














# Primer posicionamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento en el adulto. Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

## First position statement on growth hormone deficiency in adults. Neuroendocrinology Working Group of the Mexican Society of Nutrition and Endocrinology

LESLY A. PORTOCARRERO-ORTIZ<sup>1</sup>, JESÚS CAJIGAS-SILVA<sup>1</sup>, ALFREDO NAVA-DE-LA-VEGA<sup>2</sup>,  
LOURDES BALCÁZAR-HERNÁNDEZ<sup>3</sup>, RICARDO A. ORTIZ-REYES<sup>4</sup>, GUADALUPE VARGAS-ORTEGA<sup>3</sup>,  
ALMA VERGARA-LÓPEZ<sup>5</sup>, JORGE A. VALDIVIA-LÓPEZ<sup>5</sup>, CORALYS ABREU-ROSARIO<sup>7</sup>, CARMEN NAVAS-MINERO<sup>8</sup>,  
ADRIANA BALDERRAMA-SOTO<sup>5</sup>, DANIEL CUEVAS-RAMOS<sup>9</sup>, MARIANA DELGADO-NAVA<sup>1</sup>  
Y ALFREDO A. REZA-ALBARRÁN<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neuroendocrinología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México; <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México; <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, IMSS, Ciudad de México; <sup>4</sup>Neuroendocrinología, Neurociencias y Neurocirugía Integral, Hospital Ángeles Universidad, Ciudad de México; <sup>5</sup>Servicio de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; <sup>6</sup>Edificio de Consulta Externa, Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes, Ags.; <sup>7</sup>Edificio de Consulta Externa, Centro Médico ABC, Ciudad de México; <sup>8</sup>Departamento de Endocrinología, Hospital Regional de Morelia, ISSSTE, Morelia, Mich.; <sup>9</sup>Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Clínica de Neuroendocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; <sup>10</sup>Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Clínica de Paratiroides y Hueso, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México. México

### RESUMEN

**Antecedentes:** La deficiencia de hormona del crecimiento en adultos (DHCA) es un trastorno clínico que se produce debido a una reducción en la producción de hormona del crecimiento por la glándula hipófisis, influenciada por factores relacionados con la edad y el sexo. Esta condición puede tener un impacto considerable en la composición corporal, el metabolismo y la calidad de vida. **Objetivo:** Establecer la postura de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología en la evaluación, diagnóstico y tratamiento de la DHCA. **Método:** Discusión de la literatura internacional y consenso para el diagnóstico y tratamiento de la DHCA. **Resultados:** Se muestra

### ABSTRACT

**Background:** Growth hormone deficiency in adults (AGHD) is a clinical disorder that occurs due to a reduction in growth hormone production by the pituitary gland, influenced by age and sex-related factors. This condition can have a significant impact on body composition, metabolism and quality of life. **Objective:** To establish the position of the Mexican Society of Nutrition and Endocrinology on the evaluation, diagnosis, and treatment of growth hormone deficiency in adults. **Method:** Discussion of international literature and consensus on the diagnosis and treatment of AGHD. **Results:** A review of international literature is presented, covering

#### \*Correspondencia:

Lesly A. Portocarrero-Ortiz  
E-mail: portocarrero.lesly@gmail.com

Fecha de recepción: 28-11-2024  
Fecha de aceptación: 22-05-2025  
DOI: 10.24875/RME.24000068

Disponible en internet: 22-10-2025  
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2025;12(SUPL 1):30-48

2462-4144 / © 2025 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

la revisión de la literatura internacional, epidemiología, causas, evaluación, diagnóstico y tratamiento de la DHCA. **Conclusiones:** Este posicionamiento permite la actualización y postura de la evaluación, las causas, el diagnóstico y el tratamiento de la DHCA.

**Palabras clave:** Hormona del crecimiento. Deficiencia. Sustitución hormonal. Hipopituitarismo.

## INTRODUCCIÓN

La Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE) está comprometida con la actualización de las directrices prácticas para el tratamiento de enfermedades endocrinológicas. Este primer documento de postura actualiza las recomendaciones para la evaluación, diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento en el adulto (DHCA). La decisión de adoptar un formato de consenso (en contraste con una guía clínica) responde a la limitada evidencia científica regional. Por ello, las recomendaciones se fundamentan en hallazgos de estudios y guías internacionales, complementados con la experiencia clínica acumulada por especialistas nacionales.

Las recomendaciones se estructuran en apartados para la detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la DHCA. Los temas de este posicionamiento se distribuyeron entre los autores, revisados en sesiones grupales hasta alcanzar un consenso, sometidos en rondas de validación para garantizar su aprobación unánime y asegurar claridad, aplicabilidad y rigor en las recomendaciones propuestas.

Este posicionamiento se elaboró siguiendo los lineamientos metodológicos de la herramienta de evaluación de guías para la investigación y evaluación II (AGREE II)<sup>1</sup> y los elementos de reporte para guías de práctica clínica en el ámbito de la salud (RIGHT)<sup>2</sup>.

La deficiencia de hormona del crecimiento (DHC) es un trastorno endocrino caracterizado por la insuficiente producción de hormona del crecimiento (HC) por la glándula hipófisis. Aunque la DHC se asocia comúnmente con la infancia y la adolescencia, sus manifestaciones en la población adulta son de considerable relevancia clínica. La falta de HC en adultos puede resultar en alteraciones significativas del

epidemiology, etiology, evaluation, diagnosis, and treatment of AGHD. **Conclusions:** This position statement allows for the updating and stance on the evaluation, etiology, diagnosis, and treatment of AGHD.

**Keywords:** Growth hormone. Deficiency. Hormone replacement. Hypopituitarism.

metabolismo, y se ha relacionado con una mayor morbilidad cardiovascular y disminución en la calidad de vida, lo que subraya la importancia de un diagnóstico oportuno y un manejo adecuado<sup>3,4</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La DHC puede desarrollarse durante la infancia y persistir durante la edad adulta, o adquirirse en esta etapa<sup>3,4</sup>. En los casos diagnosticados durante la infancia es necesaria la reevaluación en la edad adulta, debido a que entre un 40 y un 60% de los pacientes requieren la continuidad del tratamiento con HC. La importancia de su identificación se debe al incremento en la mortalidad de dos a tres veces más en estos pacientes, principalmente por el desarrollo de enfermedades cardiovasculares<sup>5</sup>.

La incidencia real de la DHC no está bien descrita debido a varios factores: la falta de estandarización de los criterios diagnósticos, la falta de identificación de síntomas asociados y el hecho de que no se evalúa de forma adecuada a todos los pacientes que cursan con esta afección. Se conoce que la incidencia de la DHC que inicia en la niñez es de alrededor de 33 casos por millón de personas por año; con base en esto, se puede considerar un promedio de 2 por cada 100,000 personas<sup>3,6</sup>. Por otro lado, la incidencia de DHC de inicio en la edad adulta se ha observado en 10 por cada millón de personas por año<sup>4,6</sup>.

En relación con las causas, las afecciones hipofisarias, así como su tratamiento (cirugía y radioterapia), justifican cerca del 67% de ellas. Otras causas, como los craneofaringiomas, los tumores no relacionados con la hipófisis y el traumatismo cerebral, generan menos del 10% de los casos<sup>7</sup>.

Con respecto a la prevalencia, es necesario combinar la ocasionada por tumores hipofisarios y la de inicio durante la niñez, consideradas las causas más habituales, obteniéndose un promedio estimado de 2 a 3 por cada 10,000 personas<sup>5,7</sup>.

---

## FISIOLOGÍA

---

La HC, también conocida como somatotropina, es secretada por las células del somatotropo en la hipófisis anterior. Es codificada por el gen *GH1* del cromosoma 17q22, el cual sintetiza un polipéptido de 191 aminoácidos, cuya estructura tridimensional es de una proteína de cuatro hélices unida por dos puentes disulfuro. Este gen codifica dos isoformas con pesos moleculares distintos: 22 y 20 kDa, siendo la primera la más abundante a nivel hipofisario y sanguíneo<sup>8-10</sup>.

La secreción fisiológica de HC es pulsátil y representa el 85% de la secreción diaria total<sup>9,10</sup>. Presenta un patrón relacionado con el ciclo circadiano, mostrando niveles séricos que varían entre picos y valles, alcanzando su mayor nivel durante la segunda mitad de la noche, relacionado con el inicio del sueño de ondas lentas<sup>8,10</sup>. Además, esta es influida por muchos factores, entre ellos: el sexo, el estado puberal, la nutrición, la actividad física, la composición corporal, el estrés, los esteroides gonadales y los niveles de insulina. Los niveles más altos se encuentran durante los primeros años de la adolescencia, con un estimado de 700 µg/día, siendo aproximadamente el doble de lo que se secreta en la edad adulta (400 µg/día)<sup>9,10</sup>. Es regulada por factores hipotalámicos como la hormona liberadora de hormona del crecimiento (HLHC), la cual promueve su síntesis y liberación, y la somatostatina (SST), que produce su inhibición<sup>8,10</sup>. Otras hormonas implicadas son el factor del crecimiento similar a insulina (IGF-1), producido por el hígado mediante el estímulo de HC, que se regula mediante un sistema de retroalimentación negativo, y también la ghrelina, un potente secretagogo mediante la estimulación de la HLHC<sup>10</sup>.

La HC inicia sus actividades metabólicas y promotoras del crecimiento al interactuar con el receptor de HC de la superficie celular, mediante un receptor

homodimérico perteneciente a la superfamilia de receptores de citocinas tipo 1, conformado por una región extracelular de unión a la HC, una región transmembranal y un dominio intracelular. Al unirse al receptor, provoca la dimerización de este y un cambio conformacional que activa las vías de señalización intracelulares, como la cinasa Janus (JAK) y la vía de transducción de señal y activador de la transcripción (STAT), específicamente la STAT5b, promoviendo la transcripción de varios genes, entre ellos: los de IGF-1, la proteína de unión a IGF 3 (IGFBP3), la subunidad ácido lábil (SAL) y el IGF-2<sup>8-10</sup>.

Las acciones de la HC periférica están mediadas principalmente por el IGF-1, sintetizado en el hígado (75%) y en algunos otros tejidos diana. El IGF-1 es una proteína de 70 aminoácidos que tiene una vida media más larga en la circulación que la HC, se encuentra en un 99% en la circulación y unido a las proteínas de transporte (IGFBP). Su principal función está relacionada con el crecimiento, incrementando la proliferación celular, promoviendo funciones específicas en los tejidos, ejerciendo efectos similares a los de la insulina y evocando acciones antiapoptóticas<sup>9,10</sup>.

---

## ACCIONES EN TEJIDO ADIPOSO

---

La HC se caracteriza por inducir la lipólisis del tejido adiposo, sin embargo los mecanismos moleculares que median este efecto son vastos y muchos de ellos aún no están esclarecidos<sup>11</sup>.

La lipólisis es un proceso fisiológico que proporciona ácidos grasos libres (AGL) en momentos de necesidad metabólica, estos AGL son sustratos energéticos esenciales para la síntesis de la mayoría de los lípidos. La HC regula el equilibrio entre la esterificación de los AGL y la lipólisis de los triglicéridos, por lo que desempeña un papel fundamental en la regulación del metabolismo lipídico y la homeostasis de la glucosa<sup>11</sup>.

El aumento de los AGL circulantes, inducido por la HC, está relacionado causalmente con los efectos antagonistas de la HC sobre la captación de glucosa basal. Por otra parte, la HC tiene un efecto inhibitorio de la lipogénesis inducida por insulina, además de un efecto de activación de la vía MEK-ERK, la cual tiene

un papel clave en la inactivación del receptor activado por proliferadores peroxisomales  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) y la regulación a la baja de la proteína específica de tejido adiposo 27 (FSP27), aumentando así la lipólisis y la resistencia a la insulina<sup>12</sup>. La FSP27 es una proteína reguladora de la lipólisis, que promueve el almacenamiento fisiológico de grasa en el tejido adiposo e inhibe la descomposición injustificada de grasa sin un estímulo externo<sup>13</sup>.

La HC influye en otras características del tejido adiposo, tales como la senescencia, la diferenciación de las subpoblaciones de adipocitos, la fibrosis y la generación de depósitos de grasa en distintas localizaciones anatómicas<sup>12,14</sup>. Integra la respuesta adrenérgica en el tejido adiposo blanco para promover la formación de adipocitos beige (pardeamiento) por medio de la activación de la STAT5<sup>15</sup> y aumenta la actividad de la lipasa sensible a hormonas y de la lipasa de triglicéridos del tejido adiposo (ATGL). También reduce la expresión del receptor de insulina y disminuye la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo<sup>14,15</sup>. Es por ello que las alteraciones en la secreción y acción de la HC pueden culminar en el depósito anormal de grasa subcutánea, disfunción del adipocito, lipotoxicidad, resistencia a la insulina y enfermedades metabólicas relacionadas<sup>12-15</sup>.

## ACCIONES EN TEJIDO MUSCULOESQUELÉTICO

El tejido musculoesquelético es un objetivo primario del IGF-1, expresado por el estímulo de la HC<sup>16</sup>. A nivel muscular, la acción de la HC puede ser directa o indirecta (mediada por la producción inducida de IGF-1). El papel clásico de la HC en el músculo es la producción de un balance nitrogenado positivo, la síntesis proteica, el crecimiento muscular y la disponibilidad de sustratos (lipólisis y glucogenólisis). En respuesta al aumento de la carga o al daño del miocito, los mioblastos expresan IGF-1, el cual aumenta la síntesis de proteínas y el tamaño celular<sup>16,17</sup>.

El IGF-1 es clave para la regulación tanto de vías anabólicas como catabólicas en el músculo esquelético.

El IGF-1 aumenta la síntesis proteica del músculo esquelético por las vías PI3K/Akt/mTOR y PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  y potencia la regeneración del músculo esquelético mediante la activación de las células madre. Así mismo, regula la autofagia, lo que puede contribuir a la hipertrofia muscular y/o inhibir la atrofia del músculo esquelético<sup>16,17</sup>. Otro efecto del IGF-1 a nivel muscular es la inhibición de la miostatina, un miembro de la superfamilia del factor del crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que regula negativamente la masa muscular<sup>18</sup>.

A nivel óseo, la HC y el IGF-1 son reguladores clave de la homeostasis ósea a lo largo de la vida, manteniendo el crecimiento óseo longitudinal y la maduración del esqueleto durante la adolescencia y la masa ósea en los adultos<sup>19</sup>.

El eje HC/IGF-1 ejerce diferentes acciones en el sistema óseo, tales como la regulación del remodelamiento óseo, la adiposidad de la médula ósea y el metabolismo mineral<sup>20</sup>. La HC induce la síntesis del IGF-1 esquelético, la captación de sulfato, la hipertrofia de los osteoblastos, la proliferación de los precondrocitos, el ensanchamiento de la placa epifisaria, la estimulación del crecimiento del cartílago, la mineralización y la remodelación ósea. El IGF-1 actúa sobre la remodelación ósea de forma endocrina, paracrina y autocrina, aumentando la diferenciación celular de los osteoblastos y osteoclastos. Así mismo, es un factor de acoplamiento para la formación y la reabsorción ósea por medio de la regulación del ligando del receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL) y su receptor señuelo, la osteoprotegerina<sup>20,21</sup>, aunado a su efecto sobre la diferenciación de los condrocitos y el aumento de la masa ósea predominantemente a nivel cortical. El IGF-1 expresado localmente media la división de los condrocitos y la osificación endocondral, culminando en el crecimiento longitudinal del hueso<sup>22</sup>.

Por otra parte, las proteínas de unión a IGF-1, producidas sistémica y localmente, pueden tener acciones directas sobre la remodelación ósea, independientemente de los cambios en la disponibilidad de IGF-1. Es importante destacar que IGFBP2 e IGFBP4 ejercen efectos opuestos sobre los osteoblastos y la osteoblastogénesis: IGFBP2 estimula la osteoblastogénesis, mientras que IGFBP4 la inhibe<sup>20,22</sup>.

Por otra parte, la HC y el IGF-1 pueden estimular la síntesis de varias citocinas, como la interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que también promueven la proliferación y activación de los osteoclastos<sup>22</sup>. En cuanto al metabolismo mineral óseo, la HC y el IGF-1 contribuyen a la homeostasis del calcio, estimulando la hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D a nivel renal por acción de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa y aumentando la reabsorción tubular de fosfato<sup>22,23</sup>. La HC y el IGF-1 podrían influir en el ritmo ultradiano de la hormona paratiroidea (PTH), que se caracteriza por componentes tónicos y pulsátiles sensibles a los niveles séricos de calcio ionizado y calcitriol<sup>24</sup>.

## ACCIONES EN EL CEREBRO

En el sistema nervioso, la HC y el IGF-1 estimulan el crecimiento, el desarrollo y la mielinización del cerebro, teniendo funciones procognitivas y neuroprotectoras. La presencia de HC en líquido cefalorraquídeo indica que es capaz de atravesar las barreras hematoencefálica y hematoespinal. Tanto el receptor de HC como la propia HC se expresan ampliamente en el cerebro<sup>25,26</sup>.

Existe una síntesis local de HC en el hipocampo, relacionada con la memoria y la cognición<sup>26</sup>. El eje HC/IGF-1 interviene en la plasticidad cerebral inducida por la neurogénesis, esto se relaciona con los diversos efectos cognitivos de la HC y el IGF-1. La HC y el IGF-1 afectan a la génesis de neuronas, astrocitos, células endoteliales y oligodendrocitos. El IGF-1 aumenta la proliferación de células progenitoras y el número de nuevas neuronas, oligodendrocitos y vasos sanguíneos en el giro dentado del hipocampo. En la corteza cerebral adulta, el IGF-1 solo afecta a la oligodendrogénesis. Por otra parte, las alteraciones en las vías de señalización de la HC afectan al número de neuronas y astrocitos durante el desarrollo y la edad adulta<sup>27</sup>. La señalización central de HC también promueve las adaptaciones neuroendocrinas durante situaciones de estrés y la privación de alimentos<sup>28</sup>.

A nivel celular, la pérdida de HC e IGF-1 conduce a un deterioro de la excitabilidad neuronal, junto con cambios en las proteínas sinápticas, incluyendo

el receptor NMDA (*N*-metil-d-aspartato)<sup>29</sup>. Se ha demostrado que la administración de hormona del crecimiento recombinante humana (hCrh) regula dinámicamente la transmisión sináptica excitatoria e inhibitoria en las neuronas piramidales del hipocampo<sup>30</sup>.

## MEDICIONES DE IGF-1 (ENSAYOS) Y EVALUACIÓN CLÍNICA

### Evaluación clínica

La deficiencia de HC en adultos se asocia con obesidad central, pérdida de masa muscular magra, disminución de la masa ósea y disminución en la calidad de vida. La masa grasa aumenta, al igual que las concentraciones de colesterol, lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos y apolipoproteína B (ApoB). Aunque la HC antagoniza la acción de la insulina, la deficiencia de HC en adultos también puede estar asociada con hiperglucemia y diabetes, probablemente agravada por la adiposidad central que suele estar presente en estos pacientes. A nivel cardiovascular, la función del ventrículo izquierdo y la capacidad de ejercicio están reducidas. Como ya se ha mencionado, la densidad mineral ósea y el recambio óseo disminuyen, lo que conduce a osteopenia, fragilidad esquelética e insensibilidad moderada a la PTH, características que están asociadas con un mayor riesgo de fractura esquelética<sup>31</sup>.

### Mediciones de IGF-1

La secreción de HC es pulsátil y como consecuencia, la medición de niveles aleatorios no tiene utilidad diagnóstica en la evaluación de la DHC. El diagnóstico de la DHC generalmente se basa en la demostración de la falta de respuesta secretora de HC a uno de varios agentes farmacológicos que normalmente desencadenan su secreción. Los niveles séricos de IGF-1 carecen de variación diurna y reflejan la acción de la HC, por lo que se ha investigado la utilidad del IGF-1 sérico en el diagnóstico de la deficiencia de HC<sup>22,31</sup>.

Las concentraciones de IGF-1 en los primeros años de vida son muy bajas, aumentan progresivamente durante la infancia y al llegar a la pubertad presentan

un fuerte incremento que es paralelo al aumento de la secreción de HC y de los esteroides gonadales. Las concentraciones son máximas en el adulto joven y a partir de la vida adulta se produce una disminución lenta y progresiva. Las concentraciones de IGF-1 son más elevadas en el sexo femenino, sobre todo en la pubertad, adelantándose en 1-2 años el pico máximo. Debido a esta variabilidad de los valores de referencia, es de gran utilidad, sobre todo en el seguimiento de los pacientes, transformar las concentraciones de IGF-1 en puntuaciones de desviación estándar (DE) respecto a edad y sexo. Para cualquier edad, la normalidad está comprendida entre  $\pm 2$  DE<sup>31</sup>.

La mayoría de los adultos con deficiencia de HC tienen niveles séricos de IGF-1 que están en la mitad inferior del rango normal o son francamente bajos, es decir, puntuación de IGF-1  $< 0$  DE. Por lo tanto, los niveles séricos de IGF-1  $> 0$  DE en adultos sin reemplazo sugieren que la probabilidad de deficiencia de HC es muy baja<sup>22,31</sup>.

Los pacientes con  $\geq 3$  deficiencias adicionales de hormonas hipofisarias, niveles séricos bajos de IGF-1 (IGF-1  $< -2$  DE) y antecedentes de lesiones de masa selar, cirugía hipofisaria o radioterapia tienen probabilidad de más del 95% de tener DHC y pueden prescindir de las pruebas de estimulación<sup>22,31</sup>.

### Factores que considerar de las medidas de IGF-1

A diferencia de la HC, las concentraciones de IGF-1 permanecen relativamente estables durante el día y no se ven afectadas por la ingesta ni por el tipo de alimento, por lo que la extracción de la muestra para la determinación de IGF-1 durante el día no necesita una estricta estandarización<sup>22,31</sup>.

El IGF-1 circula en su mayor parte unido a IGFBP-3, hasta en un 90%, y en menor medida a la IGFBP-5 y a la SAL, con las que forma un complejo ternario de alto peso molecular que alarga su vida media. Por lo anterior, es necesario preparar la muestra para separar el IGF-1 de estas, ya que de otra forma se sobreestima su concentración. Existen varios métodos para separar el IGF-1 de sus proteínas de unión, de los cuales el más comúnmente utilizado es la precipitación con ácido-alcohol<sup>32</sup>.

En relación con la preparación estándar, se debe usar la IGF-1 recombinante humana 87/518 o 02/254 y los valores deben presentarse en unidades de masa (ng/ml o  $\mu\text{g/l}$ ). Los inmunoensayos deben usar anticuerpos monoclonales altamente específicos y sensibles. Los métodos actualmente disponibles están calibrados con el estándar WHO NIBSC IS 02/254 de IGF-1 recombinante, con una pureza superior al 97% (Liaison de DiaSorin, iSYS de IDS). Dos nuevos inmunoensayos, el ROCHE Elecsys® y el IMMULITE 2000®, están calibrados con la nueva generación SI 02/254. Es importante remarcar la necesidad de expresar los resultados como puntuación Z (DE respecto a los valores promedio para edad y sexo), lo que permitirá realizar el seguimiento evolutivo de los pacientes a pesar de los cambios en los inmunoensayos. En la población mexicana no hay estudios en los que se haya determinado los niveles normales de IGF-1, por lo que se deberán utilizar los valores de los normogramas de los métodos analíticos antes mencionados<sup>32,33</sup>.

## CAUSAS

Cuando un adulto presenta DHC, podemos encontrarlos ante dos escenarios distintos: que la DHC se haya diagnosticado desde la infancia o bien que se haya adquirido en la edad adulta<sup>34</sup>. Para fines de clasificación de sus causas, hablaremos de la DHC adquirida en la edad adulta y de la DHC de inicio en la infancia. La DHCA se asocia frecuentemente con daño a la región hipotálamo-hipofisaria, como resultado de una lesión en dicha región y sus tratamientos (cirugía y/o radiación). En la década pasada se describieron con mayor frecuencia casos de lesión cerebral traumática, hemorragia subaracnoidea, eventos cerebrovasculares e infecciones que causen este trastorno. En algunas ocasiones, la DHC puede ser transitoria<sup>34,35</sup>.

Es frecuente que no sea posible determinar si la DHC se origina en la falta del estímulo por el hipotálamo o si el daño se localiza en el somatotropo<sup>35</sup>. Las principales causas de DHC se describen en la tabla 1.

Aproximadamente el 50% de todos los casos de DHCA aparece como consecuencia de un tumor hipofisario. La secuencia usual de deficiencias hormonales

Tabla 1. Causas de deficiencia de HC

Deficiencia de HC en el adulto	
<b>Adquiridas en la edad adulta</b>	<b>Vascular</b>
Traumática	Relacionada con el embarazo
Resección quirúrgica	Aneurismas
Daño por radiación	Apoplejía hipofisaria
Lesión cerebral traumática	Hemorragia subaracnoidea
<b>Inflamatoria/infiltrativa</b>	<b>Neoplásicas</b>
Hipofisitis primaria	Adenoma hipofisario
Linfocítica	Masas paraselares
Granulomatosa	Quistes de bolsa de Rathke
Xantomatosa	Quistes dermoides
Hipofisitis secundaria	Meningioma
Sarcoidosis	Germinoma
Histiocitosis X	Glioma
Granulomatosis de Wegener	Craneofaringioma
Hemocromatosis	Tumor hipotalámico
Anticuerpos hipofisarios o anticuerpos Pit-1	Metástasis
	Neoplasia hematológica maligna
<b>Infecciones</b>	<b>Fármacos</b>
Tuberculosis	Análogos de somatostatina
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	
Micosis	<b>Idiopática</b>
Parásitos	
Viral	
Deficiencia de HC de inicio en la infancia	
<b>Congénitas</b>	<b>Causas perinatales</b>
Defectos de factores de transcripción	Lesión hipotalámica o hipofisaria
Defectos en el gen del receptor de HLHC	Hipoxia neonatal
Defectos en el gen de HC	
Defectos post-receptor	<b>Causas adquiridas</b>
Asociada a defectos estructurales	Similares a las de la edad adulta
Labio y paladar hendido.	
Síndrome de incisivo central y maxilar único	

HC: hormona del crecimiento; HLHC: hormona liberadora de hormona del crecimiento.

vista en el hipopituitarismo por la presencia de un tumor o su cirugía es la pérdida del somatotropo (HC), seguida del gonadotropo (LH y hormona folículoestimulante), tirotrópico (TSH) y finalmente el corticotropo (ACTH), recuérdese la mnemotecnica, SOGOTIC (SOmatotropo-GONadotropo-TIrotropo-Corticotropo)<sup>34,36</sup>.

Radioterapia: la DHCA es generalmente la primera secuela endocrina de la radioterapia en la región hipotálamo-hipofisaria, a menudo se presenta antes que

otras deficiencias, especialmente cuando se usaron dosis mayores a 18 Gy<sup>36</sup>.

Trauma: la DHCA es el déficit más frecuente en pacientes con hipopituitarismo causado por lesión cerebral. Puede ser transitoria, especialmente en los primeros 12 meses después del evento traumático<sup>34,36</sup>.

Hipofisitis: a diferencia de otras causas de hipopituitarismo, en la hipofisitis autoinmune, la DHC es la menos frecuente<sup>36</sup>.

Anormalidades inmunitarias: aunque raras, se han descrito deficiencias asociadas a inhibidores de tirosina cinasa, como el imatinib, y al ipilimumab (un inhibidor del punto de control inmunitario), con un efecto directo de anticuerpos<sup>34,37</sup>.

De estas causas se derivan los factores de riesgo para presentar DHC:

- Sobrevivientes de cáncer en la infancia que se hayan expuesto a radiación del SNC, esta es dependiente de la dosis y del tiempo; dosis tan bajas como 10 Gy se han asociado a DHC<sup>37,38</sup>.
- Pacientes que hayan tenido disfunción hipofisaria debido a accidentes en vehículos motorizados<sup>37,38</sup>.
- Enfermedades autoinmunes o granulomatosas que pueden relacionarse con hipofisitis: lupus eritematoso sistémico, vasculitis, sarcoidosis e histiocitosis de células de Langerhans<sup>37,38</sup>.

## DIAGNÓSTICO

En los adultos con enfermedad hipotálamo/hipofisaria que tienen tres o más deficiencias de los ejes hipofisarios y un valor bajo de IGF-1 se hace diagnóstico de DHCA; el valor predictivo positivo (VPP) en dicha situación es del 96-100% y no se requiere la realización de pruebas dinámicas para corroborar el diagnóstico<sup>39</sup>. Cuando hay una causa congénita o genética establecida o evidencia de daño irreversible en el área hipotálamo-hipofisaria en la niñez, no es necesario realizar nuevas pruebas en la vida adulta. En ausencia de tales circunstancias, alrededor del 40% de los niños con DHC recupera la función de secreción de HC y, por lo tanto, habrá necesidad de repetir pruebas para confirmar o excluir el diagnóstico de DHC (ver apartado de Deficiencia de hormona del crecimiento y transición)<sup>40</sup>.

Existen varias pruebas dinámicas para valorar la función de secreción de HC. Es importante tomar en cuenta factores fisiológicos del paciente que influyen en el resultado de las pruebas; dichos factores incluyen el índice de masa corporal (IMC), la adiposidad visceral (personas con mayor adiposidad tienen respuestas menores de HC), el sexo y el estado de esteroides sexuales (los estrógenos aumentan la

respuesta) y la edad (la edad avanzada se asocia a menores respuestas de HC)<sup>40,41</sup>. Las enfermedades crónicas disminuyen la secreción de HC, por lo que las pruebas de estimulación deben realizarse teniendo en cuenta que un periodo catabólico de una enfermedad puede llevar a un falso diagnóstico; esta misma razón explica el hallazgo de valores bajos de IGF-1 en ausencia de DHC en personas con episodios de catabolismo por diversos padecimientos<sup>39,41</sup>. Por ejemplo, en pacientes con cirrosis hepática avanzada, los niveles de IGF-1 pueden reducirse hasta un 60-80% debido a la destrucción del tejido hepático, que es el principal sitio de producción de esta hormona. En la enfermedad renal crónica en etapa terminal, la resistencia a la acción de la HC provoca una disminución del 40-50% en las concentraciones de IGF-1. En casos de diabetes *mellitus* descontrolada, el estrés metabólico reduce los niveles de IGF-1 en aproximadamente un 55%, mientras que en la desnutrición proteica grave, la falta de nutrientes esenciales causa caídas de hasta el 70%. Incluso, en situaciones agudas como la sepsis grave, la inflamación sistémica suprime la síntesis de IGF-1 en un 75% durante las primeras 72 horas. De tal manera que el hallazgo aislado de concentraciones bajas de IGF-1 no implica el diagnóstico automático de DHC<sup>32-34,37,39-42</sup>.

Los puntos de corte para establecer el diagnóstico de DHCA son diferentes para cada prueba dinámica; para la prueba combinada de HLHC y arginina, se han propuesto puntos de corte diferentes para rangos de IMC. En general, se acepta que los resultados deben ser anormales en al menos dos pruebas de estimulación para establecer el diagnóstico. Se mencionarán solamente las pruebas que pueden hacerse en México<sup>40,42</sup>.

### Prueba de hipoglucemia

Se administra 0.1 unidades/kg de insulina rápida por vía intravenosa en ayuno, por la mañana; en pacientes con estados de resistencia a la insulina, la dosis requerida puede ser de 0.15-0.2 unidades/kg. Se considera que para que la prueba sea interpretable debe obtenerse un valor nadir de glucosa menor a 40 mg/dl, los niveles de glucosa deben vigilarse durante la prueba. Se mide glucosa y niveles de HC en los tiempos 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la administración

de insulina. Un nivel pico de HC menor de 5.0 µg/l se considera compatible con DHCA y un valor pico menor de 3 µg/l con deficiencia grave<sup>39,40,42</sup>. Un estudio mostró que el punto de corte de 5.0 µg/l minimizaba errores en la clasificación (deficientes y no deficientes) y tenía una sensibilidad del 96%, especificidad del 92% y VPP del 93%, mientras que usar un punto de corte de 3.3 µg/l tenía sensibilidad del 89%, con especificidad del 95% y VPP del 96%, por lo que el clínico debe considerar ambos puntos de corte al interpretar juiciosamente la prueba. Esta prueba no se debe realizar en pacientes con crisis epilépticas, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, daño cerebral traumático, embarazo y edad mayor de 65 años<sup>42</sup>.

La prueba debe realizarse con estricta supervisión por personal médico capacitado, en hospitalización. Si se presentan datos clínicos de hipoglucemia grave, incluyendo neuroglucopenia, se puede utilizar glucosa por vía intravenosa y continuar con las tomas de muestra de la prueba. Los candidatos ideales son los pacientes jóvenes, con buen estado de salud cardiovascular y neurológica. Después de la realización de la prueba se recomienda dieta alta en carbohidratos, monitoreo de cifras de glucosa y si estas se encuentran dentro de la normalidad, el paciente puede ser egresado con un acompañante y no deberá conducir automóvil. Si se cuenta con recursos para realizar las pruebas de glucagón y macimorelina, y en ambas pruebas el paciente muestra resultados anormales, resulta entonces innecesario realizar la prueba de hipoglucemia<sup>42,43</sup>.

### Prueba de estimulación con glucagón

La duración de esta prueba es mayor que la de otras, el pico de HC ocurre entre los 120 y los 180 minutos. Se administra 1 mg de glucagón en personas que pesan menos de 90 kg y 1.5 mg en personas que pesan más de 90 kg por vía intramuscular. Se realizan mediciones de glucosa y de HC cada 30 minutos durante 4 horas. Una respuesta normal en personas con IMC normal es un valor mayor a 3 µg/l de HC; el punto de corte para personas con sobrepeso u obesidad es 1 µg/l de HC<sup>43</sup>. Debe vigilarse la glucemia debido a que el glucagón estimula la liberación de insulina y debe indicarse al

paciente que ingiera alimentos en pequeña cantidad y de forma frecuente después de la prueba, para disminuir el riesgo de hipoglucemia tardía. Los efectos colaterales durante la prueba son náuseas, vómitos y diaforesis, que ocurren en hasta el 30% de los pacientes. Un estudio evaluó si la administración de 3 mg de la formulación nasal de glucagón podría ser una prueba de estimulación de HC, pero los resultados mostraron que el glucagón nasal no fue un estímulo suficiente para probar si un paciente tiene DHC<sup>41-44</sup>.

### Prueba de estimulación con macimorelina

La macimorelina es un agonista sintético del receptor de ghrelina y un estímulo potente de la liberación de HC. Se administra por vía oral y se miden las concentraciones de HC cada 30 minutos durante 2 horas. El punto de corte propuesto inicialmente fue de 2.8 µg/l, pero se ha modificado posteriormente y en la actualidad es el mismo que para la prueba de hipoglucemia inducida por insulina (5.0 µg/l), que tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 96%. Cuando se comparó esta prueba con la de hipoglucemia por insulina, el punto de corte de 5.0 µg/l para ambas pruebas tuvo una concordancia negativa del 94% y concordancia positiva del 82%. La macimorelina puede causar prolongación del intervalo QT, por lo que se recomienda suspender los fármacos que tengan este mismo efecto<sup>42-44</sup>.

---

## TRATAMIENTO

---

### Objetivos del tratamiento

Uno de los objetivos del tratamiento de reemplazo con HCrh es mejorar la composición corporal; estudios han demostrado que el reemplazo disminuye la grasa corporal, aumenta la masa muscular magra y disminuye el riesgo de fracturas. Además de optimizar los parámetros metabólicos, especialmente atenuando la dislipidemia aterogénica asociada a la DHC (disminuyen las partículas de LDL pequeñas y densas y disminuyen los niveles de triglicéridos), se observa mejoría en la calidad de vida. Antes de iniciar el reemplazo es importante asegurar que los demás ejes hipofisarios estén en balance y bien sustituidos<sup>45,46</sup>.

Tabla 2. Recomendaciones en la dosis inicial de HC según las características de los pacientes

Características de los pacientes	Dosis recomendada	Razón por la cual se recomienda esa dosis
Hombres menores de 65 años	0.1-0.2 mg/día	El sexo masculino es más sensible
Mujeres en edad reproductiva	0.2-0.3 mg/día	Suelen requerir más dosis al tener menor sensibilidad a la HC
Adultos mayores de 65 años	0.1 mg/día	Requieren menos dosis para alcanzar niveles óptimos de IGF-1
Mujeres con terapia estrogénica	0.2-0.3 mg/día	La terapia hormonal con estrógenos se asocia a menor sensibilidad

HC: hormona del crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento similar a insulina tipo 1.

## Selección de la dosis

Es importante conocer la sensibilidad de la HC de cada individuo para determinar la dosis inicial y titulación de manera individualizada, hay estudios desde 1995 que demuestran que existen pacientes más propensos a desarrollar efectos secundarios por ser más sensibles a los efectos de la hormona, por ejemplo, aquellos que recibieron dosis fijas de HC calculadas por kilogramo de peso y personas con obesidad. Al comparar dosis altas con dosis bajas y titulación, se observó un 70% de efectos adversos con dosis altas y solo un 30% con dosis a titulación, teniendo el objetivo de normalizar los niveles de IGF-1<sup>47</sup>.

Las mujeres con terapia de reemplazo estrogénica oral suelen ser más resistentes a los efectos de la HCrh y suelen presentar menos efectos secundarios, pero también menos beneficios con el reemplazo. Decidir la dosis de inicio de tratamiento y la titulación dependerá de los resultados clínicos individuales del paciente. Se establece que es mejor utilizar dosis a titulación que dosis fijas por kilogramo de peso, y se establece que es mejor iniciar con 0.1-0.2 mg/día e ir titulando para alcanzar una dosis media de 0.2-0.4 mg/día. La dosis inicial puede reconsiderarse tomando en cuenta los factores de sensibilidad y características de los pacientes (Tabla 2)<sup>46,47</sup>.

## Titulación de la dosis y seguimiento

Una vez iniciado el tratamiento con HCrh, es fundamental medir los niveles de IGF-1 a las 6 semanas del comienzo del tratamiento para evaluar la respuesta inicial. Posteriormente, se procederá a la titulación de la dosis cada 6 semanas, con el objetivo de mantener los niveles de IGF-1 dentro de metas<sup>46-48</sup>.

Es crucial mantener los niveles de IGF-1 dentro de parámetros normales y continuar con la dosis de HCrh que permita dicha condición. Además, se debe reevaluar al paciente cada 6 meses, prestando especial atención a los siguientes parámetros:

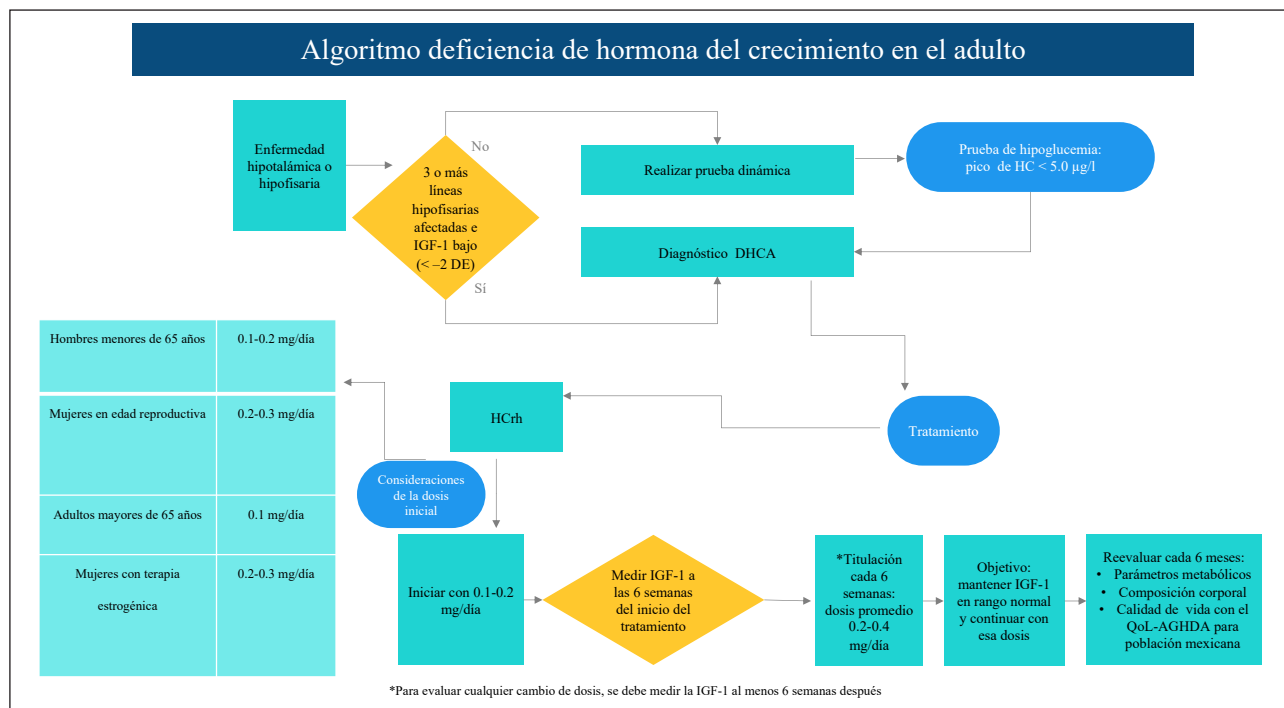
- Parámetros metabólicos: hemoglobina glucosilada, glucosa sérica, perfil lipídico (lipoproteínas de alta densidad [HDL], LDL, triglicéridos).
- Composición corporal: impedancia para valorar la masa muscular, grasa corporal y densitometría ósea.
- Calidad de vida: utilizando el cuestionario de calidad de vida *Quality of Life Assessment in Growth Hormone Deficient Adults* (QoL-AGHDA), validado para la población mexicana<sup>47-50</sup>. En la figura 1 se muestra el algoritmo para evaluar y tratar la DHCA.

## PRESENTACIONES DE HORMONA DEL CRECIMIENTO DISPONIBLES EN MÉXICO

En la tabla 3 se detallan las principales presentaciones de HCrh disponibles en México. Se recomienda seleccionar cualquier formulación que se ajuste al costo del paciente y al requerimiento diario de dosis para la titulación terapéutica. No existe ventaja clínica inherente entre las distintas presentaciones, ya que su eficacia es equivalente.

## Eventos adversos del tratamiento con hormona del crecimiento

La HCrh se ha considerado segura a dosis adecuadas y con la indicación precisa. Sus contraindicaciones absolutas son: malignidad activa, hipertensión



**Figura 1.** Algoritmo DHCA. DE: desviación estándar; DHCA: deficiencia de hormona del crecimiento en el adulto; HC: hormona del crecimiento; HCrh: hormona del crecimiento recombinante humana; IMC: índice de masa corporal; QoL-AGHDA: Cuestionario de calidad de vida para pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento.

**Tabla 3.** Principales presentaciones de hormona del crecimiento disponibles en México

Presentación	Dosis
Cartucho	6 mg (18 unidades)
Cartucho	12 mg (36 unidades)
Cartucho	20 mg (60 unidades)
Vial	8 mg (24 unidades)
Cartucho	5, 10 y 15 mg
Cartucho y pluma	5.3 mg (16 unidades)
Cartucho y pluma	12 mg (36 unidades)
Cartucho	5 mg (15 unidades) y 10 mg (30 unidades)

intracraneal benigna, retinopatía proliferativa, enfermedad cardiovascular descompensada, enfermedad renal crónica terminal, hipertensión arterial grave no controlada, embarazo y lactancia, hepatopatía grave y paciente enfermo en estado crítico<sup>51</sup>.

Los eventos adversos reportados en aproximadamente un 20% de los pacientes son retención hídrica, mialgias, artralgias, parestesias, síndrome de túnel

del carpo y apnea del sueño<sup>52</sup>. Otras complicaciones reportadas son hipertensión intracraneal, pancreatitis, alteración del metabolismo del cortisol y enfermedades tiroideas (al desenmascarar insuficiencia adrenal subclínica o hipotiroidismo central preexistente sin adecuada sustitución); deslizamiento de la cabeza femoral y escoliosis han sido descritos en niños, pero no en población adulta. Estos efectos adversos generalmente se resuelven al disminuir la dosis de HCrh<sup>51,52</sup>.

### Hormona del crecimiento y cáncer

Se ha descrito en estudios *in vitro* y en animales la relación entre el sistema de HC-IGF-1 y el aumento en el riesgo de mutaciones, angiogénesis, antiapoptosis, proliferación celular e invasividad. Los efectos opuestos se han descrito con el sistema de proteínas de unión de IGF-1, proteasas y el receptor del factor del crecimiento insulinoide tipo 2 (IGFII-R). Además, se agregan los efectos paracrinos y autocrinos de la HC, los IGF y las IGFBP producidos por las propias células tumorales y otras células del microambiente tumoral,

la desregulación del ARN mitocondrial inducido por la HC y el IGF-1, además de la presencia del receptor nuclear de la HC, añaden factores que pudieran contribuir a la transformación maligna y su progresión<sup>53</sup>.

Hay falta de asociación entre el reemplazo con HC y mortalidad por cáncer en varios estudios retrospectivos de niños sobrevivientes de cáncer<sup>53</sup>. Un estudio multicéntrico europeo en niños no mostró aumento de morbilidad y mortalidad por cáncer en un grupo de bajo riesgo con DHC aislada, talla baja idiopática y peso bajo para la edad gestacional<sup>54</sup>.

En pacientes con craneofaringiomas (niños o adultos) y con adenomas hipofisarios no funcionantes, no hay riesgo aumentado de recurrencia o progresión de tumores al recibir tratamiento con HC, incluyendo aquellos pacientes con remanentes tumorales y aquellos con o sin radioterapia<sup>55</sup>.

Los pacientes con cánceres familiares como poliposis adenomatosa y cáncer de mama con mutación del gen asociado a cáncer de mama (BRCA) positiva o condiciones predisponentes como síndromes de neoplasia endocrina múltiple o historia familiar fuerte de cáncer de mama, colon y próstata, o pacientes que han recibido radioterapia en mama o pulmón, se consideran de alto riesgo para desarrollar segundas malignidades, por lo que cada caso debe evaluarse, ya que no existe una contraindicación absoluta para ellos. Se sugiere considerar la evaluación genética en algunos pacientes con historia familiar de cáncer antes de decidir el reemplazo con HC<sup>56-58</sup>.

En un reporte que comprende 15,809 pacientes adolescentes y adultos tratados con HC, con promedio de seguimiento de 5.3 años, se reportó una mortalidad del 3.8% (606 muertes). La incidencia de cáncer fue similar a la de la población general y el riesgo de cáncer *de novo* fue menor en pacientes con DHC congénita o idiopática y similar en pacientes con tumores hipotálamo-hipofisarios comparados con la población general<sup>58-61</sup>.

---

## RESISTENCIA A LA INSULINA Y DIABETES

---

Se han realizado estudios de seguimiento a adultos tratados con HCrh desde la infancia, ya que se ha

descrito que la HC modula la sensibilidad a la insulina, la cual también es influida por la edad, la composición corporal y la duración del tratamiento<sup>51,62,63</sup>. En un metaanálisis se reportó que de los 37 estudios revisados, en 11 de ellos (378 pacientes) hubo aumento de los niveles de insulina (+1.2528 mIU/l) y en 13 estudios incluidos (511 pacientes), hubo elevación de glucosa (+7.7 mg/dl). Aunque los niveles de glucosa permanecieron dentro de rangos normales, un estudio identificó dos casos de diabetes (0.4%), probablemente por el efecto antagónico de la HC a la insulina<sup>62-64</sup>.

En adultos con factores de riesgo para diabetes *mellitus*, el tratamiento con HC puede asociarse al desarrollo de intolerancia a la glucosa o diabetes, principalmente durante el primer año de tratamiento, por lo que este grupo de pacientes requiere monitorización metabólica estricta<sup>65</sup>.

---

## DEFICIENCIA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO Y TRANSICIÓN

---

El periodo de transición es una etapa de cambios físicos y psicológicos, que de forma arbitraria se extiende desde el final de la pubertad hasta que la maduración adulta se completa. Comprende habitualmente los 6 a 7 años posteriores al momento en el que el niño adquiere la talla adulta<sup>66</sup>.

Durante la etapa de transición se concluyen procesos que se inician desde la niñez y progresan paulatinamente hacia la adultez, existiendo gran variabilidad individual y especificidades de cada sexo<sup>67,68</sup>:

- El crecimiento longitudinal se considera terminado cuando la velocidad del crecimiento es menor a 1.5-2.5 cm/año.
- La maduración ósea es del 97-98%.
- El pico de masa ósea se alcanza típicamente entre los 18 y los 25 años<sup>67,68</sup>.
- Aumenta la masa muscular, en los varones incluso más allá de los 20 años y en las mujeres hasta los 14 años.
- Fertilidad plena en mujeres. En los hombres, la fertilidad ocurre antes de finalizar la pubertad<sup>67,68</sup>.

El principal objetivo de la terapia con HCrh en niños con DHC es normalizar el crecimiento durante la infancia y obtener la talla adulta esperada según su meta genética<sup>67,69</sup>. Sin embargo, la HC también tiene acciones metabólicas importantes a lo largo de la edad adulta, tiene efectos sobre el metabolismo óseo, lipídico, composición corporal y calidad de vida<sup>69</sup>. Hasta épocas recientes, el tratamiento con HC se suspendía cuando se alcanzaba la talla adulta final; no obstante, en la actualidad se valoran nuevos conceptos y se acepta que el desarrollo muscular y óseo no se completa hasta etapas posteriores (alrededor de los 25 años de edad), por lo que se ha planteado la posibilidad de continuar el tratamiento en la adultez<sup>67,69</sup>.

---

### ¿QUIÉNES SE DEBEN REEVALUAR Y POR QUÉ?

---

En el periodo de transición, se debe reevaluar el eje del somatotropo en todos los pacientes con antecedente de DHC, debido a que en la literatura se reporta que entre el 25 y el 100% de los niños con DHC aislada idiopática muestra una normalización de la secreción de HC cuando se vuelven a evaluar al alcanzar la talla adulta<sup>70</sup>. Sin embargo, en los pacientes con DHC en la infancia y otro déficit hormonal por enfermedad hipotálamo-hipofisaria orgánica, más del 95% persistirá con DHC en la edad adulta<sup>71</sup>.

El diagnóstico de DHC persistente debe reevaluarse de forma oportuna, ya que se ha demostrado que al interrumpir el tratamiento con HCrh hay un aumento de la masa grasa, una disminución de la masa muscular, reducción del contenido mineral óseo y deterioro del perfil lipídico<sup>70,71</sup>.

---

### ¿CÓMO SE DEBE REEVALUAR?

---

La administración de HCrh por largo tiempo pudiera disminuir la capacidad de respuesta de la HC en las pruebas de estimulación. Se ha observado la recuperación de la capacidad de respuesta de la HC tan

pronto como una semana después de la suspensión de HCrh; sin embargo, se sugiere su suspensión durante 1 a 3 meses. Para realizar las pruebas de estimulación de HC, los déficits hormonales deben estar corregidos. La duración óptima para la reevaluación del IGF-1, de la IGFBP-3 y la SAL puede tardar hasta 6 a 12 meses<sup>72</sup>.

En la tabla 4 se describen las condiciones que causan DHC y las indicaciones para realizar pruebas de estimulación.

La prueba de hipoglucemia insulínica es la prueba de estimulación de referencia para el diagnóstico de DHC, el corte aceptado para el diagnóstico de DHC en la transición es  $< 5.0 \mu\text{g}/\text{l}$ <sup>66,72</sup>.

No se requieren pruebas de estimulación de HC en pacientes con criterios que predicen una alta posibilidad de persistir con DHC (Tabla 4). Estos pacientes incluyen aquellos con enfermedad hipotálamo-hipofisaria orgánica con  $\geq 3$  déficits de hormonas hipofisarias y niveles séricos bajos de IGF-1 ( $< -2$  DE), ya que la probabilidad de que se documente DHC en las pruebas de estimulación es  $> 95\%$ , y pacientes con defectos genéticos que afectan los ejes hipotálamo-hipofisario. En pacientes con  $\leq 2$  déficits de hormonas hipofisarias, los niveles séricos bajos de IGF-1 ( $< -2.0$  DE) por sí solos no pueden usarse para hacer el diagnóstico de DHC en adultos y se debe realizar una prueba de estimulación para confirmar el diagnóstico. En pacientes en transición con DHC aislada idiopática y niveles séricos de IGF-1 de bajos a normales (entre 0 y  $-2$  DE) o bajos ( $< -2$  DE), en pacientes con DHC y deficiencia de una o dos hormonas hipofisarias adicionales. En DHC aislada con hipoplasia hipofisaria o hipófisis posterior ectópica y antecedentes de irradiación craneal, se debe realizar una nueva prueba de estimulación de HC después de al menos un mes posterior a la interrupción de la terapia con HCrh<sup>73</sup>.

---

### TRATAMIENTO CON HORMONA DEL CRECIMIENTO EN LA TRANSICIÓN

---

Los pacientes deben reiniciar la HC en una dosis de 0.2 a 0.5 mg/día, con ajustes de acuerdo con las

Tabla 4. Condiciones que causan deficiencia de Hc e indicaciones para realizar pruebas de estimulación

Afecciones que causan deficiencia de HC	IGF-1 después de suspender HCrh 1-3 meses	Prueba de estimulación
Enfermedad hipotálamo hipofisaria orgánica (tumores hipofisarios, cirugía previa, radioterapia) + $\geq 3$ deficiencias hormonales hipofisarias Defectos cerebrales estructurales + $\geq 3$ deficiencias hormonales hipofisarias Alteraciones de la línea media y $\geq 3$ deficiencias hormonales Defectos en factores de transcripción (PIT-1, PROP-1, LHX3/4, HESX-1, PITX-2)	Bajo ( $< -2.0$ DE)	No se requiere. continuar HCrh
Deficiencia de HC orgánica y 1 o 2 deficiencias homonales	Bajo ( $< -2$ DE)	Realizar prueba de estimulación
Deficiencia aislada de HC	Bajo ( $< -2$ DE)	Realizar prueba de estimulación
Deficiencia aislada de HC	Normal (0 a $-2$ DE)	No realizar prueba de estimulación Observar

De: desviación estándar; Hc: hormona del crecimiento; Hcrh: hormona del crecimiento recombinante humana; IGF-1: factor de crecimiento similar a insulina tipo 1.

determinaciones de IGF-1 según edad y sexo. Rara vez se administra una dosis de mantenimiento superior a 2 mg/día<sup>66,73</sup>.

### Seguimiento del tratamiento con HC

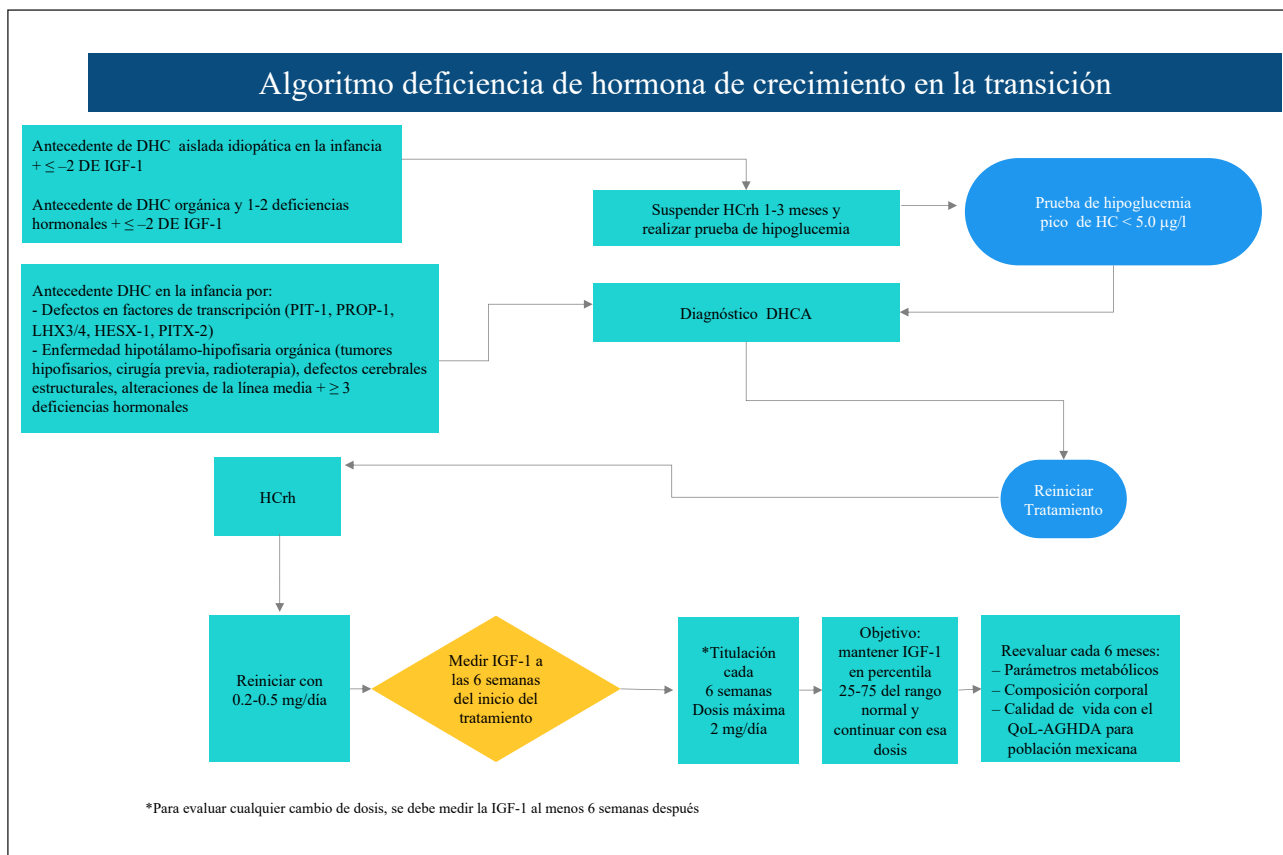
Se deberá medir IGF-1 a las 6 semanas del inicio del tratamiento, con el objetivo de mantener el IGF-1 en la percentila 25-75 del rango normal. Una vez ajustado, se medirá el IGF-1 cada 6 meses. Para evaluar cualquier cambio de dosis, se debe medir IGF-1 al menos 6 semanas después del ajuste de tratamiento<sup>74</sup> (Fig. 2).

### SOMATOPAUSIA

La somatopausia se define como la disminución gradual y progresiva de los niveles de HC y su efector principal, el IGF-1, asociada al envejecimiento en adultos; por cada 10 años de vida, el IGF-1 disminuye un 7-9% en hombres y un 7-13% en mujeres<sup>75,76</sup>. Los síntomas relacionados son astenia en el 53%, obesidad en el 40%, incremento de grasa corporal en un 9 a 18% en hombres y un 12 a 13% en mujeres, a expensas de grasa visceral, además del perfil de lípidos alterado (hipercolesterolemia aterogénica con mayor LDL y

partículas ApoB, sin cambios significativos en HDL y triglicéridos), una menor calidad de vida, evaluada con el QoL-AGHDA, y una mayor mortalidad por enfermedades cardiovasculares<sup>77</sup>.

Otras anormalidades en la composición corporal son la reducción de masa ósea con mayor riesgo de fracturas, menor masa muscular (en promedio 7 kg en hombres y 4 kg en mujeres), con reducción de la fuerza en un 20 a 40% a los 70-80 años y hasta reducción del 50% de la fuerza después de los 80 años de edad<sup>74,75,77</sup>. La sarcopenia comentada ocasiona fragilidad física y menor independencia. También existe menor masa muscular cardíaca con cierto grado de insuficiencia. Además, se ha descrito menor conversión de tiroxina y liotironina<sup>78</sup>. La hemoglobina glucosilada no puede utilizarse como un marcador temprano de diabetes; esto se explica porque inicialmente la DHC ocasiona una tendencia a la hipoglucemia sintomática, y posteriormente, aumenta la resistencia a la insulina con mayor prevalencia de intolerancia a carbohidratos, incrementando el riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2. La hipertensión arterial también es más común, tanto por resistencia a la insulina como por reducción en la síntesis de óxido nítrico<sup>77,78</sup>. Todas estas manifestaciones se traducen en mayor labilidad emocional, con mayor tendencia a la depresión y ansiedad, menor desempeño sexual y aislamiento social<sup>79</sup>.



**Figura 2.** Algoritmo deficiencia de hormona del crecimiento y transición. DE: desviación estándar; DHCA: deficiencia de hormona del crecimiento en el adulto; HC: hormona del crecimiento; HCrh: hormona del crecimiento recombinante humana; IMC: índice de masa corporal; QoL-AGHDA: Cuestionario de calidad de vida para pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento.

Todos los cambios antes descritos se esperan por el envejecimiento y por tanto solo se recomienda el tratamiento en personas con DHC confirmada y solo para lograr el valor de IGF-1 dentro del intervalo de referencia, ajustado a edad y sexo, sin que el reemplazo sea excesivo ni tampoco donde se busquen resultados estéticos<sup>77,79</sup>.

## ANTI-DOPING DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

El dopaje con HC empezó a inicios de la década de los años 80 y se hizo más frecuente con la tecnología de ADN recombinante humano. La HC está prohibida por la Agencia Mundial de anti-doping por su efecto en mejorar el rendimiento y reducir el porcentaje de

grasa, además de mejorar la capacidad anaerobia con el esfuerzo agudo, pero no se ha demostrado mejoría significativa en fuerza muscular ni en la tasa de consumo de oxígeno<sup>80</sup>.

Se han validado dos métodos para detectar el abuso de HC en los atletas. El primero es el método de la isoforma basado en identificar la HC recombinante pura de 22 kDa de las isoformas heterogéneas secretadas por la hipófisis anterior (p. ej., ácidos oligoméricos o diméricos, algunos acetilados, así como la isoforma de 20 kDa). La cosecreción de la isoforma de 22 kDa y de 20 kDa es común en sujetos normales, con una frecuencia y amplitud de los pulsos semejantes. Sin embargo, después de la administración de HCrh existe un pico en los niveles séricos únicamente de la de 22 kDa, sugiriendo la administración exógena. El segundo método, denominando método del marcaje, se basa en medir los niveles circulantes

de las proteínas respondedoras de HC, es decir, IGF-1 y el péptido N-terminal de colágeno tipo III (p-III-NP). Desde 2004, pocos atletas han resultado positivos, esta baja tasa de positividad es reflejo de la poca disponibilidad del método en las competencias y porque la detección de HC como abuso no es sencilla por las siguientes razones<sup>80</sup>:

- La HCrh es idéntica a la HC endógena.
- Vida media corta.
- Secreción pulsátil con picos muy altos que pueden ser fisiológicos.
- El ejercicio es un potente estimulante de la secreción de HC<sup>80</sup>.

Se espera que también surjan métodos novedosos más económicos y rápidos en los resultados<sup>77</sup>. Por ejemplo, la miocina llamada diacorina se ha identificado como una proteína respondedora a HC. Sin embargo, es menor a lo medible con IGF-1, como marcador de abuso de HC<sup>81</sup>. Muchos otros marcadores propuestos para detección de abuso de HC no han dado resultado como son FN1 o RAB31<sup>82</sup>.

El uso terapéutico es aceptado solo en causas de deficiencia de HC en adultos y niños. De no ser el caso, se prohíben sustancias como:

- HC y sus fragmentos (AOD-9604 y hGH 176-191).
- HLHC y sus análogos (CJC-1293, CJC-1295, sermorelina, tesamorelina).
- Secretagogos de HC (ghrelina y sus miméticos, como anamorelina, ipamorelina, macimorelina y tabimorelina).
- Péptidos liberadores de HC como alexamorelina, GHRP1, GHRP2 (pralmorelina), GHRP3, 4, 5 y 6 y examorelina (hexarelina)<sup>83</sup>.

---

## CUESTIONARIO QoL-AGHDA ADAPTADO Y VALIDADO EN POBLACIÓN MEXICANA

---

El cuestionario QoL-AGHDA se desarrolló inicialmente en idioma inglés para evaluar la calidad de vida en adultos con DHC. Desde su creación, se ha adaptado

cultural y lingüísticamente a diferentes idiomas, lo que garantiza que sea relevante y aplicable en diversas poblaciones. Consta de 25 ítems que requieren respuestas de «sí» o «no», lo que permite medir cómo esta condición afecta la vida cotidiana de los pacientes; un puntaje más alto indica una peor calidad de vida<sup>50,84,85</sup>.

Es fundamental emplear instrumentos validados en la práctica clínica, ya que garantizan que las mediciones sean precisas y relevantes para las poblaciones específicas. La adaptación y validación de la versión mexicana del QoL-AGHDA se realizó en colaboración con Galen Research Ltd. Dicho proceso se llevó a cabo en dos fases. La primera consistió en la adaptación cultural y lingüística del cuestionario; un panel bilingüe revisó y tradujo cada ítem, seguido de un panel laico que evaluó la claridad y aceptación de estas traducciones. También se realizaron entrevistas de despeje cognitivo para asegurar la comprensión de cada ítem. En la segunda fase, el cuestionario se aplicó a 40 pacientes con DHC en dos ocasiones, con un intervalo de 14 a 17 días, y se compararon los resultados con el cuestionario SF-36<sup>50,84,85</sup>.

Los resultados mostraron que el QoL-AGHDA tiene alta consistencia interna (alfa de Cronbach de 0.91 en el tiempo 1 y 0.92 en el tiempo 2) y excelente fiabilidad *test-retest* (0.95). Además, se observaron correlaciones moderadamente altas entre el QoL-AGHDA y el SF-36, con un coeficiente de correlación de Spearman de  $-0.70$  en función física,  $-0.68$  en energía y  $-0.67$  en funcionamiento social. Asimismo, el cuestionario logró distinguir entre grupos de pacientes según la gravedad autopercebida de su enfermedad, evidenciando su capacidad para detectar diferencias significativas en la calidad de vida<sup>50</sup>.

La validación del QoL-AGHDA en la población mexicana es un avance importante que permite guiar el tratamiento con HC de manera más efectiva. Este cuestionario no solo es un recurso valioso en la práctica clínica, sino que también es esencial para evaluar el impacto general del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes<sup>50</sup>.

En el anexo 1 se muestra la versión del QoL-AGHDA para población mexicana, autorizado por Galen Research Ltd para su demostración.

## CONCLUSIONES

Este es el primer posicionamiento de la SMNE sobre la deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos. El grupo de trabajo de neuroendocrinología se centró en revisar y consensuar la información de la literatura internacional y nacional, con el objetivo de ofrecer recomendaciones para abordar, identificar, diagnosticar, evaluar y tratar la DHCA.

## FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO

El material suplementario está disponible en DOI: 10.24875/RME.24000068. Este material es proporcionado

por el autor de correspondencia y publicado *online* para beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad exclusiva de los autores.

## REFERENCIAS

1. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al.; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):839-42.
2. Chen Y, Yang K, Marušić A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, et al.; RIGHT Working Group. A reporting tool for practice guidelines in health care: The RIGHT statement. *Ann Intern Med*. 2017;166(2):128-32.
3. Yuen KCJ, Birkegard AC, Blevins LS, Clemmons DR, Hoffman AR, Kelepouris N, et al. Development of a novel algorithm to identify people with high likelihood of adult growth hormone deficiency in a US healthcare claims database. *Int J Endocrinol*. 2022;20 (22):7853-86.
4. Meling TR, Nysten ES. Growth hormone deficiency in adults: a review. *Am J Med Sci*. 1996;311(4):153-66.
5. Gupta V. Adult growth hormone deficiency. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(3):197-202.
6. Kargi A, Merriam G. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in adults. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9:335-45.
7. Tzanela M. Adult growth hormone deficiency: to treat or not to treat. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(6):787-95.
8. Olarescu NC, Gunawardane K, Hansen TK, Moller N, Jorgensen JOL. Normal physiology of growth hormone in adults [Internet]. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com; 18 abr 2025. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905284/>
9. Backeljauw P, Hwa V. Growth hormone physiology. En: Cohen L, editor. *Growth hormone deficiency*. 1st ed. Cham: Springer; 2016.
10. Ranke MB, Wit JM. Growth hormone - past, present and future. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):285-300.
11. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009;30(2):152-77.
12. Kopchick JJ, Berryman DE, Puri V, Lee KY, Jorgensen JO. The effects of growth hormone on adipose tissue: old observations, new mechanisms. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):135-46.
13. Karki S. FSP27 and links to obesity and diabetes mellitus. *Curr Obes Rep*. 2019;8(3):255-61.
14. Sharma R, Kopchick JJ, Puri V, Sharma VM. Effect of growth hormone on insulin signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;518:111038.
15. Nelson CN, List EO, Ieremia M, Constantin L, Chhabra Y, Kopchick JJ, et al. Growth hormone activated STAT5 is required for induction of beige fat in vivo. *Growth Horm IGF Res*. 2018;42(43):40-51.
16. Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-mediated regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Cells*. 2020;9(9):1970.
17. Biagetti B, Simó R. GH/IGF-1 abnormalities and muscle impairment: from basic research to clinical practice. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):415.
18. Hennebry A, Oldham J, Shavlakadze T, Grounds MD, Sheard P, Fiorotto ML, et al. IGF-1 stimulates greater muscle hypertrophy in the absence of myostatin in male mice. *J Endocrinol*. 2017;234(2):187-200.
19. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev*. 2008;29(5):535-59.
20. Mazziotti G, Lania AG, Canalis E. Skeletal disorders associated with the growth hormone-insulin-like growth factor 1 axis. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(6):353-65.
21. De Mambro VE, Maile L, Wai C, Kawai M, Cascella T, Rosen CJ, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-2 is required for osteoclast differentiation. *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):390-400.
22. Tritos NA. Focus on growth hormone deficiency and bone in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(1):49-57.
23. Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, Giustina A, Chanson P. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev*. 2014;35(2):234-81.
24. Chiavistelli S, Giustina A, Mazziotti G. Parathyroid hormone pulsatility: physiological and clinical aspects. *Bone Res*. 2015;3:14049.
25. Nyberg F, Hallberg M. Growth hormone and cognitive function. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(6):357-65.
26. Waters MJ, Blackmore DG. Growth hormone (GH), brain development and neural stem cells. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011;9(2):549-53.

27. Aberg D. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in neurogenesis. *Endocr Dev.* 2010;17:63-76.
28. Furigo IC, Teixeira PDS, de Souza GO, Couto GCL, Romero GG, Perelló M, et al. Growth hormone regulates neuroendocrine responses to weight loss via AgRP neurons. *Nat Commun.* 2019;10(1):662.
29. Ashpole NM, Sanders JE, Hodges EL, Yan H, Sonntag WE. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain. *Exp Gerontol.* 2015;68:76-81.
30. Li GY, Wu QZ, Song TJ, Zhen XC, Yu X. Dynamic regulation of excitatory and inhibitory synaptic transmission by growth hormone in the developing mouse brain. *Acta Pharmacol Sin.* 2022;43:1-10.
31. Melmed S. Pathogenesis and diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *N Engl J Med.* 2019;380:2551-6.
32. Abreu-Rosario CA, Cadena-Obando D, Vergara-López A, Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Portocarrero-Ortiz L, Gómez-Romero P, et al. Tercer consenso nacional de acromegalia: recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2021;8(1):3-21.
33. Sabbah N, Wolf P, Piedvache C, Trabado S, Verdelet T, Cornu C, et al. Reference values for IGF-1 serum concentration in an adult population: use of the VARIETE cohort for two new immunoassays. *Endocr Connect.* 2021;10:1027-34.
34. 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. *Endocr Pract.* 2019;25(11):1191-232.
35. Giordano M. Genetic causes of isolated and combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30:679-91.
36. Gubbi S, Hanna H, Verbalis J, Koch CA. Hypophysitis: an update on the novel forms, diagnosis and management of disorders of pituitary inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33:1-26.
37. He X, Barkan AL. Growth hormone therapy in adults with hormone deficiency: a critical assessment of the literature. *Pituitary.* 2020;23:294-306.
38. Tritos N, Biller BMK. Current concepts of the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22:109-16.
39. Fleseriu M, Hashim IA, Karaviti 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.* 2016;101:3888-921.
40. Gasco V, Corneli G, Beccuti G, Prodam F, Rovere S, Bellone J, et al. Retesting the childhood-onset GH-deficient patient. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(1):45-52.
41. Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157:695-700.
42. Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2067-79.
43. Dichtel LE, Yuen KC, Bredella MA, Gerweck AV, Russell BM, Riccio AD, et al. Overweight/obese adults with pituitary disorders require lower peak growth hormone cutoff values on glucagon stimulation testing to avoid overdiagnosis of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4712-9.
44. Gray SM, Goonatilake E, Emrick MA, Becker JO, Hoofnagle AN, Stefanovski D, et al. High doses of exogenous glucagon stimulate insulin secretion and reduce insulin clearance in healthy humans. *Diabetes.* 2024;73(3):412-25.
45. Johannsson G. Management of adult growth hormone deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(1):203-20.
46. Götherström G, Svensson J, Koranyi J, Alpsten M, Bosaeus I, Bengtsson B, et al. A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4657-65.
47. Johannsson G, Bjarnason R, Brannert M, Carlsson LM, Degerblad M, Manhem P, et al. The individual responsiveness to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH-binding protein, body mass index, age, and gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(4):1575-81.
48. Drake WM, Coyte D, Camacho-Hübner C, Jivanji NM, Kaltsas G, Wood DF, et al. Optimizing growth hormone replacement therapy by dose titration in hypopituitary adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3913-9.
49. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1868-70.
50. Cajigas-Silva J, Thorpe J, Spray I, Grzeda MT, Portocarrero-Ortiz LA. Adaptation and validation of the Mexican Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA). *Gac Med Mex.* 2025;161(3):296-303.
51. Cook DM, Yuen KC, Biller BM, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients-2009 update. *Endocr Pract.* 2009;15(2):1-29.
52. Iglesias P. An update on advances in hypopituitarism: etiology, diagnosis, and current management. *J Clin Med.* 2024;13(20):6161.
53. Boguszewski CL, Boguszewski MCDS. Growth hormone's links to cancer. *Endocr Rev.* 2019;40(2):558-74.
54. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Butler G, Carel JC, et al. Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: the SAGhE European cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1661-72.
55. Olsson DS, Buchfelder M, Wiendieck K, Kremenevskaja N, Bengtsson BA, Jakobsson KE, et al. Tumour recurrence and enlargement in patients with craniopharyngioma with and without GH replacement therapy during more than 10 years of follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(6):1061-8.
56. Díez JJ, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Treatment with growth hormone for adults with growth hormone deficiency syndrome: benefits and risks. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):893.
57. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, et al. Hypothalamic-pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2761-84.
58. 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.* 2022;107(7):1906-19.
59. Christiansen JS, Bäckeljaug PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, Casanueva FF, et al. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(6):C1-C8.
60. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1587-609.
61. Johannsson G, Ragnarsson O. Growth hormone deficiency in adults with hypopituitarism: what are the risks and can they be eliminated by therapy? *J Intern Med.* 2021;290(6):1180-93.
62. Boguszewski MCS, Cardoso-Demartini AA, Boguszewski CL, Chemaitilly W, Higham CE, Johannsson G, et al. Safety of growth hormone treatment in GH-deficient children and adults treated for cancer and non-malignant intracranial tumors: a review of research and clinical practice. *Pituitary.* 2021;24(5):810-27.
63. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):167-77.
64. Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, et al. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency: a randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2000;133(2):111-22.
65. Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25(4):149-57.
66. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(2):165-70.
67. Carvajal Martínez F, Piz Ramos Y, Carvajal Aballe M. Período de transición del niño y el adolescente a la adultez tratado con hormona de crecimiento recombinante (RHGH). *Ciencia y Salud.* 2020;4(2):13-20.
68. Rosenfeld RG, Nicodemus BC. The transition from adolescence to adult life: physiology of the 'transition' phase and its evolutionary basis. *Horm Res.* 2003;60(1):74-7.
69. Tavares ABW, Collett-Solberg PF. Growth hormone deficiency and the transition from pediatric to adult care. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(6):595-602.
70. Loche S, Di Iorgi N, Patti G, Noli S, Giaccardi M, Olivieri I, et al. Growth hormone deficiency in the transition age. *Endocr Dev.* 2018;33:46-56.
71. Nicolson A, Toogood AA, Rahim A, Shalet SM. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44(3):311-6.

72. Geffner ME. Transition to the adult endocrine clinic: testing pituitary function - what tests and when? *Growth Horm IGF Res.* 2003;13:117-21.
73. Staels W, De Schepper J, Becker M, Lysy P, Klink D, Logghe K, et al. Policy for transitioning childhood-onset growth hormone deficiency from pediatric to adult endocrine care in Belgium. *Front Endocrinol.* 2024; 15(14):59-68.
74. Alvarez-Escolá C, Fernández-Rodríguez E, Recio-Córdova JM, Bernabéu-Morón I, Fajardo-Montañana C. Consensus document of the Neuroendocrinology area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition on management of hypopituitarism during transition. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(2):68.1-11.
75. Junnila RK, List EO, Berryman DE, Murrey JW, Kopchick JJ. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(6):366-76.
76. Yamamoto H, Sohmiya M, Oka N, Kato Y. Effects of aging and sex on plasma insulin-like growth factor I (IGF-I) levels in normal adults. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1991;124(5):497-500.
77. Nass R. Growth hormone axis and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(2):187-99.
78. De Boer H, Blok GJ, van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev.* 1995;16(1):63-86.
79. Wirén L, Bengtsson BA, Johannsson G. Beneficial effects of long-term GH replacement therapy on quality of life in adults with GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(5):613-20.
80. Holt RIG, Ho KKY. The use and abuse of growth hormone in sports. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1163-85.
81. Bahl N, Stone G, McLean M, Ho KKY, Birzniece V. Decorin, a growth hormone-regulated protein in humans. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(2):145-52.
82. Powrie JK, Bassett EE, Rosen T, Jorgensen JO, Napoli R, Sacca L, et al. Detection of growth hormone abuse in sport. *Growth Horm IGF Res.* 2007;17(3):220-6.
83. Guha N, Cowan DA, Sönksen PH, Holt RI. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) misuse in athletes and potential methods for detection. *Anal Bioanal Chem.* 2013;405(30):9669-83.
84. McKenna SP, Doward LC, Alonso J, Kohlmann T, Niero M, Prieto L, et al. The QoL-AGHDA: an instrument for the assessment of quality of life in adults with growth hormone deficiency. *Qual Life Res.* 1999;8:373-83.
85. Ribeiro-Oliveira AJ, Mol SS, Twiss J, Alencar GA, Miranda PA, Naves LA, et al. The Brazilian version of the Quality of Life Assessment of Growth Hormone Deficiency in Adults (QoL-AGHDA): Four-stage translation and validation. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:833-41.