑ Triglicéridos (TG)
Composición corporal	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Masa corporal magra ↑ Masa corporal grasa ↑ Circunferencia de la cintura, cadera, relación cintura-cadera
Metabolismo óseo	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Densidad mineral ósea
Masa muscular	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Fuerza muscular
Marcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Interleucina 6, proteína C reactiva ↑ Grosor de la íntima media carotídea
Perfil hepático	<ul style="list-style-type: none"> Aparición de enfermedades concomitantes: esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad del hígado graso no alcohólica
Coagulación	<ul style="list-style-type: none"> Anomalías protrombóticas

Dado que las manifestaciones clínicas de la deficiencia de GH en adultos suelen ser inespecíficas y que no existe un marcador específico, el diagnóstico requiere una

confirmación bioquímica. Los valores aleatorios de GH no son diagnósticos debido a su secreción pulsátil y a estar afectados por los estados físicos, nutricionales, inmunológicos y hormonales fluctuantes del paciente. En cuanto a los niveles de IGF-1, su utilidad también es limitada ya que a menudo, incluso en adultos con deficiencia de GH, permanecen dentro del rango de referencia normal. Por el contrario, la presencia de niveles circulantes bajos de IGF-I, asociado a la deficiencia de otras tres o más hormonas hipofisarias, es altamente indicativo de la existencia de la enfermedad. Sin embargo, un gran número de pacientes no cumplen estos criterios.

Por lo tanto, a menudo se requieren pruebas dinámicas de estimulación de GH para establecer el diagnóstico. Existe una amplia variedad de pruebas de provocación de GH, entre las que destacan: prueba de tolerancia a la insulina (ITT), la prueba de estimulación con Arginina-hormona liberadora de la hormona del crecimiento (Arg-GHRH), la prueba de estimulación con glucagón (GST) y la macimoralina, un secretagogo oral de GH aprobado recientemente como prueba de estimulación.

El tratamiento primario para el déficit de la hormona de crecimiento en adultos es la terapia de reemplazo con GH. Hasta el año 1985 se utilizaba hormona de origen cadavérico, pero se abandonó su uso al descubrirse la posible transmisión de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob. Posteriormente, gracias a la utilización de la tecnología recombinante, se dispone ampliamente de hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) para dicho tratamiento.

2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Actualmente la terapia de reemplazo con GH en adultos con deficiencia de dicha hormona permanece abierta al debate, en cuanto a sus beneficios y consecuencias perjudiciales dado que gran parte de los datos existentes provienen de estudios retrospectivos no controlados y protocolos de observación.

Estas consideraciones requieren una reevaluación cuidadosa del papel de la GH como agente terapéutico. Por ello, es importante analizar los datos más actuales, aportados por la evidencia científica disponible, para intentar ofrecer el tratamiento más adecuado para cada paciente.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo consistió en revisar los resultados de la terapia de reemplazo con GH en adultos con deficiencia de dicha hormona, analizar las posibles ventajas e inconvenientes, así como identificar a los individuos que pueden beneficiarse del tratamiento.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

La revisión bibliográfica de este trabajo se llevó a cabo en una de las principales bases de datos médicas: PubMed. Del mismo modo, se realizó una búsqueda bibliográfica en Cochrane, sin embargo, el contenido de los artículos no se adaptaba a la información necesaria para el estudio, por lo que finalmente, se descartó esta opción.

4.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para los criterios de búsqueda en PubMed se utilizaron las siguientes palabras clave: *adult growth hormone deficiency* y *treatment*. Tras diferentes combinaciones de los términos mediante operadores booleanos, finalmente se optó por la siguiente:

(adult growth hormone deficiency [Title/Abstract] AND (treatment)).

Asimismo, para limitar la literatura disponible y poder realizar una selección de bibliografía más dirigida al tema de investigación, se impusieron algunas restricciones. La primera de ellas es la inclusión de la palabra clave “*adult growth hormone deficiency*” en el título o en el abstract del texto. El término de búsqueda “*treatment*”, sin embargo, no se forzó a que apareciera en el título o abstract con el fin de lograr recopilar toda la información posible acerca del tratamiento. También se añadieron los siguientes filtros: periodo de antigüedad de 11 años, en referencia a humanos y en idioma español o inglés. Asimismo, se especificó el rango de edad de adultos mayores de 19 años ya que es el grupo que más se adapta al estudio. Además, se incluyeron 2 estudios a partir de citas incluidas en la bibliografía principal de PubMed.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Artículos que estudien el efecto del tratamiento con rhGH en humanos con déficit de dicha hormona.
- Estudios con una muestra que incluya adultos mayores de 19 años.
- Publicaciones editadas en los últimos 11 años en idioma inglés o español.

4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Estudios en referencia a déficit de GH en la infancia o adolescencia (menores de 19 años).
- Artículos publicados antes del 2012 en idiomas que no permitan su comprensión y en relación con animales.

4.4. ANÁLISIS Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

De los artículos obtenidos mediante la búsqueda realizada y los filtros incluidos, tras realizar una primera lectura de los artículos, se retiraron aquellos de menor relevancia o que incluyeran criterios de exclusión. Posteriormente, se llevó a cabo una lectura más exhaustiva, y se seleccionaron las publicaciones que más se ajustaran a la información necesaria para esta revisión incluyendo artículos que se centraran en el tratamiento con rhGH. Concretamente, aquellos que informaran acerca de: efectos a largo plazo (beneficios y efectos adversos, variables condicionantes...), adherencia y nuevas formulaciones de la terapia. De esta manera, aquellos artículos que únicamente hicieran referencia a factores de riesgo, etiopatogenia o diagnóstico de la deficiencia de la hormona de crecimiento en adultos con escasa información acerca del tratamiento fueron descartados.

La **Figura 3** representa la selección de los artículos realizada para este trabajo mediante un diagrama de flujo de PRISMA (2).

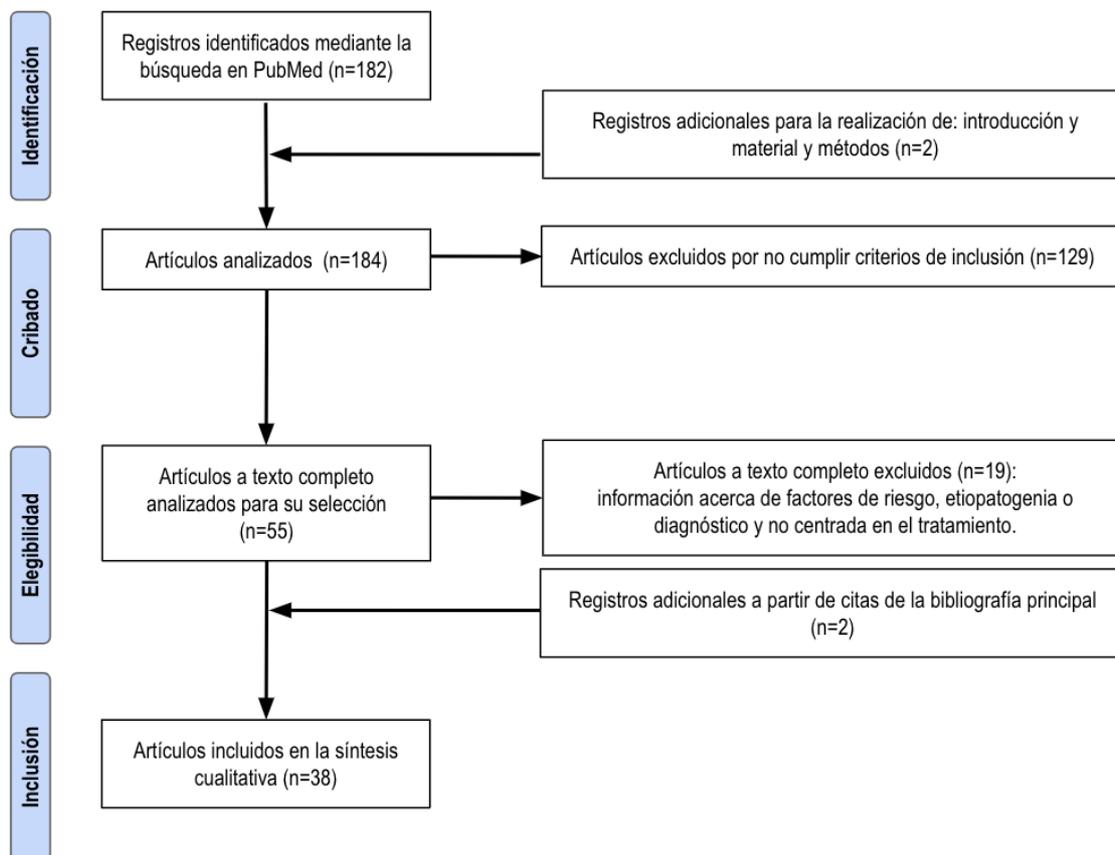


Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA que representa la selección bibliográfica de esta revisión.

5. RESULTADOS

La búsqueda en PubMed generó un total de 53 resultados tras establecer los límites de año de publicación, idioma, edad y especie. En el proceso de elección se seleccionaron los artículos que más se adaptan a la información necesaria para el estudio. Finalmente, fueron incluidos en la revisión un total de 36 artículos: 8 ensayos clínicos, 17 estudios observacionales, un metaanálisis, 2 guías de práctica clínica y 8 revisiones.

Tras el análisis exhaustivo de los artículos seleccionados se agruparon en base al tipo de artículo y se realizó una tabla con las principales características y resultados de las publicaciones (**Anexo 1**).

5.1. ENSAYOS CLÍNICOS

Rasmussen MH et al. (2016) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, abierto cuyo objetivo principal fue valorar la seguridad y tolerabilidad del tratamiento con

Norditropin NordiFlex frente a NNC0195-0092 (GH de unión a albúmina reversible). Trabajaron con una muestra de 34 pacientes durante 4 semanas. 8 de ellos fueron expuestos a inyecciones diarias de Norditropin NordiFlex y los 26 restantes a inyecciones semanales de NNC0195-0092 con variabilidad de dosis entre sujetos (con un rango de dosis de 0,02 a 0,12 mg/kg). Concluyeron que NNC0195-0092 no presentaba anomalías clínicamente significativas de seguridad y tolerabilidad y que los perfiles de IGF-1 eran compatibles con un perfil de tratamiento una vez por semana (3).

Un ensayo clínico aleatorizado, abierto, efectuado por van Bunderen CC et al. (2016) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con GH a diferentes niveles objetivo de IGF-1. Para ello, los pacientes recibieron una disminución o un aumento de su dosis regular de tratamiento con consecuentes cambios en los niveles de IGF-1. Se demostró que, aunque el aumento de los niveles de IGF-1 entre 1 y 2 SDS (puntuación de desviación estándar) produjo una disminución de la circunferencia de la cintura (especialmente en mujeres) y una sensación general de mejora, la seguridad no estaba garantizada debido a la disminución del colesterol HDL (sobre todo en hombres) y la mialgia reportada por los pacientes. Por ello, los autores aconsejaban un nivel objetivo de IGF-1 entre -1 y 1 SDS y la necesidad de mayor evidencia para su uso en la práctica clínica actual (4).

El grupo de investigación de Johannsson G et al. (2018) mediante un ensayo clínico abierto multicéntrico evaluó las consecuencias derivadas de la administración diaria de una nueva formulación líquida de hormona de crecimiento humana recombinante (Saizen®) durante 39 semanas en una muestra de 78 sujetos. El objetivo principal fue determinar si el tratamiento induce anticuerpos de unión (BAbs) no neutralizantes. El estudio mostró un bajo potencial inmunogénico de la solución líquida, ya que no se detectaron BAbs ni anticuerpos neutralizantes (NAbs) en ningún momento durante el ensayo y la ausencia de nuevos problemas de seguridad (5).

Más adelante Johannsson G et al. (2018) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, durante 26 semanas con una muestra de 92 pacientes que ya recibían una terapia de reemplazo estable con GH diaria. Su objetivo fue evaluar la seguridad, la satisfacción con el tratamiento y la tolerabilidad local de somapacitan

una vez por semana frente a Norditropin ® una vez al día. En este ensayo el somapacitan fue bien tolerado y no se identificaron problemas de seguridad clínicamente significativos. Además, se demostró que los pacientes consideraban más convenientes las inyecciones de somapacitan que las inyecciones de GH diarias, lo que podría lograr una mayor adherencia al tratamiento en estos pacientes (6).

En 2018 un ensayo clínico aleatorizado abierto realizado por van Bunderen CC et al. trató de investigar, en pacientes con AGHD tratados con GH, el efecto que produce mantener los niveles IGF-1 normales-bajos o normales-altos sobre la cognición y el bienestar. Para ello, se utilizó el diseño y la intervención del ensayo clínico aleatorizado abierto realizado por van Bunderen CC et al. en 2016 (4).

El estudio demostró que el ajuste de dosis de GH en pacientes de sexo femenino parece tener una ventana terapéutica estrecha. Una dosis demasiado alta podría resultar perjudicial para su rendimiento cognitivo, provocando una disminución de las funciones de la memoria prefrontal y una dosis demasiado baja parecía provocar en las mujeres una disminución del vigor, probablemente en relación con una calidad de sueño deteriorada, y un aumento de la fatiga (7).

En análisis posteriores Johannsson G et al. (2020) llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado, de fase 3, multicéntrico, de grupos paralelos, para comparar la eficacia y seguridad de somapacitan (n = 120) frente a placebo (n = 61), ambos administrados semanalmente, con un método de doble ciego y con una duración de 34 semanas. También se incluyó un grupo abierto de 119 pacientes a los que se les administró GH diaria (Norditropin FlexPro) para comparar. Posteriormente, el ensayo fue seguido por un período de extensión abierto de 52 semanas en el que los sujetos continuaron el tratamiento con somapacitan o GH diaria.

La conclusión fue que el somapacitan administrado una vez por semana demostró superioridad sobre el placebo ya que tanto la seguridad como los efectos del tratamiento concordaban con aquellos del reemplazo con GH diaria (reflejado en **Figuras 4, 5 y 6**). Por todo ello, consideraron que somapacitan podría ser una alternativa eficaz a la GH diaria, ya que al disminuir el número de inyecciones podría lograr una reducción de la carga del tratamiento y una menor interferencia con la vida diaria (8).

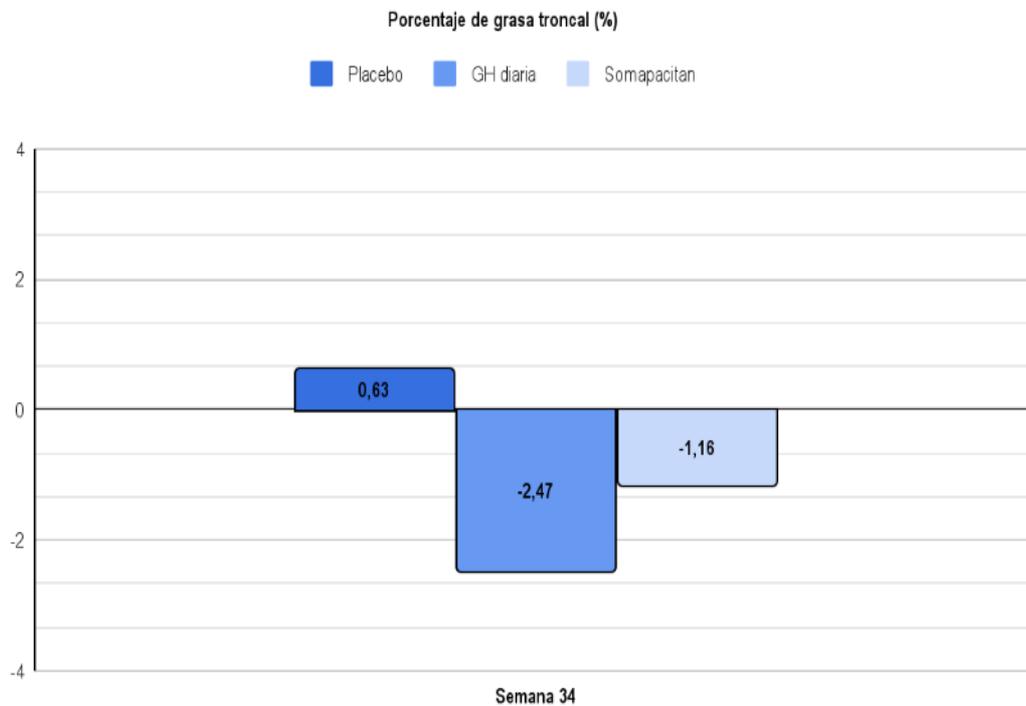


Figura 4. Cambios en el porcentaje de grasa troncal (%) tras 34 semanas de tratamiento. Las barras representan los cambios en la reducción del porcentaje de grasa troncal tras administración de tratamiento con placebo, GH diaria o somapacitan respectivamente obtenidos por Johannsson G et al. (8).

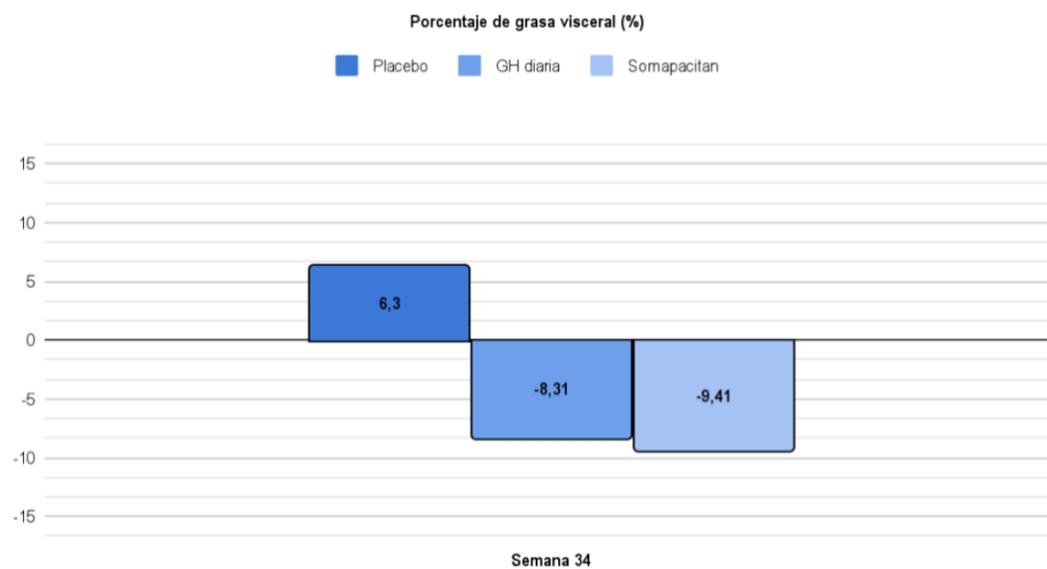


Figura 5. Cambios en el porcentaje de grasa visceral (%) tras 34 semanas de tratamiento. Las barras representan los cambios en la reducción del porcentaje de grasa visceral tras administración de tratamiento con placebo, GH diaria o somapacitan respectivamente obtenidos por Johannsson G et al. (8).

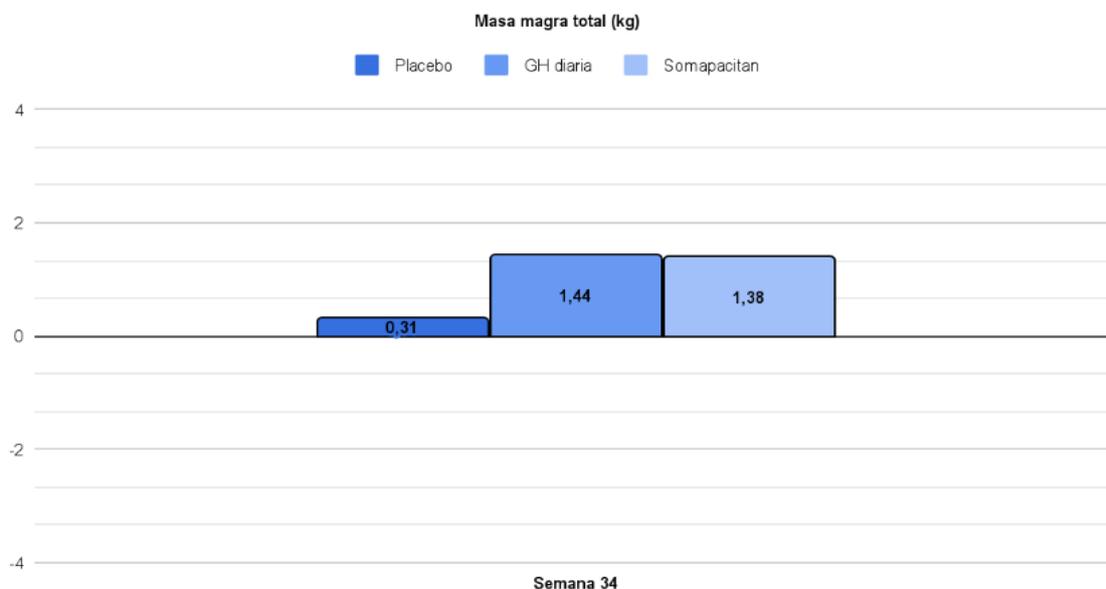


Figura 6. Cambios en la masa magra total (kg) tras 34 semanas de tratamiento. Las barras representan los cambios en el aumento de la masa magra total tras la administración de tratamiento con placebo, GH diaria o somapacitan respectivamente obtenidos por Johannsson G et al. (8).

Posteriormente, un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, abierto, efectuado por Fumio Otsuka et al. (2020) evaluó la seguridad y eficacia de somapacitan (n = 46) una vez por semana frente a la GH diaria (n = 16) durante 52 semanas en pacientes japoneses que previamente habían sido tratados con reemplazo de GH. El objetivo primario fue analizar la incidencia de eventos adversos. Los objetivos secundarios incluyeron los cambios en el tejido adiposo visceral, subcutáneo y total (VAT, SAT y TAT) y la satisfacción de los pacientes con el tratamiento.

Se concluyó que el tratamiento en ambos grupos fue bien tolerado sin hallazgos de seguridad clínicamente significativos. Los cambios sobre el VAT, SAT y TAT observados tras 52 semanas de tratamiento fueron pequeños (representados en **Figura 7**). Por ello, se dedujo que el impacto sobre el tejido adiposo logrado con la terapia con GH previa al ensayo se mantuvo en pacientes que recibieron somapacitan y GH diaria durante el estudio. Además, los pacientes expresaron su satisfacción con el somapacitan al reducirse la carga del tratamiento lo que condujo a una mayor adherencia al mismo (9).

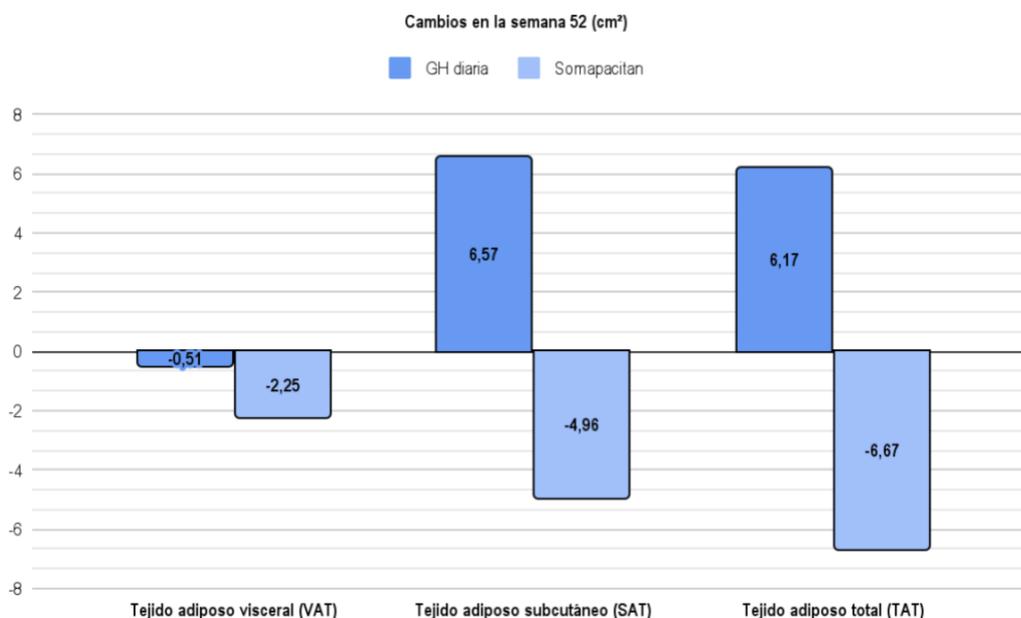


Figura 7. Cambios en el tejido adiposo visceral (VAT), tejido adiposo subcutáneo (SAT) y tejido adiposo total (TAT) tras 52 semanas de tratamiento. Las barras representan los cambios en el VAT, SAT y TAT tras la administración de tratamiento con GH diaria o somapacitan obtenidos por Otsuka F et al. (9).

Kildemoes RJ et al. (2022) realizaron un estudio con el objetivo de proporcionar información sobre la dosificación y la titulación del nuevo somapacitan. Para ello, se seleccionó a 330 pacientes con AGHD a los que se les administró somapacitan en tres ensayos de fase 3 controlados con placebo o con somatropina (REAL 1 por Johannsson G et al. (2020) (8); REAL 2 por Johannsson G et al. (2018) (6) y REAL JP por Otsuka F et al. (2020) (9)).

Se demostró que el ajuste de dosis se obtiene mejor con una titulación individual de cada paciente. Asimismo, se confirmó que el momento apropiado para la toma de muestras de IGF-I es de 3 a 4 días después de la administración de la dosis de somapacitan y que, en caso de omisión de dosis, el tratamiento se puede administrar con un retraso de hasta 3 días. Además, en cuanto a los pacientes que cambiaban del tratamiento diario con GH a somapacitan, se observó que la dosis de mantenimiento de somapacitan (mg/semana) era 8,2 veces mayor que la dosis previa de somatropina (mg/día) y que las dosis iniciales requeridas podrían ser más altas que aquellas administradas en los pacientes sin tratamiento previo. Finalmente, se destacó que las

mujeres y especialmente aquellas tratadas con estrógeno oral, requerían dosis más altas de somapacitan en comparación con los hombres (10).

5.2. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Perotti M et al. (2012) llevaron a cabo un estudio de casos y controles con el objetivo de investigar si el reemplazo de GH ejerce un efecto beneficioso sobre el metabolismo de los triglicéridos postprandiales. Para ello, se sometió a nueve pacientes con AGHD a una comida con gran carga de grasa estandarizada al inicio del estudio y después de 6 meses de terapia de reemplazo de GH. A su vez, otros nueve sujetos sanos fueron evaluados de manera similar.

Los resultados obtenidos indicaron que los pacientes con AGHD cuando se les exigía una carga de grasa estandarizada presentaron una trigliceridemia postprandial más alta en comparación con los controles sanos. Como esta característica aterogénica no se normalizaba con el tratamiento a corto plazo (6 meses) con GH, los autores recomendaron un seguimiento del metabolismo postprandial para aclarar si estas alteraciones desaparecen durante el tratamiento a largo plazo. Asimismo, sugirieron que para disminuir el riesgo cardiovascular de estos pacientes los medicamentos hipolipemiantes dirigidos al aumento postprandial podrían resultar una opción terapéutica efectiva (11).

En 2014 Matsumoto R et al. realizaron un estudio observacional retrospectivo con el fin de investigar si la GHRT (terapia de reemplazo con hormona de crecimiento) a largo plazo es un tratamiento eficaz para las comorbilidades hepáticas en la AGHD. Para ello, compararon la función hepática de 31 pacientes que habían recibido el tratamiento durante más de 24 meses con la de 19 pacientes a los que no se les había administrado.

Se demostró que la GHRT en pacientes con AGHD tenía un efecto beneficioso sobre los niveles de enzimas hepáticas séricas durante al menos 24 meses. Además, se observó que el aumento de peso corporal impactaba negativamente en el efecto de GHRT y por ello, para la obtención de un efecto óptimo destacaron la gran importancia de controlar el peso corporal durante el tratamiento (12).

Ikeda H et al. (2015) seleccionaron 83 pacientes para que recibieran terapia con GH con el objetivo de evaluar los efectos a largo plazo de ésta. Se observaron mejoras secuenciales y estabilización en la calidad de vida hasta los 6 años de seguimiento. Particularmente, se produjeron cambios significativos en las puntuaciones del cuestionario de hipopituitarismo en adultos (AHQ) tanto en el dominio psicosocial hasta los 8 años de seguimiento como en el dominio físico hasta los 7 años de seguimiento. También se apreciaron cambios en los niveles de marcadores bioquímicos: una elevación de los niveles tanto de la prueba de hemoglobina glicosada (HbA1c) como de HDL-c y una disminución de los valores de LDL-c (13).

En 2017 Ciresi A et al. realizaron un estudio de cohorte para analizar el índice de adiposidad visceral (VAI) en pacientes con GHD (deficiencia de la hormona de crecimiento) antes y durante la terapia con GH. Durante el tratamiento se observó un aumento de HDL-c, del IGF-1 y de la sensibilidad a la insulina, así como una disminución significativa del VAI y del colesterol total. El índice de adiposidad visceral mantuvo una correlación negativa con IGF-1 y con la sensibilidad a la insulina tanto en el momento del diagnóstico como después de 12 y 24 meses de tratamiento. Por ello, se concluyó que el VAI parece ser un índice fiable de alteración metabólica, de evaluación de la adiposidad y un marcador muy útil para el seguimiento de estos pacientes en la práctica clínica (14).

Con el fin de estudiar la seguridad y eficacia a largo plazo de la terapia con GH diaria, Shimatsu A et al. (2017) llevaron a cabo un estudio observacional multicéntrico en pacientes japoneses con AGHD. El tratamiento presentó un perfil favorable de seguridad y eficacia a largo plazo y fue tolerado adecuadamente. Además, se obtuvieron numerosos beneficios en el metabolismo de los lípidos: una disminución significativa del colesterol total y del colesterol LDL y un aumento considerable del colesterol HDL a partir del primer año de tratamiento. También se produjo un aumento significativo de la masa corporal magra en mujeres después de 2 a 4 años del inicio del tratamiento con GH (15).

Un estudio observacional multicéntrico realizado por Ishii H et al. (2017) tuvo como objetivo evaluar la calidad de vida de 161 pacientes japoneses con AGHD tratados con

GH recombinante. Para ello, se utilizó el diseño de investigación del estudio observacional multicéntrico realizado por Shimatsu A et al. en 2017 (15).

El presente estudio demostró una mejora de las puntuaciones del AHQ con beneficios tanto en el dominio psicosocial como en el físico tras 3 meses de tratamiento. Sin embargo, se observó una mayor resistencia al tratamiento en mujeres y en los casos de GHD de inicio en la infancia, en los que se produjo una limitación en la mejora de la calidad de vida (16).

Al año siguiente Yamauchi I et al. (2018) llevaron a cabo dos estudios observacionales retrospectivos con una muestra de 20 pacientes con AGHD tratados con rhGH y otro con 25 pacientes con acromegalia sometidos a cirugía transesfenoidal. El objetivo fue conocer las funciones y los mecanismos de la GH en la regulación de la función tiroidea. La terapia con GH aumentó la fT3 sérica (triyodotironina libre) y disminuyó la fT4 (tiroxina libre) y la TSH (hormona estimulante de la tiroides) en ambos estudios. Estos cambios parecían estar relacionados con una mayor expresión del receptor D2 (desyodasa 2) en el ARNm de la línea celular HTC/C3 tanto en el hipotálamo como en la glándula pituitaria y podrían resultar útiles para el manejo de la AGHD y la acromegalia (17).

Yang H et al. (2018) realizaron un estudio transversal en el que valoraron los parámetros antropométricos y el perfil metabólico de 24 pacientes varones con AGHD de inicio en la infancia que habían suspendido la terapia con rhGH durante el periodo de transición de la infancia a la edad adulta y se compararon con 35 sujetos que participaron como controles. El cese de la rhGH condujo a un aumento del índice de masa corporal (IMC), de la masa grasa y de obesidad entre los pacientes. Estos cambios defendían una sustitución adecuada de rhGH desde el período de transición (18).

Más adelante, Yang H et al. (2019) diseñaron un estudio transversal de casos y controles en pacientes adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento de inicio en la infancia (CO-AGHD) tras la interrupción del tratamiento con rhGH. En este caso se evaluó la densidad ósea volumétrica (DMOV) y la microarquitectura ósea de estos pacientes. Los hallazgos indicaron que estos pacientes tenían una DMOV y una microarquitectura ósea significativamente deterioradas y una menor resistencia ósea

en el radio y la tibia distal. Por lo tanto, recomendaron una sustitución adecuada de rhGH durante el período de transición en pacientes con CO-AGHD causada por una deficiencia hormonal hipofisaria múltiple (MPHD) (19).

En el mismo año, 2019, Zheng X et al. mediante un estudio retrospectivo investigaron la prevalencia de masa magra baja en pacientes con AGHD que han recibido o no terapia con GH. Se demostró que aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con GH en dosis bajas tenían una menor prevalencia de masa magra baja que aquellos a los que no se les había administrado. Además, también presentaban niveles significativamente menores de colesterol total, LDL-c y glucosa plasmática en ayunas, que son considerados factores de riesgo cardiovascular (20).

Ya en 2020 se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo por Losa M et al. con el objetivo de investigar si la terapia con rhGH en pacientes con AGHD aumenta el riesgo de recurrencia del tumor hipofisario. Para ello, a 123 pacientes se les administró tratamiento con rhGH a dosis estándar y los 160 pacientes restantes participaron como controles. Se comparó el riesgo de recurrencia del tumor en pacientes con AGHD tratados con rhGH con el de los no tratados. La conclusión fue que en pacientes con AGHD causado por un adenoma hipofisario no funcionante (NFPA) o un craneofaringioma no existía asociación entre el reemplazo de rhGH y un mayor riesgo de recurrencia tumoral (21).

Wang Y et al. (2020) realizaron un estudio de cohorte en pacientes con AGHD antes y después del tratamiento con GH con el fin de evaluar los cambios en la distribución de la grasa corporal, los lípidos séricos y los riesgos metabólicos. Se concluyó que el VAT debía ser considerado un factor de riesgo metabólico importante para los pacientes con AGHD y que el tratamiento con GH disminuye la grasa visceral y la grasa central, aumenta la masa magra y disminuye la circunferencia de la cintura, así como la relación cintura-cadera. También se observó que el tratamiento mejoraba parcialmente el perfil lipídico (22).

Al año siguiente, en 2021, Momozono A et al. diseñaron un estudio con una muestra de 15 pacientes con el objetivo de investigar el gasto energético en reposo (REE), la composición corporal y las condiciones metabólicas antes y tras el reemplazo de GH en pacientes con AGHD. Los resultados mostraron que el tratamiento con GH durante

12 meses tiene efectos beneficiosos sobre la composición corporal, el REE y el metabolismo lipídico, particularmente mejoraron los niveles de CT y LDL-C (23).

En el mismo año Scarano E et al. (2021) realizaron un estudio para evaluar la repercusión de 7 años de tratamiento con rhGH sobre los parámetros metabólicos y cardiovasculares en dos grupos de pacientes: adultos y ancianos con deficiencia de la hormona de crecimiento (EGHD). Los beneficios de la terapia sobre la composición corporal fueron más evidentes en AGHD, con una disminución de la circunferencia de la cintura (WC), de la cadera (HC) y de la relación cintura-cadera (WHR). La mejora del perfil lipídico se observó en ambos grupos de pacientes con una menor prevalencia de dislipidemia respecto a la población general (24).

Siegel S et al. (2021) elaboraron un estudio transversal con 107 pacientes con el objetivo de analizar los factores psicológicos relacionados con la adherencia al tratamiento con GH. Los resultados mostraron que la mayoría de los pacientes están fuertemente convencidos de la necesidad de su medicación y que confiaban en estrategias como el afrontamiento activo. También se observó que los pacientes mayores lograron enfrentar su enfermedad de manera más efectiva que los más jóvenes. Sin embargo, los pacientes con calidad de vida mental severamente deteriorada fueron menos capaces de adherirse al tratamiento, hecho que deberá abordarse en futuros estudios (25).

El estudio observacional mundial KIMS (Johannsson G et al. (2022)) incluyó a 15.809 pacientes tratados con GH con el objetivo de evaluar la seguridad del tratamiento con un tiempo de seguimiento máximo de 18,3 años. Los resultados mostraron un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable de GH, ya que no se asoció con un mayor riesgo de cáncer de novo ni de recurrencia del tumor hipofisario y los efectos sobre el metabolismo de los lípidos o la glucosa fueron neutros (26).

En febrero de 2023 Takahashi Y. et al. llevaron a cabo un estudio observacional a través de los datos de tres ensayos clínicos aleatorizados en los que se compararon los efectos del somapacitan con los de la GH diaria (dos de ellos realizados por Johannsson G et al. en 2018 (6) y en 2020 (8) y otro llevado a cabo por Otsuka F et al. en 2020 (9)). El objetivo fue conocer los efectos a largo plazo de la LAGH (hormona de crecimiento de acción prolongada) sobre el metabolismo de la glucosa. Los resultados

demonstraron efectos similares en ambos grupos sobre los parámetros de glucosa. Por ello, se concluyó que el inicio de la terapia de reemplazo con somapacitan no repercutió negativamente sobre el metabolismo de glucosa en relación con la administración diaria de GH (27).

5.3. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Dutta D et al. (2022) llevaron a cabo un metaanálisis tras la búsqueda en bases de datos electrónicas de ensayos clínicos aleatorizados en los que participaran pacientes con AGHD que hubieran recibido GH semanal de acción prolongada en comparación con pacientes a los que se les hubiera administrado GH diaria o placebo. Los autores concluyeron que la GH de acción prolongada presentaba beneficios en los parámetros de composición corporal, que no producía mayores eventos adversos y que la adherencia al tratamiento aumentaba considerablemente (28).

5.4. OTRAS PUBLICACIONES

En 2013, Melmed S. realizó una revisión sobre la GHD idiopática en adultos (IAGHD) y estableció que la terapia de reemplazo de GH sólo debería ofrecerse a pacientes rigurosamente diagnosticados y en quienes se hubiese establecido una etiología. En estos casos los beneficios obtenidos incluyen una mejora de: la calidad de vida, la masa corporal magra, la función cardiovascular, la capacidad aeróbica; así como un aumento de la densidad ósea. Sin embargo, el reemplazo de GH en los pacientes con IAGHD requiere una evaluación del costo-beneficio clínico y financiero debido al gran desafío que supone su diagnóstico y a la falta de evidencia sobre los beneficios en estos pacientes (29).

En 2014, Brod M et al. llevaron a cabo una revisión recopilando información de tres fuentes diferentes: una revisión de la literatura actual sobre AGHD, entrevistas telefónicas individuales de expertos clínicos y datos cualitativos de pacientes con AGHD. El objetivo fue la validación de una medida que permitiera valorar el impacto de la deficiencia de GH y su tratamiento, el TRIM-AGHD (Medida de impacto relacionada con el tratamiento-Deficiencia de hormona de crecimiento en adultos). Éste contiene 26 elementos en cuatro dominios: nivel de energía, salud física, salud emocional y capacidad cognitiva y ha demostrado ser una medida fiable del impacto

de la secreción deficiente de GH y de la eficacia de la terapia de reemplazo en la AGHD (30).

En el mismo año Fukuda I et al. (2014) elaboraron una revisión que describió las características clínicas y el diagnóstico de AGHD, así como los efectos de la terapia con GH. Indicaron que ésta debería iniciarse con una dosis baja, seguida de una titulación de la dosis en base a los niveles de IGF-1. Observaron beneficios sobre la composición corporal, los factores de riesgo ateroscleróticos, los marcadores inflamatorios, la enfermedad de hígado graso y la calidad de vida. Sin embargo, quedaba sin aclarar si era capaz de reducir la mortalidad (31).

Fleseriu M et al. (2016) trataron de formular una guía de práctica clínica para el reemplazo hormonal del hipopituitarismo en adultos basándose en dos revisiones sistemáticas que permitieron resumir la evidencia disponible.

Se recomienda con una calidad de evidencia moderada ofrecer la terapia de GH a aquellos pacientes con AGHD comprobado, con una dosis inicial de 0,2 a 0,4 mg/día para pacientes menores de 60 años y de 0,1 a 0,2 mg/día para pacientes mayores. Existen circunstancias especiales que requieren una dosificación mayor como es el caso de las mujeres, concretamente aquellas que reciben estrógenos orales, y el de pacientes con obesidad mórbida. Se consideran recomendaciones de baja calidad de evidencia tanto la titulación en intervalos de 6 semanas mediante incrementos de dosis de 0,1 a 0,2 mg/día como el mantenimiento de los niveles objetivo de IGF-1 por debajo del límite superior normal.

Los efectos del reemplazo generalmente se manifiestan durante las 6 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Entre las ventajas de la terapia destacan una mejora del metabolismo de lipoproteínas, de la fuerza muscular, de la densidad mineral ósea y de la composición corporal. Además, se produce una reducción del colesterol total y de los niveles de LDL-c, así como un incremento de los valores de HDL-c. Sin embargo, los efectos secundarios, aunque generalmente son reversibles al disminuir la dosis de GH, se manifiestan en el 20% de los pacientes. Estos incluyen retención de líquidos, artralgias, mialgias, parestesias, síndrome del túnel carpiano, apnea del sueño, trastornos del sueño y disnea. Si las dosis de reemplazo son demasiado altas, puede ocurrir incluso resistencia a la insulina con diabetes. A pesar de todo, el perfil

de seguridad para el tratamiento con GH (usando dosis de reemplazo apropiadas) parece favorable en los estudios de vigilancia a largo plazo y no parece aumentar la tasa de recurrencia del adenoma hipofisario (32).

Posteriormente, Yuen KCJ et al. (2019) desarrollaron una guía de práctica clínica basada en evidencia que ofrece recomendaciones prácticas para el manejo de los pacientes con GHD. En ella se recomienda:

1.- en pacientes con GHD confirmada durante el periodo de transición reanudar la terapia de reemplazo una vez alcanzada la estatura final, ya que produce beneficios en la composición corporal, la salud ósea, la calidad de vida y el metabolismo de los lípidos en la edad adulta.

2.- iniciar la terapia con rhGH usando dosis de GH de 0.1 a 0.2 mg/día en pacientes con edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus (DM) concomitante y DM gestacional previa. Sin embargo, se recomiendan dosis iniciales de 0.3 a 0.4 mg/día en adultos jóvenes no diabéticos menores de 30 años y en mujeres en terapia con estrógenos orales. Posteriormente se recomienda una titulación con aumentos de dosis de 0,1 a 0,2 mg/día en intervalos de 1 a 2 meses inicialmente y de 6 a 12 meses una vez alcanzadas las dosis de mantenimiento.

Los efectos secundarios, principalmente relacionados con los efectos de retención de líquidos, se observan típicamente durante el inicio y el aumento de la dosis de rhGH, y generalmente responden a las reducciones de dosis o al cese de la terapia. Por ello, se recomienda evitar el uso de dosis altas de rhGH (para minimizar el riesgo de efectos secundarios) y tratar de mantener los niveles de IGF-1 en suero objetivo dentro del rango de -2 y + 2 SDS (33).

Loftus J et al. (2019) realizaron una revisión de la literatura disponible acerca del impacto de la terapia de reemplazo con GH en la calidad de vida y de la carga económica de los pacientes con AGHD. Los autores concluyeron que el tratamiento podía mejorar tanto las manifestaciones clínicas de la enfermedad como la calidad de vida de los pacientes (la memoria y concentración en los primeros 12 meses de tratamiento y la depresión y vitalidad a largo plazo). Estas mejoras se asociaban con un aumento en la productividad del paciente y, por lo tanto, con una reducción de la carga económica asociada a la enfermedad. Además, incidían en la escasez de

información disponible que podría solucionarse con la realización de nuevos estudios (34).

Una revisión sobre los avances clínicos recientes en la terapia con rhGH fue llevada a cabo por Yuen KCJ et al. (2019). En ella se apreció que el tratamiento corregía la mayoría de las anomalías metabólicas y psicológicas, así como algunos de los parámetros anormales que afectan a la piel, al patrón del sueño y al sistema de coagulación. Sin embargo, se observó que las dosis altas de la terapia podían provocar efectos adversos relacionados con la retención de líquidos que tendían a resolverse con reducciones de dosis o interrupción del tratamiento. La falta de adherencia también se consideró un factor limitante y por ello, los autores destacaron la importancia de una toma de decisiones compartida con el paciente y un plan de tratamiento personalizado al inicio de la rhGH. Asimismo, mencionaron el plan de desarrollo de LAGH con el objetivo de reducir la cantidad de inyecciones y mejorar la adherencia (35).

Siguiendo el contenido del artículo anterior, Lal RA et al. (2019) revisaron las nuevas formulaciones de GH de acción prolongada que se han probado en humanos. Muchas de estas preparaciones no han demostrado ser efectivas, dos se están comercializando actualmente en Asia (una formulación de depósito y una formulación PEGilada) y otras están bajo investigación clínica en diversas etapas de desarrollo en Estados Unidos y Europa. Sin embargo, aún existen preguntas importantes a responder en relación con la seguridad, los efectos adversos, la obtención de resultados y la vigilancia post-comercialización (36).

Fierro G et al. (2020) realizaron una revisión de las terapias de reemplazo hormonal y de las consecuentes interacciones entre hormonas. Indicaron que el reemplazo de GH podría aumentar el metabolismo de la hidrocortisona o el cortisol endógeno, derivando en una crisis suprarrenal. También observaron que el tratamiento parecía aumentar el metabolismo de T4 a T3, siendo necesario iniciar la terapia de reemplazo de hormonas tiroideas o aumentar la dosis de T4. Por todo ello, destacaron la importancia de realizar pruebas en pacientes hipopituitarios que determinaran si la terapia con GH había desenmascarado las deficiencias originales de ACTH o TSH. Asimismo, señalaron que la terapia con estrógenos orales también podía generar interacciones hormonales al

inducir un estado de resistencia a la GH, lo que exige un aumento de dosis con el fin de lograr el objetivo de IGF-I sérico (37).

La reciente aprobación de somapacitan plantea numerosas preguntas. Por ello, en diciembre de 2022, Bidlingmaier M et al. publicaron una revisión en la revista científica suiza “*Frontiers in Endocrinology*”. Basándose en la literatura disponible en el momento actual y en la experiencia clínica de los autores se presentaron un conjunto de recomendaciones que pudieran servir de guía para iniciar el tratamiento con somapacitan en pacientes con AGHD. Las áreas mencionadas fueron las siguientes: inicio de somapacitan en pacientes sin tratamiento previo o que cambian de GH diaria, titulación de dosis guiada por IGF-1, evaluación del tratamiento, dosis olvidadas y poblaciones especiales de pacientes (38).

6. DISCUSIÓN

6.1. TERAPIA DE REEMPLAZO CON HORMONA DE CRECIMIENTO HUMANA RECOMBINANTE (rhGH)

6.1.1. Dosis y eficacia en función de los niveles objetivo de IGF-1

La terapia de rhGH se recomienda a pacientes con AGHD rigurosamente diagnosticados y en quienes se haya establecido una etiología (29). En pacientes en los que se diagnostique la enfermedad durante el periodo de transición a la adultez el tratamiento de reemplazo se debería continuar también una vez alcanzada la estatura final debido a los múltiples beneficios que ofrece (33).

La dosificación de la terapia varía con el tiempo y en función de las características interpersonales como se indica en la **Tabla 4** (10, 32, 33).

Tabla 4. Forma de administración de la Hormona de Crecimiento Humana Recombinante

Dosis iniciales	<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes menores de 60 años y mujeres en terapia con estrógenos orales: 0,3-0,4 mg/día. • En pacientes con edad avanzada, obesidad, DM concomitante o DM gestacional previa: 0,1-0,2 mg/día. <p>*En caso de omisión de dosis el tratamiento se puede administrar con un retraso de hasta 3 días.</p>
Titulación individual	<p>Aumentos de dosis de 0,1 a 0,2 mg/día:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicialmente en intervalos de 1 a 2 meses. • Una vez alcanzadas las dosis de mantenimiento, cuando los niveles objetivo de IGF-1 se establezcan debajo del límite superior normal, en intervalos de 6 a 12 meses.

Dos estudios compararon la eficacia y seguridad del tratamiento con rhGH a diferentes valores objetivo de IGF-1 (4, 7) observando que los efectos del tratamiento varían (**Tabla 5**) en función de dichos valores.

Tabla 5. Eficacia en función de los niveles objetivo de IGF-1

	IGF-1: de -2 a -1 SDS	IGF-1: de 1 a 2 SDS
Eficacia y seguridad	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Circunferencia de la cintura • ↑ Colesterol HDL (sobre todo en hombres) • Episodios de fatiga 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Circunferencia de la cintura (especialmente en mujeres) • Sensación general de mejora • ↓ Colesterol HDL (sobre todo en hombres) • Episodios de mialgia
Cognición y bienestar en mujeres	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Vigor (en relación con calidad de sueño deteriorada) • ↑ Fatiga 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Rendimiento cognitivo • ↓ Funciones de la memoria prefrontal

Por todo ello, los autores en base a los resultados obtenidos recomendaron establecer unos niveles objetivo de entre -1 y 1 SDS de IGF-1. Sin embargo, las limitaciones del estudio, como la subjetividad del diseño abierto y el pequeño tamaño de la muestra, justificaron la necesidad de mayor evidencia científica antes de poder usarse en la práctica clínica actual (4).

Las múltiples características clínicas que experimentan los pacientes con AGHD, así como la eficacia documentada del tratamiento con rhGH justifican la necesidad de una medida que permita evaluar la repercusión de la enfermedad y del tratamiento en el paciente. Para ello, una revisión recopiló información de 3 fuentes diferentes con el

objetivo de buscar un método que permitiera valorar el impacto del AGHD y su tratamiento, el TRIM-AGHD. Esta medida de impacto cuenta con 26 elementos clasificados en cuatro dominios: nivel de energía, salud física, salud emocional y capacidad cognitiva. Ha demostrado ser un sistema fiable para valorar la eficacia de la terapia de reemplazo (30).

6.1.2. Beneficios del tratamiento

Se han llevado a cabo numerosos estudios acerca de los efectos metabólicos derivados de la terapia de reemplazo con la hormona de crecimiento, de los cuales se extraen varias evidencias.

- Calidad de vida y bienestar psicológico: diversos autores convienen en los efectos positivos de la terapia sobre la calidad de vida. Una revisión que recopiló información de bases de datos como PubMed y Cochrane concluyó que el tratamiento podía mejorar la calidad de vida de los pacientes (la memoria y concentración en los primeros 12 meses de tratamiento y la depresión y vitalidad a largo plazo). Como consecuencia, se producía un aumento de la productividad del paciente y, por lo tanto, una reducción de la carga económica asociada a la enfermedad. Aún así, este estudio presenta ciertas limitaciones, como la escasez de datos en la población atendida y lagunas en la investigación que deberían abordarse en estudios futuros (34). Estos resultados concuerdan con los publicados en una revisión en años anteriores que mencionaba los efectos de la terapia sobre la calidad de vida (31).

El cuestionario AHQ parece ser una medida útil y relevante para evaluar la calidad de vida en pacientes con AGHD. Fue utilizado en dos estudios observacionales obteniéndose cambios significativos tras años de seguimiento tanto en el dominio psicosocial como en el físico (13, 16). Sin embargo, es cierto que en mujeres y en los casos de GHD de inicio en la infancia se produjo una limitación en la mejora de la calidad a pesar de la utilización de una dosis mayor (16).

- Perfil lipídico: en los estudios publicados se han demostrado numerosos beneficios en el metabolismo de los lípidos, entre ellos, cambios significativos

en: el aumento del HDL-c, la disminución de los niveles de LDL-c y/o la disminución del colesterol total (13, 14, 15, 20, 22, 23, 24, 29, 31, 32, 33). En relación con los triglicéridos existe cierta controversia: algunos estudios concluyeron que la terapia con GH provoca una disminución significativa de los niveles de triglicéridos (22, 23, 24), mientras que en otros estudios no se produjeron cambios significativos al respecto (13, 14, 20, 31). En un estudio observacional por Perotti M et al. (2012) se demostró que la hipertrigliceridemia postprandial, característica de los pacientes con GHD, no se normalizaba con el tratamiento a corto plazo con GH. Aunque se desconocía si el tratamiento a largo plazo podría mejorar dicha alteración, los autores recomendaron que la utilización de medicamentos hipolipemiantes dirigidos a este aumento postprandial podría resultar una opción terapéutica adecuada (11).

- Composición corporal: los beneficios generales de la terapia sobre la composición corporal fueron un aumento significativo de la masa magra (15, 20, 22, 23, 29, 31, 32, 33), así como una disminución significativa de la circunferencia de la cintura, de la cadera y de la relación cintura-cadera (22, 24). En numerosos estudios también se demostró una masa grasa significativamente menor (20, 22, 29, 31, 32, 33). Concretamente, en un estudio de cohorte publicado en 2020 por Wang Y et al. se concluyó que entre los efectos de la terapia se encontraban una disminución significativa del nivel de adiposina y del tejido adiposo visceral, que debía ser considerado un factor de riesgo metabólico importante al asociarse a parámetros anómalos de metabolismo de glucolípidos (22). Asimismo, los resultados de un estudio publicado por Ciresa A et al. (2017) demostraron una disminución significativa del VAI, que a su vez mostró una correlación negativa con IGF-1 y con la sensibilidad a la insulina. Por ello, se enunció que el índice de adiposidad visceral podría resultar útil como marcador de alteración metabólica, de evaluación de la adiposidad y de seguimiento de los pacientes (14).
- Metabolismo óseo y masa muscular: múltiples estudios manifestaron mejoras significativas en la densidad mineral ósea (1, 29, 31, 32, 33, 35) y en la producción de fuerza por parte del músculo esquelético (1, 20, 29, 32, 33).

- Marcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular: una revisión sobre los efectos de la terapia con GH publicada en 2014 por Fukuda I et al. mencionó la evidencia existente acerca de la disminución de marcadores inflamatorios (como la interleucina 6 y la proteína C reactiva), típicamente elevados en pacientes con AGHD, y de marcadores de riesgo cardiovascular (como el grosor de la íntima media carotídea) (31). De la misma manera, otra revisión sobre los avances clínicos recientes en la terapia con rhGH publicada en 2019 por Yuen KCJ et al. enunció la disminución de citocinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral alfa), de proteína C reactiva y del grosor de la íntima media carotídea (35).
- Perfil hepático: los pacientes con AGHD suelen presentar de manera concomitante esteatohepatitis no alcohólica y enfermedad de hígado graso no alcohólica. Los beneficios de la terapia con GH al respecto son una mejora de la enfermedad de hígado graso (31). Un estudio observacional retrospectivo demostró como beneficio a nivel hepático de la terapia de GH mediante la reducción significativa de los niveles de enzimas hepáticas séricas. Como requisito para la obtención de un efecto óptimo es necesario el control del peso corporal (12).
- Coagulación: la terapia con rhGH puede revertir parcialmente las anomalías de la coagulación a favor de la trombosis. Sin embargo, se necesita más evidencia para aclarar si se debe a un efecto directo del tratamiento o a un cambio secundario derivado de alteraciones de la composición corporal o dislipemia (35).

La **tabla 6** resume los principales beneficios a largo plazo de la terapia con rhGH en pacientes con AGHD.

Tabla 6. Beneficios de la terapia con rhGH a largo plazo

Parámetros	Beneficios de la terapia
Calidad de vida	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Bienestar psicológico
Perfil lipídico	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Colesterol total • ↑ HDL-c • ↓ LDL-c • ↓ TG postprandial a corto plazo
Composición corporal	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Masa corporal magra • ↓ Masa corporal grasa • ↓ Circunferencia de la cintura, cadera, relación cintura-cadera
Metabolismo óseo	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Densidad mineral ósea
Masa muscular	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Fuerza muscular
Marcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Interleucina 6, proteína C reactiva • ↓ Grosor de la íntima media carotídea
Perfil hepático	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de enfermedades concomitantes • ↓ Enzimas hepáticas séricas y un marcador fibrótico (ácido hialurónico)
Coagulación	<ul style="list-style-type: none"> • Reversión de anomalías protrombóticas

6.1.3. Efectos adversos de la terapia de reemplazo

La terapia de reemplazo con hormona de crecimiento, en líneas generales, presentó un perfil favorable de seguridad, tolerabilidad y eficacia. Sin embargo, a pesar de que el tratamiento fue tolerado adecuadamente, se observó que a altas dosis podría provocar efectos adversos principalmente relacionados con la retención de líquidos. La tasa de eventos adversos se asoció significativamente con pacientes: mayores de 45 años, con tumores hipofisarios o hipotalámicos y con AGHD de inicio en la edad adulta. Dichos efectos secundarios se observaron típicamente durante el inicio y el aumento de las dosis y cesaron al reducirse éstas o interrumpir el tratamiento (26, 32, 33, 35).

En cuanto a la aparición de neoplasias, no se encontró asociación entre la terapia y un mayor riesgo de cáncer de novo ni de recurrencia del tumor hipofisario (21, 26, 32, 33). Se requieren estudios más amplios para investigar el efecto de la terapia sobre el aumento de la mortalidad observado en pacientes con AGHD que no reciben tratamiento (24, 31, 35).

6.1.4. Variables que influyen en los efectos de la terapia

Los pacientes con GHD con mayor probabilidad de beneficiarse de la terapia de reemplazo aún no está clara (29). Se han obtenido diferencias en los efectos en función de algunas variables como el sexo, la edad de inicio de la enfermedad, la obesidad y la edad del paciente. Los hallazgos en relación con los efectos obtenidos con la terapia en función del sexo se agrupan en la **Tabla 7** (4, 7, 15, 16).

Tabla 7. Efectos obtenidos con la terapia con rhGH en función del sexo

Perfil lipídico	Varones
	Mujeres
Composición corporal	Mujeres
	Mujeres:

La edad de inicio de la enfermedad también parece condicionar los efectos del tratamiento. En los pacientes con CO-AGHD se observó una marcada disminución del colesterol total de manera previa en comparación con el otro grupo (15). Sin embargo, en los pacientes con GHD de inicio en adultos se obtuvo una mejoría mayor de la calidad vida respecto a los de inicio en la infancia (16). Otro factor que puede influir es la obesidad y por ello, se sugiere la importancia del control del peso corporal durante el tratamiento para la obtención de un efecto óptimo (12). Finalmente, la edad de los pacientes también repercute en los beneficios de la terapia, de hecho, los efectos son más evidentes en los pacientes adultos respecto a los ancianos (24).

6.1.5. Relación con otras hormonas

La administración de la hormona de crecimiento tiene repercusiones importantes para los ejes hipotálamo-pituitario-tiroideo, hipotálamo-pituitario-suprarrenal e hipotálamo-pituitario-ovárico.

La terapia de reemplazo parece estar relacionada con una mayor expresión del receptor D2 en el ARNm de las células del hipotálamo e hipófisis, lo que provoca un refuerzo del metabolismo de T4 a T3, aumentando la fT3 sérica y disminuyendo la fT4 y la TSH. Por ello, en estos pacientes podría resultar beneficioso iniciar terapia de reemplazo con levotiroxina o aumentar la dosis de ésta (17, 37).

Se cree que el tratamiento con rhGH podría aumentar el metabolismo del cortisol endógeno, pudiendo provocar una crisis suprarrenal. Por lo tanto, en muchos pacientes resulta útil iniciar tratamiento con glucocorticoides o aumentar la dosis de éstos.

Los estrógenos orales parecen inducir un estado de resistencia a la hormona de crecimiento. Por tanto, con el fin de lograr los niveles objetivo de IGF-1, resulta conveniente cambiar la forma de administración de los estrógenos a transdérmica o aumentar la dosis de la hormona de crecimiento.

En definitiva, las interacciones entre hormonas obligan a que, en pacientes con hipopituitarismo que inicien tratamiento con hormona de crecimiento, deba realizarse un estudio adicional. Por un lado, en aquellos que no estuvieran recibiendo otros tratamientos de reemplazo, se deben evaluar los ejes hormonales mencionados antes del inicio de la terapia con GH y tras varios meses de tratamiento. Por otro lado, en los pacientes que ya estuvieran tomando otros medicamentos de reemplazo, es necesaria una revisión y un ajuste de dosis de éstos (37).

6.1.6. Adherencia al tratamiento

Varios autores consideraron la falta de adherencia como uno de los factores limitantes del tratamiento, lo que supone una barrera para obtener buenos resultados clínicos. Por ello, en varios artículos se ha intentado buscar alternativas que pudieran mejorar la adherencia.

En un estudio se investigaron las creencias y actitudes de los pacientes que conducen a enfrentarse a la enfermedad de manera efectiva y observaron lo siguiente: los pacientes mayores lograron mayor adherencia al tratamiento que los jóvenes debido a su fuerte convicción de la necesidad de medicación y al deterioro de su calidad de vida física. Asimismo, en los pacientes con calidad de vida mental deteriorada se observó una limitada adherencia al tratamiento. Por último, se demostró que la única estrategia significativamente relacionada con la adherencia al tratamiento fue el afrontamiento activo. Aún así, serían de gran utilidad estudios futuros dirigidos a mejorar la adherencia de los pacientes (25).

Otros autores ofrecieron estrategias prácticas con el fin de mejorar la adherencia. Destacaron la importancia de: mantener un buen vínculo con el paciente, incidir en la planificación de un tratamiento individualizado y en realizar una toma de decisiones compartidas con el paciente asegurando la comprensión de la justificación de su tratamiento (35).

Finalmente, diversos estudios mencionan el novedoso desarrollo de preparaciones de acción prolongada que al administrarse semanalmente disminuye la cantidad de inyecciones suministradas y por lo tanto podrían reducir la carga del tratamiento y mejorar la adherencia (3, 6, 8, 9, 10, 28, 33, 35, 36).

6.1.7. Consecuencias del cese de la terapia con rhGH

Debido al desconocimiento acerca de las consecuencias derivadas del cese del tratamiento con rhGH durante los años de transición de la infancia a la adultez en pacientes con CO-AGHD, varios estudios observacionales valoraron diferentes parámetros en pacientes que habían suspendido la terapia durante este periodo.

Se observó un aumento de: la masa grasa, la circunferencia de la cintura y el IMC; y una disminución de los niveles de HDL-c, de la presión sistólica y la diastólica. También se obtuvieron niveles elevados de ácido úrico en los pacientes con AGHD (18). Al evaluar el metabolismo óseo en estos pacientes se observó un deterioro de la DMOv y de la microarquitectura ósea (19).

En definitiva, los cambios observados en ambos estudios observacionales abogan por una sustitución adecuada de la hormona de crecimiento también durante el periodo de transición (18, 19, 33).

6.2. NUEVAS FORMULACIONES DE GH DE ACCIÓN PROLONGADA

Somapacitan es una nueva formulación de GH de acción prolongada aprobada recientemente en Estados Unidos, Europa y Japón para el tratamiento de la AGHD (38). Para ello, en los últimos años se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos tratando de proporcionar información acerca de la eficacia, seguridad, tolerabilidad y rentabilidad a largo plazo de un tratamiento (somatropina diaria) frente al otro (somapacitan semanal) o frente a placebo.

6.2.1. Efectos de la terapia

En cuanto a la eficacia, los efectos más notables se dieron en la composición corporal. Uno de los ensayos publicado en 2020 informó de una reducción del porcentaje de grasa troncal y visceral, así como un aumento de la masa magra y muscular con la GH diaria y el somapacitan en comparación con el placebo a las 34 semanas de tratamiento. Aún así es cierto que las alteraciones observadas en la masa grasa fueron más evidentes al utilizar la GH diaria que el somapacitan, mientras que el efecto de ambos tratamientos en el resto de los efectos fue similar (8).

Otro ensayo clínico llevado a cabo en población japonesa concluyó que no existían diferencias significativas entre los pacientes que recibieron somapacitan y GH diaria en cuanto al impacto sobre el tejido adiposo (9). Sin embargo, en un estudio reciente publicado en 2022 se estableció que los pacientes que recibieron somapacitan presentaron mejoras en la composición corporal -masa grasa y magra- en comparación con aquellos a los que se les había administrado inyecciones diarias de GH (28).

La diferencia más significativa fue la adherencia al tratamiento. Los pacientes consideraron las inyecciones semanales de somapacitan más convenientes que las inyecciones de GH diarias, al reducir la carga del tratamiento y la interferencia con la vida diaria. Estas ventajas podrían conducir a una mayor adherencia al tratamiento y a una disminución de las barreras para iniciar y continuar el tratamiento (6, 8, 9, 28).

6.2.2. Seguridad del tratamiento

Con relación a la seguridad y tolerabilidad, no se observaron anomalías clínicamente significativas entre las distintas formulaciones. La tasa de efectos adversos fue similar con ambos tratamientos y además fueron en su mayoría leves y de naturaleza transitoria (3, 6, 8, 9, 28). El efecto sobre el metabolismo de glucosa siempre ha resultado un tema controvertido. Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio observacional que concluye que el somapacitan, en comparación con la GH diaria, no afectó al metabolismo de glucosa. De hecho, en ambos grupos de tratamiento se obtuvieron efectos similares sobre los parámetros de glucosa (27).

6.2.3. Cómo administrar el tratamiento en la práctica clínica

A pesar de los mencionados beneficios, el cambio de GH diario a somapacitan plantea numerosas preguntas prácticas para especialistas que planean ofrecer la terapia a sus pacientes. Por ello, en diciembre de 2022 se publicó una revisión que ofrece recomendaciones basadas en evidencia para facilitar su utilización en la práctica clínica (38).

6.2.3.1. Dosis de administración

La dosis inicial difiere según edad y tratamiento concomitante. Las dosis recomendadas son las siguientes:

- En pacientes de 18-59 años: se deben administrar 1,5 mg/semana.
- En pacientes ≥ 60 años: se deben pautar 1,0 mg/semana.
- Mujeres en tratamiento con estrógenos orales: se deben administrar 2,0 mg/semana.

En pacientes previamente tratados con GH diaria, la primera dosis de somapacitan puede administrarse el día después de la última dosis de GH diaria.

Posteriormente, la dosis debe individualizarse en intervalos de 2 a 4 semanas con aumentos de dosis de 0,5 mg a 1,5 mg. La titulación de dosis debe basarse en la respuesta clínica del paciente, las reacciones adversas y los niveles séricos de IGF-1. La medición del biomarcador IGF-1 debe realizarse de 3 a 4 días después de la administración de la dosis para calcular el promedio semanal. Aunque los niveles de

IGF-1 recomendados son los incluidos dentro del rango de -2 a +2 SDS, se debe procurar los niveles objetivos incluidos en el límite normal-superior (de 0 a +2 SDS). Durante la administración de dosis de mantenimiento, en intervalos de 6 a 12 meses se debería realizar una evaluación de la eficacia y seguridad que incluya parámetros bioquímicos (IGF-1, glucosa y niveles lipídicos), composición corporal e índice de masa corporal (38).

6.2.3.2. Dosis olvidadas

En caso de omisión de dosis, el tratamiento se puede administrar dentro de los próximos 3 días. Si concurren más de 3 días, se debe omitir la dosis (38).

6.2.3.3. Poblaciones especiales de pacientes

- En mujeres embarazadas o en edad fértil no tratadas con métodos anticonceptivos se debe evitar el uso de somapacitan (debido a la evidencia limitada en esta población).
- En pacientes con hepatopatías severas (Child-Pugh C) no debería administrarse somapacitan. En pacientes con enfermedad hepática moderada (Child-Pugh B) la dosis de inicio debería ser de 1mg/semana y la dosis máxima de 4mg/semana.
- Pacientes con daño renal pueden requerir dosis de inicio menores (1 mg/semana).
- Los niveles de glucosa deben ser monitorizados en todos los pacientes que reciban somapacitan, especialmente en aquellos con factores de riesgo de diabetes mellitus. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 deben ser monitorizados de manera más estrecha y las dosis de antidiabéticos deben ser ajustadas al inicio de la terapia con somapacitan.

Haciendo uso de las recomendaciones mencionadas para somapacitan los pacientes se beneficiarán de una reducción de la carga del tratamiento y un aumento de la adherencia al mismo (38).

7. LIMITACIONES

Esta revisión presenta ciertas limitaciones entre las que debemos destacar que en algunas publicaciones el pequeño tamaño de la muestra y la subjetividad del diseño abierto impiden el alcance de la significación estadística. Además, revela una falta de datos sobre la población desatendida y apunta algunas lagunas en la investigación (impacto de la GH sobre el aumento de la mortalidad en pacientes no tratados, el desarrollo de las preparaciones de acción prolongada...) que podría abordarse mediante estudios adicionales. Asimismo, las diferencias de diseño entre los diferentes estudios dificultan una interpretación global de los resultados.

Sin embargo, se ha intentado recopilar datos de los estudios más recientes con el fin de ofrecer una revisión novedosa, actual y de calidad.

8. CONCLUSIONES

1. La terapia de reemplazo con rhGH se debe ofrecer a pacientes con AGHD rigurosamente diagnosticados. La dosificación varía en función de las características interpersonales.
2. El tratamiento con rhGH ha demostrado beneficios sobre: la calidad de vida, el perfil lipídico, la composición corporal, el metabolismo óseo, la masa muscular, los marcadores inflamatorios y de riesgo cardiovascular y el perfil hepático. Asimismo, no se ha demostrado asociación con mayor riesgo de tumor hipofisario.
3. La terapia de reemplazo con rhGH a dosis altas podría provocar efectos adversos relacionados con la retención de líquidos.
4. Se necesita investigación adicional para conocer el efecto sobre el aumento de la mortalidad observado en pacientes no tratados.
5. Los efectos del tratamiento con rhGH muestran diferencias en función de variables como el sexo, la edad de inicio de la enfermedad, la obesidad y la edad. El TRIM-AGHD ha demostrado ser una medida fiable para evaluar la repercusión de la enfermedad y la eficacia del tratamiento en los pacientes.

6. Las nuevas preparaciones de GH de acción prolongada (como el somapacitan), al administrarse semanalmente, reducen la carga del tratamiento y mejoran la adherencia al mismo, sin anomalías significativas en el efecto, la seguridad y la tolerabilidad.

9. BIBLIOGRAFÍA

(1) Hoffman AR, Mathison T, Andrews D, Murray K, Kelepouris N, Fleseriu M. Adult growth hormone deficiency: diagnostic and treatment journeys from the patients' perspective. *J Endocr Soc* [Internet]. 2022 [consulta, 26/7/2022];6(7):bvac077. Disponible en: <https://academic.oup.com/jes/article/6/7/bvac077/6584925>

(2) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med* [Internet]. 2021;18(3):e1003583. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>

(3) Rasmussen MH, Janukonyté J, Klose M, Marina D, Tanvig M, Nielsen LF, et al. Reversible albumin-binding GH possesses a potential once-weekly treatment profile in adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 [consulta, 26/7/2022];101(3):988–98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26727076/>

(4) van Bunderen CC, Lips P, Kramer MH, Drent ML. Comparison of low-normal and high-normal IGF-1 target levels during growth hormone replacement therapy: a randomized clinical trial in adult growth hormone deficiency. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2016 [consulta, 27/7/2022];31:88–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27118206/>

(5) Johannsson G, Nespithal K, Plöckinger U, Alam V, McLean M. Multi-centre phase IV trial to investigate the immunogenicity of a new liquid formulation of recombinant human growth hormone in adults with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2018 [consulta, 28/7/2022];41(8):919–27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29488103/>

- (6) Johannsson G, Feldt-Rasmussen U, Håkonsson IH, Biering H, Rodien P, Tahara S, et al. Safety and convenience of once-weekly somapacitan in adult GH deficiency: a 26-week randomized, controlled trial. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2018 [consulta, 28/7/2022];178(5):491–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29500310/>
- (7) van Bunderen CC, Deijen JB, Drent ML. Effect of low-normal and high-normal IGF-1 levels on memory and wellbeing during growth hormone replacement therapy: a randomized clinical trial in adult growth hormone deficiency. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2018 [consulta, 28/7/2022];16(1):135. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29980224/>
- (8) Johannsson G, Gordon MB, Højby Rasmussen M, Håkonsson IH, Karges W, Sværke C, et al. Once-weekly somapacitan is effective and well tolerated in adults with GH deficiency: a randomized phase 3 trial. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 [consulta, 28/7/2022];105(4):e1358–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022863/>
- (9) Otsuka F, Takahashi Y, Tahara S, Ogawa Y, Højby Rasmussen M, Takano K. Similar safety and efficacy in previously treated adults with growth hormone deficiency randomized to once-weekly somapacitan or daily growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2020 [consulta, 31/7/2022];93(5):620–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603494/>
- (10) Kildemoes RJ, Hollensen C, Biller BMK, Johannsson G, Takahashi Y, Rasmussen MH. Dose-exposure-IGF-I response of once-weekly somapacitan in adults with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2022 [consulta, 3/8/2022];187(1):27–38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35521713/>
- (11) Perotti M, Caumo A, Brunani A, Cambiaghi N, Casati M, Scacchi M, et al. Postprandial triglyceride profile after a standardized oral fat load is altered in growth hormone (GH)-deficient adult patients and is not improved after short-term GH replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2012 [consulta, 4/8/2022];77(5):721–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22519803/>

- (12) Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Nishizawa H, Bando H, Suda K, et al. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* [Internet]. 2014 [consulta, 5/8/2022];24(5):174–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25116471/>
- (13) Ikeda H, Kudo M. Long-term follow-up results of growth hormone therapy for patients with adult growth hormone deficiency. *Hormones (Athens)* [Internet]. 2015 [consulta, 5/8/2022];15(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732161/>
- (14) Cirese A, Radellini S, Guarnotta V, Giordano C. The visceral adiposity index is associated with insulin sensitivity and IGF-I levels in adults with growth hormone deficiency. *Endocrine* [Internet]. 2017 [consulta, 7/8/2022];56(3):579–88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27520559/>
- (15) Shimatsu A, Ishii H, Nishinaga H, Murai O, Chihara K. Safety and effectiveness of long-term growth hormone therapy in Japanese patients with adult growth hormone deficiency: a postmarketing, multicenter, observational study. *Endocr J* [Internet]. 2017 [consulta, 8/8/2022];64(7):651–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529275/>
- (16) Ishii H, Shimatsu A, Nishinaga H, Murai O, Chihara K. Assessment of quality of life on 4-year growth hormone therapy in Japanese patients with adult growth hormone deficiency: a post-marketing, multicenter, observational study. *Growth Horm IGF Res* [Internet]. 2017 [consulta, 8/8/2022];36:36–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28923784/>
- (17) Yamauchi I, Sakane Y, Yamashita T, Hirota K, Ueda Y, Kanai Y, et al. Effects of growth hormone on thyroid function are mediated by type 2 iodothyronine deiodinase in humans. *Endocrine* [Internet]. 2018 [consulta, 9/8/2022];59(2):353–63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274063/>
- (18) Yang H, Wang L, Qiu X, Yan K, Gong F, Zhu H, et al. Body composition and metabolic health of young male adults with childhood-onset multiple pituitary hormone deficiency after cessation of growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 [consulta, 9/8/2022];31(5):533–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29688888/>

- (19) Yang H, Yan K, Yuping X, Zhang Q, Wang L, Gong F, et al. Bone microarchitecture and volumetric bone density impairment in young male adults with childhood-onset growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2019 [consulta, 10/8/2022];180(2):145–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30481154/>
- (20) Zheng X, Cheng Q, Long J, Wang Y, Gong L, Wei Q, et al. Prevalence of low lean mass in patients with adult growth hormone deficiency with or without low-dose growth hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2019 [consulta, 11/8/2022];90(6):834–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30817014/>
- (21) Losa M, Castellino L, Pagnano A, Rossini A, Mortini P, Lanzi R. Growth hormone therapy does not increase the risk of craniopharyngioma and nonfunctioning pituitary adenoma recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 [consulta, 11/8/2022];105(5):1573–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112101/>
- (22) Wang Y, Zheng X, Xie X, Qian W, Ren Z, Chen Y, et al. Body fat distribution and circulating adiponin are related to metabolic risks in adult patients with newly diagnosed growth hormone deficiency and improve after treatment. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020 [consulta, 12/8/2022];132(110875):110875. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33254428/>
- (23) Momozono A, Hayashi A, Takano K, Shichiri M. The effectiveness of growth hormone replacement on energy expenditure and body composition in patients with adult growth hormone deficiency. *Endocr J* [Internet]. 2021 [consulta, 12/8/2022];68(4):469–75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33361693/>
- (24) Scarano E, Riccio E, Somma T, Arianna R, Romano F, Di Benedetto E, et al. Impact of long-term growth hormone replacement therapy on metabolic and cardiovascular parameters in adult growth hormone deficiency: comparison between adult and elderly patients. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 [consulta, 16/8/2022];12:635983. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33716985/>

- (25) Siegel S, Unger N, Streetz-van der Werf C, Karges W, Schilbach K, Schröder B, et al. Adults' adherence to growth hormone replacement in relation to medication-related beliefs, coping and quality of life - an exploratory analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 [consulta, 16/8/2022];12:680964. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34108940/>
- (26) Johannsson G, Touraine P, Feldt-Rasmussen U, Pico A, Vila G, Mattsson AF, et al. Long-term safety of growth hormone in adults with growth hormone deficiency: overview of 15 809 GH-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 [consulta, 16/8/2022];107(7):1906–19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35368070/>
- (27) Takahashi Y, Biller BMK, Fukuoka H, Ho KKY, Rasmussen MH, Nedjatian N, et al. Weekly somapacitan had no adverse effects on glucose metabolism in adults with growth hormone deficiency. *Pituitary* [Internet]. 2023;26(1):57–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-022-01283-3>
- (28) Dutta D, Mahajan K, Kumar M, Sharma M. Efficacy and safety of long-acting growth hormone in adult growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2022 [consulta, 16/8/2022];16(2):102421. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35158212/>
- (29) Melmed S. Idiopathic adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 [consulta, 23/8/2022];98(6):2187–97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23539718/>
- (30) Brod M, Højbjerg L, Adalsteinsson JE, Rasmussen MH. Assessing the impact of growth hormone deficiency and treatment in adults: development of a new disease-specific measure. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 [consulta, 25/8/2022];99(4):1204–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24438372/>
- (31) Fukuda I, Hizuka N, Muraoka T, Ichihara A. Adult growth hormone deficiency: current concepts. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 2014 [consulta, 25/8/2022];54(8):599–605. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070016/>

- (32) Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 [consulta, 19/8/2022];101(11):3888–921. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27736313/>
- (33) Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care: 2019 Aace growth hormone task force. *Endocr Pract* [Internet]. 2019 [consulta, 23/8/2022];25(11):1191–232. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760824/>
- (34) Loftus J, Camacho-Hubner C, Hey-Hadavi J, Goodrich K. Targeted literature review of the humanistic and economic burden of adult growth hormone deficiency. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019 [consulta, 29/8/2022];35(6):963–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30411985/>
- (35) Yuen KCJ, Llahana S, Miller BS. Adult growth hormone deficiency: clinical advances and approaches to improve adherence. *Expert Rev Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [consulta, 30/8/2022];14(6):419–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31721610/>
- (36) Lal RA, Hoffman AR. Perspectives on long-acting growth hormone therapy in children and adults. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 [consulta, 2/9/2022];63(6):601–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31939485/>
- (37) Fierro G, Hoffman AR. Treatment of the adult growth hormone deficiency syndrome with growth hormone: What are the implications for other hormone replacement therapies for hypopituitarism? *Growth Horm IGF Res* [Internet]. 2020 [consulta, 2/9/2022];52(101316):101316. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32229369/>

(38) Bidlingmaier M, Biller BMK, Clemmons D, Jørgensen JOL, Nishioka H, Takahashi Y. Guidance for the treatment of adult growth hormone deficiency with somapacitan, a long-acting growth hormone preparation. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022;13:1040046. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.1040046>

ANEXO I

Tabla 4. Ensayos clínicos sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con deficiencia de dicha hormona.

ESTUDIO	DISEÑO Y OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIÓN / MÉTODOS	RESULTADO
Rasmussen MH et al. (2016) [3]	<p>DISEÑO: Ensayo clínico aleatorizado, de fase 1, abierto, prospectivo, con control activo, de dosis múltiples y escalado de dosis.</p> <p>OBJETIVO: Valorar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética, la farmacodinamia y la tolerabilidad local de NNC0195-0092 frente la GH diaria.</p>	34 pacientes (25 varones y 9 mujeres).	<ul style="list-style-type: none"> - 26 pacientes recibieron NNC0195-0092 una vez por semana durante 4 semanas (con un rango de dosis de 0,02 a 0,12 mg/kg). - 8 pacientes recibieron inyecciones de Norditropin NordiFlex diarias durante 28 días 	<ul style="list-style-type: none"> - Con los niveles de dosis de 0,02, 0,04 y 0,08 mg/kg de NNC0195-0092 la cantidad de eventos adversos fue similar a los observados con Norditropin. Sin embargo, con niveles de dosis de 0,12 mg/kg los eventos adversos aumentaron. - El área bajo la curva [0-168 h]) y la concentración plasmática máxima de NNC0195-0092 aumentaron de manera dependiente a la dosis. - Los niveles de IGF-1 aumentaron de manera dependiente a la dosis y estuvieron elevados durante al menos 1 semana. Los niveles observados en los niveles de dosis de 0,02 mg/kg y 0,04 mg/kg de NNC0195-0092 fueron similares a los obtenidos con la administración diaria de GH.
van Bunderen CC et al. (2016) [4]	<p>DISEÑO: Ensayo clínico aleatorizado, abierto.</p> <p>OBJETIVO: Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con GH a diferentes niveles objetivo de IGF-1 (a niveles normal-bajo y normal-alto).</p>	32 pacientes (21 varones y 11 mujeres).	<ul style="list-style-type: none"> - 16 pacientes disminuyeron su dosis diaria de GH con un nuevo nivel objetivo de IGF-1 de -2 a -1 SDS durante 24 semanas. - 16 pacientes aumentaron su dosis diaria de GH con un nuevo nivel objetivo de IGF-1 de 1 a 2 SDS durante 24 semanas. 	- En los pacientes con un nivel objetivo de IGF-1 de 1 a 2 la circunferencia de la cintura disminuyó (especialmente en mujeres) y se produjo una sensación general de mejora en comparación con los pacientes con un nivel objetivo de IGF-1 normal-bajo. Sin embargo, se produjo una disminución del colesterol HDL (sobre todo en hombres) y episodios de mialgia.

GH: Hormona de crecimiento; IGF-1: Factor de crecimiento tipo insulina 1; SDS: desviación estándar; HDL: lipoproteína de alta densidad

Tabla 4. Ensayos clínicos sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con deficiencia de dicha hormona (continuación).

ESTUDIO	DISEÑO Y OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIÓN / MÉTODOS	RESULTADO
Johannsson G et al. (2018) [5]	<p>DISEÑO: Ensayo clínico de fase 4, abierto, multicéntrico.</p> <p>OBJETIVO: Valorar si la nueva formulación líquida rhGH induce la producción de BAbs en AGHD.</p>	78 pacientes (48 varones y 30 mujeres).	- Los pacientes fueron tratados durante 39 semanas con una formulación líquida de rhGH (Saizen) de entre 0,15 y 0,30 mg/día.	<ul style="list-style-type: none"> - Ningún paciente desarrolló BAbs. - La adherencia al tratamiento fue del 89,3 %. - Los perfiles de biomarcadores coincidieron con la exposición a la rhGH. - El 92,3% de los pacientes presentaron más de un efecto adverso durante el tratamiento. Sin embargo, la mayoría fueron leves o moderados y no se añadieron nuevos problemas de seguridad.
Johannsson G et al. (2018) [6]	<p>DISEÑO: Ensayo clínico aleatorizado, de fase 3, abierto, con control activo, multicéntrico.</p> <p>OBJETIVO: Valorar la seguridad, la tolerabilidad local y la satisfacción con el tratamiento de somapacitan una vez por semana frente a Norditropin® una vez al día.</p>	92 pacientes (50 varones y 42 mujeres).	<ul style="list-style-type: none"> - 61 pacientes recibieron somapacitan una vez a la semana. - 31 pacientes recibieron Norditropin una vez al día. - Se llevó a cabo una titulación de dosis de ambos tratamientos durante 8 semanas y luego se administraron a una dosis fija. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los niveles de IGF-I se mantuvieron entre 0 y 2 SDS durante todo el ensayo en ambos grupos. - Los efectos adversos fueron en su mayoría leves o moderados y de naturaleza transitoria. Los más comunes en ambos tratamientos fueron: nasofaringitis, cefalea y fatiga. - No se informaron reacciones clínicamente significativas en el lugar de la inyección de somapacitan ni se detectaron anticuerpos anti-somapacitan ni anti-GH. - Según la puntuación TSQM-9 (Cuestionario de satisfacción con el tratamiento para medicamentos) somapacitan es más conveniente para los pacientes que Norditropin (p= 0,0171).

rhGH: Hormona de crecimiento humana recombinante; BAbs: anticuerpos de unión; AGHD: deficiencia de la hormona de crecimiento en adultos; IGF-1: Factor de crecimiento tipo insulina 1; anticuerpos anti-GH: anticuerpos anti-hormona de crecimiento; TSQM-9: cuestionario de satisfacción con el tratamiento para medicamentos

Tabla 4. Ensayos clínicos sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con deficiencia de dicha hormona (continuación).

ESTUDIO	DISEÑO Y OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIÓN / MÉTODOS	RESULTADO
van Bunderen CC et al. (2018) [7]	<p>DISEÑO: Ensayo clínico aleatorizado, abierto.</p> <p>OBJETIVO: Valorar la cognición y el bienestar de los pacientes con AGHD durante el tratamiento con GH a diferentes niveles de IGF-1 (a niveles normales-bajos y normales-altos).</p>	32 pacientes (21 varones y 11 mujeres).	<ul style="list-style-type: none"> - 16 pacientes disminuyeron su dosis diaria de GH con un nuevo nivel objetivo de IGF-1 de -2 a -1 SDS durante 24 semanas. - 16 pacientes aumentaron su dosis diaria de GH con un nuevo nivel objetivo de IGF-1 de 1 a 2 SDS durante 24 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se observó que las mujeres con tratamiento a bajas dosis presentaban una mejor memoria de trabajo y estratégica. Sin embargo, también presentaban mayor fatiga y menor vigor. - Al contrario, en las mujeres el tratamiento a altas dosis parece resultar perjudicial para su rendimiento cognitivo, provocando una disminución de las funciones de la memoria prefrontal.
Johannsson G et al. (2020) [8]	<p>DISEÑO: Ensayo clínico aleatorizado, de fase 3, de grupos paralelos, controlado con placebo (doble ciego) y con control activo (abierto), multicéntrico.</p> <p>OBJETIVO: Investigar la eficacia y seguridad de somapacitan frente a placebo o GH diaria.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - En el periodo de estudio principal: 300 pacientes (145 varones y 155 mujeres). - En el periodo de extensión: 272 pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> - En el periodo de estudio principal (34 semanas): 120 pacientes recibieron somapacitan, 61 placebo y 119 GH diaria (Norditropin FlexPro) - En el periodo de extensión (52 semanas) algunos pacientes continuaron con el tratamiento administrado en la fase anterior y en otros se produjo un cambio: 114 continuaron con somapacitan, 52 pacientes continuaron con GH diaria, 55 pacientes cambiaron de placebo a somapacitan y 51 pacientes cambiaron de GH diaria a somapacitan. 	<ul style="list-style-type: none"> - A las 34 semanas, somapacitan redujo significativamente el porcentaje de grasa troncal en comparación con el placebo. También mejoró tanto la grasa visceral como la masa corporal magra y aumentaron los niveles de IGF-I SDS. - A las 86 semanas, las mejoras se mantuvieron tanto con somapacitan como con GH diaria. Somapacitan fue bien tolerado y tanto las reacciones en el lugar de la inyección como los efectos adversos fueron similares a los observados con la GH diaria.

AGHD: deficiencia de GH en adultos; GH: hormona de crecimiento; IGF-1: Factor de crecimiento tipo insulina 1; SDS: desviación estándar

Tabla 4. Ensayos clínicos sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con deficiencia de dicha hormona (continuación).

ESTUDIO	DISEÑO Y OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIÓN / MÉTODOS	RESULTADO
Otsuka F et al. (2020) [9]	<p>DISEÑO: Ensayo clínico aleatorizado, de fase 3, abierto, con control activo, multicéntrico.</p> <p>OBJETIVO: Evaluar la seguridad y eficacia de somapacitan una vez por semana frente a la GH diaria.</p>	62 pacientes (33 varones y 29 mujeres).	<ul style="list-style-type: none"> - 46 pacientes recibieron somapacitan. - 16 pacientes recibieron GH diaria. - Se llevó a cabo una titulación de dosis durante 20 semanas y después 32 semanas de dosis fija. 	<ul style="list-style-type: none"> - La tasa de eventos adversos por 100 años-paciente fue similar entre ambos grupos (somapacitan, 312,7; GH diaria, 309,8). 4 eventos adversos del grupo de somapacitan fueron graves, pero ninguno relacionado con el tratamiento. - No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a los criterios de valoración del tejido adiposo abdominal: VAT, SAT o TAT.
Kildemoes RJ et al. (2022) [10]	<p>DISEÑO: Se basa en 3 ensayos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -REAL 1: [8] -REAL 2: [6] -REAL JAPAN: [9] <p>OBJETIVO: Proporcionar información sobre la dosificación y la titulación del nuevo somapacitan mediante un análisis de niveles de IGF-1.</p>	330 pacientes (163 varones y 167 mujeres).	<ul style="list-style-type: none"> - Se analizaron 4363 muestras de concentración de somapacitan y 4880 muestras de IGF-1 de pacientes tratados con somapacitan. - Se evaluaron las dosis iniciales en base a la edad y terapia de estrógenos orales, así como la respuesta de IGF-1 a los cambios de dosis y se simuló la dosis perdida. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se demostró que las dosis iniciales en pacientes jóvenes y mujeres tratadas con estrógenos orales debían ser más altas. - En los pacientes que cambiaban del tratamiento diario con GH a somapacitan, se observó que la dosis de mantenimiento de somapacitan (mg/semana) era 8,2 veces mayor que la dosis previa de somatropina (mg/día). - El momento apropiado para la toma de muestras de IGF-1 es de 3 a 4 días después de la administración de la dosis de somapacitan. -En caso de omisión de dosis, el tratamiento se puede administrar con un retraso de hasta 3 días.
GH: hormona de crecimiento; VAT: tejido adiposo visceral; SAT: tejido adiposo subcutáneo; TAT: tejido adiposo total; IGF-1: Factor de crecimiento tipo insulina 1.				

Tabla 5. Estudios observacionales sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con deficiencia de dicha hormona.

ESTUDIO	DISEÑO Y OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIÓN / MÉTODOS	RESULTADO
Perotti M et al. (2012) [11]	DISEÑO: Estudio observacional prospectivo (de casos y controles). OBJETIVO: Investigar si el reemplazo de GH ejerce un efecto beneficioso sobre el metabolismo de los triglicéridos postprandiales.	9 pacientes (5 varones, 4 mujeres) y 9 sujetos controles sanos.	- Se sometió a los pacientes a una comida con gran carga de grasa al inicio del estudio y tras 6 meses de terapia con GH. - Para analizar los lípidos séricos se tomaron muestras de sangre antes y 8 h después de la carga de grasa y se compararon con los 9 sujetos de control sanos.	- Los pacientes con un nivel de triglicéridos en ayunas en el rango normal ($1,29 \pm 0,31$ mm) presentaron un aclaramiento postprandial retrasado en comparación con los controles sanos (nivel de triglicéridos a las 8 h: $3,82 \pm 0,83$ vs. $1 \pm 0,06$ mm; $P < 0,01$). - Con 6 meses de tratamiento con GH no se corrigió la hipertrigliceridemia postprandial.
Matsumoto R et al. (2014) [12]	DISEÑO: Estudio observacional retrospectivo. OBJETIVO: Investigar si la GHRT a largo plazo es un tratamiento eficaz para las comorbilidades hepáticas en la AGHD.	50 pacientes (19 varones y 31 mujeres).	- Se comparó la función hepática de 31 pacientes que habían recibido GHRT durante más de 24 meses con la de 19 pacientes de la misma edad y sexo a los que no se les había administrado.	- La GHRT durante al menos 24 meses logró mejorar los niveles de enzimas hepáticas séricas y el marcador fibrótico. - El aumento de peso corporal impactó negativamente en el efecto de GHRT.
Ikeda H et al. (2015) [13]	DISEÑO: Estudio observacional prospectivo. OBJETIVO: Evaluar los efectos a largo plazo de la terapia con GH.	83 pacientes (49 varones y 34 mujeres).	- Se realizó un seguimiento de los pacientes mediante mediciones del AHQ, de parámetros bioquímicos y de HbA1c antes del tratamiento, a los 6 meses y a los 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 años de tratamiento. - Los pacientes se subdividieron en grupos de edad de < 60 y ≥ 60 años y grupos de sexo de hombres y mujeres.	- Se observaron mejoras secuenciales y estabilización en la calidad de vida hasta los 6 años de seguimiento. - Se observó un aumento de los niveles de HbA1C y de HDL-c y una disminución de los valores de LDL-c. - No se produjeron cambios significativos en los niveles de glucosa, colesterol total o triglicéridos.

GH: hormona de crecimiento; mm: milímetros; GHRT: terapia de reemplazo con hormona de crecimiento; AGHD: deficiencia de GH en adultos; AHQ: cuestionario de hipopituitarismo en adultos; HbA1c: prueba de hemoglobina glicosilada; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad.

Tabla 5. Estudios observacionales sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con deficiencia de dicha hormona (continuación).

ESTUDIO	DISEÑO Y OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIÓN / MÉTODOS	RESULTADO
Ciresi A et al. (2017) [14]	<p>DISEÑO: Estudio observacional prospectivo (de cohorte)</p> <p>OBJETIVO: Evaluar el índice de adiposidad visceral en pacientes con AGHD antes y durante la terapia con GH.</p>	52 pacientes con AGHD (23 varones y 29 mujeres) y 50 controles sanos.	- Se realizó una evaluación clínica y metabólica completa al inicio del estudio y tras 12 y 24 meses de tratamiento con GH en los pacientes con AGHD y se comparó con los sujetos sanos emparejados como controles.	<p>- Durante el tratamiento con GH se observó un aumento significativo del IGF-1 ($p < 0,001$), HDL-c ($p < 0,001$) y tendencia al aumento del índice de sensibilidad a la insulina ($p = 0,055$). También se produjo una disminución significativa del colesterol total ($p < 0,001$) y del índice de adiposidad visceral ($p < 0,001$).</p> <p>- El índice de adiposidad visceral demostró ser un índice fiable de alteración metabólica, de evaluación de la adiposidad y un marcador muy útil para el seguimiento de estos pacientes en la práctica clínica.</p>
Shimatsu A et al. (2017) [15]	<p>DISEÑO: Estudio observacional multicéntrico.</p> <p>OBJETIVO: Estudiar la seguridad y eficacia a largo plazo de la terapia con GH.</p>	<p>De 387 pacientes registrados:</p> <p>- 334 pacientes fueron seleccionados para el análisis de seguridad.</p> <p>- 205 pacientes participaron en el análisis de efectividad (114 varones y 91 mujeres).</p>	<p>- Los pacientes recibieron Norditropin en forma de inyecciones de 0,021 mg/kg/semana divididas en 6-7 dosis por semana.</p> <p>- Se llevó a cabo un seguimiento mediante mediciones del metabolismo lipídico, del metabolismo de glucosa y de la composición corporal al inicio del estudio; tras 3, 6 y 12 meses; y anualmente. También se evaluaron las reacciones adversas a medicamentos y los eventos adversos graves.</p>	<p>- Se observó una marcada disminución del colesterol total con un inicio previo en el grupo de inicio en la infancia que en el grupo de inicio en adultos. El colesterol LDL también disminuyó, pero no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de inicio en adultos y en la infancia. El HDL-c presentó un aumento significativo tras 1 año de tratamiento en el grupo de inicio en adultos.</p> <p>- Se observó un aumento significativo en la masa corporal magra en mujeres de 2 a 4 años después del inicio del tratamiento con GH</p> <p>- 56 pacientes experimentaron (16,8 %) reacciones adversas a medicamentos, 12 (3,6 %) pacientes padecieron reacciones adversas a medicamentos graves y 35 (10,5 %) pacientes sufrieron eventos adversos graves. Esto demuestra un perfil favorable de seguridad y eficacia a largo plazo de la terapia.</p>

GH: hormona de crecimiento; AGHD: deficiencia de GH en adultos; IGF-1: Factor de crecimiento tipo insulina 1; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad.

Tabla 5. Estudios observacionales sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con deficiencia de dicha hormona (continuación).

ESTUDIO	DISEÑO Y OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIÓN / MÉTODOS	RESULTADO
Ishii H et al. (2017) [16]	<p>DISEÑO: Estudio observacional multicéntrico.</p> <p>OBJETIVO: Evaluar la calidad de vida de 161 pacientes japoneses con AGHD tratados con GH recombinante.</p>	<p>De 387 pacientes registrados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 161 pacientes fueron seleccionados para el análisis de calidad de vida. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes recibieron Norditropin en forma de inyecciones de 0,021 mg/kg/semana divididas en 6-7 dosis por semana. - Para evaluar la calidad de vida se valoraron las puntuaciones del AHQ al inicio del estudio; tras 3, 6 y 12 meses; y anualmente durante 4 años. 	<ul style="list-style-type: none"> - El tratamiento con GH produjo mejoras estadísticamente significativas de las puntuaciones AHQ tanto del dominio psicosocial como del físico. - Se produjo una limitación de la mejora de la calidad de vida en las mujeres (en comparación con los hombres) y en los casos de inicio en la infancia (frente a los casos de inicio en la edad adulta.).
Yamauchi I et al. (2018) [17]	<p>DISEÑO: Dos estudios observacionales retrospectivos.</p> <p>OBJETIVO: Conocer las funciones y los mecanismos de la GH en la regulación de la función tiroidea.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Primer estudio observacional: 20 pacientes con AGHD tratados con rhGH. -Segundo estudio observacional: 25 pacientes con acromegalia sometidos a cirugía transesfenoidal. 	<ul style="list-style-type: none"> - En ambos estudios observacionales se examinaron la fT3, la fT4 y la relación fT3/fT4 antes y después del tratamiento. - Posteriormente, se administró in vitro GH a cuatro líneas celulares humanas (HepG2, TSA201, MCF7 y HTC/C3) y se investigaron los cambios en los niveles de ARNm (ácido ribonucleico mensajero) de las yodotironina desyodasas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Primer estudio observacional: El nivel sérico de fT3 aumentó de manera significativa tras la terapia con rhGH de 2,38 a 2,78 pg/ml ($p < 0,001$) y el nivel de fT4 disminuyó de 1,115 a 1,065 ng/dl ($p = 0,081$). - Segundo estudio observacional: La cirugía transesfenoidal disminuyó de manera significativa la mediana de fT3 sérica de 3,03 a 2,53 pg/ml ($p < 0,001$) y aumentó la fT4 de 1,230 a 1,370 ng/dl ($p < 0,001$). -In vitro, la GH provocó una elevación significativa de: la expresión de D2 a nivel de ARNm en las células HTC/C3 ($p < 0,01$), la proteína D2 y su actividad.

AGHD: deficiencia de GH en adultos; GH: hormona de crecimiento; AHQ: cuestionario de hipopituitarismo en adultos; rhGH: hormona de crecimiento humana recombinante; fT3: triyodotironina libre; fT4: tiroxina libre; ARNm: ácido ribonucleico mensajero; pg/ml: picogramo/mililitro; ng/dl: nanogramo/decilitro

Tabla 5. Estudios observacionales sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con deficiencia de dicha hormona (continuación).

ESTUDIO	DISEÑO Y OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIÓN / MÉTODOS	RESULTADO
Yang H et al. (2018) [18]	<p>DISEÑO: Estudio observacional prospectivo (transversal)</p> <p>OBJETIVO: Conocer las consecuencias del cese de la rhGH en pacientes con AGHD.</p>	24 pacientes varones y 35 controles de la misma edad.	- Se valoraron los parámetros antropométricos y el perfil metabólico de 24 pacientes tras la interrupción de la terapia con rhGH durante una media de 7,1 años y se compararon con 35 sujetos que participaron como controles.	<p>- En el grupo AGHD, se produjo un incremento significativo del IMC y el 29,2% tenía obesidad. La masa libre de grasa fue significativamente menor, mientras que la masa grasa aumentó significativamente. Además, se observó un aumento de 17,7 cm en la circunferencia de la cintura.</p> <p>- La presión arterial sistólica y la diastólica fueron significativamente menores en el grupo AGHD.</p> <p>- El perfil lipídico fue similar, excepto un descenso de los niveles de HDL-c en los pacientes con AGHD.</p> <p>- Los pacientes con AGHD presentaron hiperuricemia.</p>
Yang H et al. (2019) [19]	<p>DISEÑO: Estudio observacional (casos y controles)</p> <p>OBJETIVO: Evaluar la DMOv y la microarquitectura ósea en adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento de inicio en la infancia tras la interrupción del tratamiento con rhGH.</p>	20 pacientes varones con CO-AGHD y 30 varones sanos de la misma edad y peso.	- Se valoraron la DMOv, la microarquitectura y la fuerza ósea estimada en pacientes con AGHD que habían interrumpido la terapia con rhGH durante $6,6 \pm 3,3$ años y se compararon con controles de la misma edad.	<p>En los pacientes con CO-AGHD:</p> <p>- Se produjo una disminución significativa de los niveles de IGF-1 ($p < 0,001$).</p> <p>- La DMOv total, cortical y trabecular, el área cortical, el grosor cortical y trabecular y la fracción de volumen óseo trabecular de la tibia y del radio ($p < 0,001$) también disminuyeron significativamente.</p> <p>- Se produjo una disminución significativa de los niveles de creatinina y de 8,4 kg de la fuerza de prensión ($p = 0,001$).</p> <p>- La rigidez ósea y la carga de falla en la tibia y en el radio se redujeron significativamente ($p < 0,001$).</p> <p>- El nivel sérico de IGF-1 fue un predictor positivo para: la DMOv total, cortical y trabecular, el área cortical, la rigidez ósea y la carga de falla de la tibia y del radio distal.</p>

rhGH: hormona de crecimiento humana recombinante; AGHD: deficiencia de GH en adultos; IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteína de alta densidad; DMOv: densidad ósea volumétrica; CO-AGHD: adultos con deficiencia de hormona de crecimiento de inicio en la infancia; IGF-1: factor de crecimiento tipo insulina 1

Tabla 5. Estudios observacionales sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con deficiencia de dicha hormona (continuación).

ESTUDIO	DISEÑO Y OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIÓN / MÉTODOS	RESULTADO
Zheng X et al. (2019) [20]	<p>DISEÑO: Estudio observacional retrospectivo.</p> <p>OBJETIVO: Investigar la prevalencia de masa magra baja en pacientes con AGHD que han recibido o no terapia con rhGH.</p>	<p>56 pacientes, de estos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 26 pacientes (9 varones y 17 mujeres) habían recibido tratamiento con GH (> 6 meses) - 30 pacientes (11 varones y 19 mujeres) no habían recibido tratamiento. 	<p>- Se llevaron a cabo análisis bioquímicos sanguíneos, medidas antropométricas y mediciones de la composición corporal. Los resultados de los pacientes que habían recibido terapia con rhGH se compararon con los de los pacientes a los que no se les había administrado el tratamiento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes que recibieron tratamiento con rhGH tenían niveles de CT, LDL-c y glucosa plasmática en ayunas significativamente menores que el grupo sin rhGH. - El porcentaje de pacientes con baja masa magra fue del 30,77% en el grupo que recibió GH y del 60% en el grupo que no la recibió. Los pacientes tratados con GH tenían una masa grasa significativamente menor que los pacientes no tratados con GH ($p < 0,05$). - El grupo de GH tenía niveles séricos de IGF-1 e IGFBP3 (proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina) significativamente mayores.
Losa M et al. (2020) [21]	<p>DISEÑO: Estudio observacional retrospectivo.</p> <p>OBJETIVO: Investigar si la terapia con rhGH en pacientes con AGHD (debido a un NFPA o un craneofaringioma) aumenta el riesgo de recurrencia del tumor hipofisario.</p>	<p>283 pacientes (181 varones y 102 mujeres). De estos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 123 pacientes iniciaron tratamiento con rhGH a dosis estándar - 160 participaron como controles. 	<p>Se comparó el riesgo de recurrencia del tumor en pacientes con AGHD tratados con rhGH con el de los no tratados.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La recurrencia del tumor hipofisario fue menos frecuente en los pacientes tratados con rhGH (19,5 %) que en los controles (29,7 %). - En pacientes con AGHD causado por un NFPA o un craneofaringioma no se encontró asociación entre el reemplazo con rhGH y un mayor riesgo de recurrencia tumoral. Sin embargo, la recurrencia sí fue mayor ante la presencia de enfermedad residual en la resonancia magnética basal y ante la ausencia de radioterapia.

AGHD: deficiencia de GH en adultos; rhGH: hormona de crecimiento humana recombinante; GH: hormona de crecimiento; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baja densidad; NFPA: adenoma hipofisario no funcionante

Tabla 5. Estudios observacionales sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con deficiencia de dicha hormona (continuación).

ESTUDIO	DISEÑO Y OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIÓN / MÉTODOS	RESULTADO
Wang Y et al. (2020) [22]	<p>DISEÑO: Estudio observacional prospectivo (de cohorte).</p> <p>OBJETIVO: Evaluar los cambios en la distribución de la grasa corporal, los lípidos séricos y los riesgos metabólicos de pacientes con AGHD antes y después del tratamiento con GH.</p>	60 pacientes (23 varones y 37 mujeres). De estos, 24 fueron evaluados después de al menos un año de tratamiento con GH.	<ul style="list-style-type: none"> - Se dividió a los pacientes en función de la cantidad de VAT (alto o bajo) y se compararon los parámetros metabólicos. - Se analizaron los cambios en la distribución de grasa tras el tratamiento con GH. - Se investigaron cuáles eran los mejores predictores de VAT al inicio y tras la terapia con GH. 	<ul style="list-style-type: none"> - Al inicio, el grupo de VAT más alto presentó peores parámetros de metabolismo de glucolípidos. - Los efectos de la terapia fueron la normalización de la distribución de la grasa, las mejoras del perfil lipídico y la disminución significativa del nivel de adiposina y de VAT. - Los mejores predictores de VAT al inicio del estudio fueron la grasa del tronco y el IGF-I, mientras que tras el tratamiento fueron la disminución de la adiposina y el aumento de la masa magra.
Momozono A et al. (2021) [23]	<p>DISEÑO: Estudio observacional prospectivo.</p> <p>OBJETIVO: Investigar el REE, la composición corporal y las condiciones metabólicas en pacientes con AGHD antes y tras el reemplazo con GH.</p>	15 pacientes (9 varones y 6 mujeres).	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes al inicio del estudio comenzaron con rhGH humana con una dosis inicial de 0,1 mg/día y posteriormente se realizó un ajuste de dosis. - Se valoró el REE, el gasto energético basal (BEE), la composición corporal y los marcadores serológicos antes de la terapia de reemplazo de GH y a los 4, 8 y 12 meses. 	<p>El tratamiento con GH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumentó de manera significativa los niveles séricos de IGF-1 después de 4, 8 y 12 meses. - Aumentó la relación REE y REE/BEE significativamente desde el inicio hasta los 4, 8 y 12 meses. - No produjo cambios en el peso corporal. Sin embargo, la masa corporal magra aumentó de manera significativa desde el inicio hasta los 4 y 8 y la masa grasa disminuyó a los 12 meses. - El metabolismo de los lípidos mejoró después de 4 y 8 meses.

AGHD: deficiencia de GH en adultos; GH: hormona de crecimiento; VAT: tejido adiposo visceral; IGF-1: factor de crecimiento tipo insulina 1; REE: gasto energético en reposo; BEE: gasto energético basal.

Tabla 5. Estudios observacionales sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con deficiencia de dicha hormona (continuación).

ESTUDIO	DISEÑO Y OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIÓN / MÉTODOS	RESULTADO
Scarano E et al. (2021) [24]	<p>DISEÑO: Estudio observacional comparativo.</p> <p>OBJETIVO: Evaluar la repercusión de 7 años de tratamiento con rhGH sobre los parámetros metabólicos y cardiovasculares en dos grupos de pacientes: adultos y ancianos con GHD.</p>	<p>- 196 pacientes con hipopituitarismo (125 pacientes presentaban GHD y 71 pacientes no padecían GHD).</p> <p>- 37 controles emparejados por edad.</p>	<p>- Se analizaron los parámetros metabólicos y cardiovasculares de los pacientes al inicio, a los 3 meses durante el primer año de terapia y cada 6 meses durante los siguientes 7 años.</p> <p>- Se realizó una división de los pacientes en dos grupos: adultos y ancianos, y se llevó a cabo una comparación de ambos grupos.</p>	<p>7 años de terapia con GH:</p> <p>- Produjo mejoras sobre la composición corporal, especialmente en pacientes con AGHD.</p> <p>- Mejoró el perfil lipídico: se observó una menor prevalencia de dislipidemia en ambos grupos de pacientes respecto a la población general.</p> <p>- Prácticamente no produjo cambios sobre el metabolismo de la glucosa ni sobre la prevalencia de DM.</p>
Siegel S. et al. (2021) [25]	<p>DISEÑO: Estudio observacional transversal.</p> <p>OBJETIVO: Analizar los factores psicológicos asociados a la adherencia al tratamiento con GH en pacientes con GHD.</p>	<p>107 pacientes adultos (57 varones y 50 mujeres).</p>	<p>-Los pacientes completaron autoevaluaciones relacionadas con la calidad de vida, con el afrontamiento de la enfermedad, y con sus creencias sobre los medicamentos.</p> <p>-Los resultados se correlacionaron con la adherencia de los pacientes a medicamentos generales y a la terapia específica con GH.</p>	<p>- Una mejor calidad de vida mental y una peor calidad de vida física se asociaron a una mayor adherencia específica a la terapia con GH.</p> <p>- Los pacientes utilizaron con mayor frecuencia la estrategia de afrontamiento activo, que se relacionó significativamente con la adherencia general y específica de GH.</p> <p>- El 92,5% de los pacientes relataron una fuerte creencia en la necesidad de su medicación, lo que se correlacionó de manera significativa con la adherencia a medicamentos.</p> <p>- La edad se asoció con una peor calidad de vida física, un mayor afrontamiento activo y una mayor creencia en la necesidad de medicación.</p>

rhGH: hormona de crecimiento humana recombinante; GHD: deficiencia de la hormona de crecimiento; AGHD: deficiencia de la hormona de crecimiento en adultos; DM: diabetes mellitus; GH: hormona de crecimiento

Tabla 5. Estudios observacionales sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con deficiencia de dicha hormona (continuación).

ESTUDIO	DISEÑO Y OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIÓN / MÉTODOS	RESULTADO
Johannsson G et al. (2022) [26]	DISEÑO: Estudio observacional (de cohorte). OBJETIVO: Evaluar la seguridad del tratamiento con GH.	15.809 pacientes (7990 varones y 7813 mujeres).	- Los pacientes fueron tratados con GH y seguidos con una duración media de 5,3 años y una duración máxima de 18,3 años. En este tiempo, se fueron recopilando los eventos adversos y las características clínicas de los pacientes, como el perfil lipídico y el metabolismo de glucosa.	- Se informaron acontecimientos adversos en el 51,2 % de los pacientes (en relación con el tratamiento en el 18,8 %). - Se informaron un total de 606 muertes (3,8%) (146 por neoplasias, 71 por trastornos cardíacos/vasculares, 48 por trastornos cerebrovasculares). -La incidencia de cáncer de novo fue comparable a la de la población general. - Los efectos sobre los niveles de lípidos/glucosa en sangre en ayunas fueron neutros.
Takahashi Y et al. (2022) [27]	DISEÑO: Estudio observacional basado en los datos de 3 ensayos clínicos: -REAL 1: [8] -REAL 2: [6] -REAL JAPAN: [9] OBJETIVO: Analizar los efectos a largo plazo de la LAGH sobre el metabolismo de glucosa.	557 pacientes (403 del REAL 1; 92 del REAL 2 y 62 del REAL JAPAN)	- Se compararon los efectos del somapacitan con la GH diaria y el placebo sobre la glucosa plasmática y la insulina en ayunas, la HbA1c, la resistencia a la insulina y el funcionamiento de las células beta.	- No se obtuvieron nuevos casos de diabetes mellitus con somapacitan. - En los pacientes que iniciaron terapia con GH diaria (sin tratamiento previo) al inicio se observaron niveles más altos de glucosa plasmática e insulina en ayunas y de resistencia a la insulina, no siendo así a las 86 semanas. Los niveles de HbA1c y del funcionamiento de las células beta no difirieron entre los grupos en ningún momento. - En pacientes previamente tratados, las diferencias observadas entre el somapacitan y la terapia con GH diaria en cuanto a los parámetros del metabolismo de glucosa no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los ensayos clínicos.

GH: hormona de crecimiento; HbA1c: hemoglobina glicosilada,

Tabla 6. Revisión sistemática y Metaanálisis sobre el tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes adultos con deficiencia de dicha hormona.

ESTUDIO	DISEÑO Y OBJETIVO	MUESTRA	INTERVENCIÓN / MÉTODOS	RESULTADO
Dutta D et al. (2022) [28]	<p>DISEÑO: Metaanálisis y revisión sistemática.</p> <p>OBJETIVO: Analizar la eficacia y seguridad de la terapia con GH de acción prolongada en la AGHD.</p>	5 estudios: 648 pacientes	Se llevaron a cabo búsquedas en bases de datos de ensayos clínicos aleatorizados que incluyeran pacientes AGHD que hubieran recibido GH semanal de acción prolongada en comparación con pacientes a los que se les hubiera administrado GH diaria o placebo.	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes que recibieron GH de acción prolongada presentaron un cambio en la masa magra y en la masa grasa en comparación con aquellos a los que se les había administrado inyecciones diarias de GH. Además, obtuvieron un tejido adiposo visceral significativamente menor y una mayor masa grasa ginoide. - No se produjeron diferencias significativas en los eventos adversos totales y graves entre el grupo de GH de acción prolongada y el grupo de controles. - Los usuarios de GH de acción prolongada presentaron una adherencia al tratamiento significativamente mayor.
GH: hormona de crecimiento; AGHD: deficiencia de GH en adultos.				