USO DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN PEDIATRIA

Dres. Marco A. Rivarola, Alicia Belgorosky

La historia del uso de la hormona de crecimiento (growth hormone, GH) en el tratamiento de la estatura baja se remonta al fin de la década del 50[1] y comienzos de la década del 60[2]. Durante más de 20 años la única hormona disponible fue la extraída de glándulas hipofisarias humanas, obtenidas de cadáveres. En varios países se organizó entonces la recolección, purificación y aplicación clínica de la GH, en centros especializados. En nuestro país, esto se organizó mediante un convenio entre la Fundación de Endocrinología Infantil que funciona en el Hospital de Niños R. Gutierrez de Buenos Aires y la Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA. Posteriormente, varios laboratorios farmacéuticos internacionales se interesaron en el tema y la GH extraída de hipófisis comenzó a ofrecerse comercialmente. Esta preparación tenía varias desventajas, una de ellas era la escasa cantidad de hormona disponible para el tratamiento, que impedía tratar a todos los pacientes que la requerían y en las dosis apropiadas. La única indicación aceptada era la baja talla por deficiencia de GH. Pero la mayor desventaja no se conoció hasta muchos años después. Luego de extraída de la hipófisis, era necesario purificar el preparado para liberarlo de otras proteínas y agentes infecciosos contaminantes. La experiencia demostró que los procedimientos no eran suficientes para liberar a los preparados de la contaminación con priones. Esto se supo por la aparición de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en pacientes tratados varios años antes con GH hipofisaria[3]. Esta alarmante complicación llevó, en 1985, a la suspensión del uso de estos preparados en casi todo el mundo y al procesamiento legal por mala praxis de conocidos endocrinólogos de prestigio internacional. Felizmente, en nuestro pais no se registró ningun caso. Lo positivo fue que se había podido demostrar que la administración de GH a pacientes con déficit de esta hormona era efectiva en acelerar el crecimiento.

Servicio de Endocrinología
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

Coincidiendo con la suspensión del uso de la GH hipofisaria por los motivos señalados, se desarrolló por ingeniería genética, la técnica para producir GH humana recombinante (rhGH)[4]. Gracias a esta técnica, que consiste en insertar el gen de la GH humana en una célula bacteriana o de mamífero para que produzca grandes cantidades de la hormona, la rhGH estuvo disponible para el tratamiento de pacientes en cantidades ilimitadas. Mejor dicho, limitadas por su precio, ya que el costo del tratamiento es muy elevado. De todas formas, el preparado necesita también ser purificado para liberarlo de otros ADNs, proteínas y agentes infecciosos, pero el procedimiento parece ser más seguro.

La GH contiene 191 aminoacidos y un peso molecular de 22 kD; es el producto de un gen específico que se expresa principalmente en la hipófisis anterior[5]. En la circulación se encuentran, en concentraciones menores, otras formas moleculares de menor actividad biológica, en especial una de 20 kD. La actividad biológica de la molécula de rhGH es de 3 IU/mg. La hormona actúa a través de un receptor específico ubicado en la superficie celular de las células respondientes. La formación de este complejo es indispensable para que se trasmita la señal al interior de la célula[6].

Una vez que se une al receptor por uno de sus sitios específicos, la molécula de GH se une a una segunda molécula de receptor en un segundo sitio. La porción extracelular del receptor GH circula también en la sangre, donde se la conoce como proteína ligadora de GH (GH binding protein, GHBP)[7].

A semejanza con lo que sucede con otras hor-

monas hipofisarias, la GH media muchas de sus acciones a través de otra hormona o factor. El principal factor mediador del crecimiento en el caso de la GH es el factor de crecimiento insulino-simil I (insulin-like growth factor I, IGF-I). El IGF-I circulante proviene principalmente del hígado, pero se produce también localmente en múltiples tejidos. Otro factor, el IGF-II, circula en mayores cantidades en la sangre, pero tiene menor dependencia de GH y menor actividad biológica. Los IGFs circulan unidos a 6 proteinas de alta afinidad (IGFBPs). Algunas de estas IGFBPs son reguladas por GH, tal como la IGFBP-3. Sin embargo, es un sistema muy complejo, y no se conoce claramente el rol fisiológico de estas proteinas.

TRATAMIENTO CON rhGH DE LA DEFICIENCIA DE GH EN SUJETOS EN ETAPA DE CRECIMIENTO

El diagnóstico de deficiencia de GH suele ser dificultoso. El cuadro clínico es de primera importancia para plantear la posibilidad diagnóstica y descartar muchas etiologías que pueden resultar en talla baja y/o crecimiento lento. Las determinaciones hormonales ayudan al diagnóstico, pero están sujetas a interpretaciones dudosas y expuestas a falsos positivos y negativos[8]. Una de las dificultades proviene de las características secretorias de la hormona, que es pulsátil y episódica, pudiendo haber valores iguales a cero entre los pulsos, en sujetos normales. Se producen entre 5 y 7 pulsos secretorios por día, con mayor frecuencia por la noche[9]. Por esta razón, se recomienda para apoyar el diagnóstico, utilizar pruebas farmacológicas. Estas producen un pulso secretorio artificial pero permiten evaluar indirectamente la capaciadad de segregar GH en un paciente dado. Se acepta que son necesarias por lo menos dos pruebas negativas para mantener el diagnóstico. La determinacion de las concentraciones séricas de IGF-I y de IGFBP-3 también ayuda al diagnóstico, pero no son excluyentes. Es importante tener presente, en primer lugar, que puede haber asociada deficiencias de otras hormonas hipofisarias, y en segundo lugar, que la deficiencia puede ser secundaria a una enfermedad orgánica, como, por ejemplo, un tumor de la región hipotalámico-hipofisaria, no diagnosticado.

La rhGH se administra en forma subcutánea o intramuscular una vez por dia, todos los dias, o al menos 6 veces por semana. El tratamiento suele durar varios años, por lo que se requiere un fuerte compromiso y colaboración del paciente y de toda la familia para su cumplimiento. La dosis para esta indicación es habitualmente de 0.5 UI/kg de peso x día. Se recomienda administrar la dosis por la noche, y cambiar continuamente el lugar de aplicación. La mayoría de los preparados comerciales ofrecen aplicadores semiautomáticos que facilitan la autoinjección y un mejor control de la dosis. También es importante conservar la cadena de frío en el transporte y almacenamiento de los preparados. El tratamiento está lejos de ser fisiológico, pero la experiencia ha demostrado que tiene un efecto de terapia de reemplazo. En términos generales hay correlación dosis/respuesta.

Otro factor de importancia en el tratamiento es su alto costo, que lo hace económicamente inaccesible para la mayoría de las familias. El sistema de obras sociales, el gobierno nacional y algunos gobiernos provinciales tienen sistemas de cobertura de esta indicación, que está incluída en el Programa Médico Obligatorio.

Iniciación y control del tratamiento

La decisión de iniciar el tratamiento se basa en un diagnóstico correcto y en la posibilidad de un seguimiento adecuado. La importancia de este aspecto es tal que, tanto el Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación como el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires han constituído Comisiones Especiales para autorizar la iniciación y la continuidad de todos los tratamientos con rhGH financiados por estas entidades.

Una consideración esencial del tratamiento con rhGH es el adecuado control del cumplimiento de la prescripción y de la respuesta de crecimiento. Antes de comenzar el tratamiento es necesario un período de control de por lo menos 6 meses, o mejor aún de 12 meses, con al menos dos mediciones de la talla y cálculo de la velocidad de crecimiento. Esto es importante no solamente para corroborar que el paciente está creciendo en forma inadecuada, sino también como referencia de la respuesta al tratamiento una vez que el mismo se comience. Luego de iniciado el tratamiento se recomienda un control semestral clínico y un registro de la respuesta de crecimiento con mediciones confiables y un control anual de la maduración esquelética. Los efectos no deseados de este tratamiento son poco frecuentes en los niños, pero hay que estar atentos a la posible aparición de un hipotiroidismo que podría haber estado latente y que puede afectar a la respuesta de crecimiento; además, en caso de necesitarse tratamiento de reemplazo con corticoides, la dosis debe ser la mínima compatible con ausencia de síntomas de insuficiencia glucocorticoidea. La rhGH está contraindicada en niños con tumores malignos activos y se recomienda no iniciar el tratamiento hasta un año despues de un terapia antineoplásica exitosa[10].

Las mencionadas comisiones, Comisión Nacional Asesora para el Tratamiento con Hormona de Crecimiento Humana y Comisión Evaluadora de Tratamientos con Hormona de Crecimiento (CETHOC) de la Provincia de Buenos Aires, distribuyen entre los médicos tratantes, las normas para las solicitudes de financiación, los criterios de evaluación de los pacien-

tes a ser tratados, el resumen de historia clínica específico y las solicitudes de continuación o modificación de tratamiento. Cada solicitud es evaluada por los integrantes de estas comisiones quienes recomiendan o no la financiación en base a las normas establecidas, tanto para la iniciación como para la continuidad del tratamiento. Por ejemplo, la ausencia de un estricto control de la respuesta de crecimiento determina la suspensión de la financiación.

La respuesta al tratamiento en la deficiencia de GH es habitulamente muy importante, sobre todo durante el primer año de tratamiento. Si se comienza en edades tempranas de la vida puede llevar a ganancias de 30 o 40 cm en la talla adulta. El tratamiento produce también notorios beneficios en el equilibrio metabólico y en el desarrollo psicosocial del paciente. Estos dos últimos aspectos han planteado la necesidad de continuar el tratamiento en la vida adulta, una vez terminada la etapa de crecimiento[11]. Esta cuestión no será discutida en esta revisión.

TRATAMIENTO CON rhGH EN EL SINDROME DE TURNER

Una de las características principales del sindrome de Turner es la talla baja. Debido a la alta frecuencia de este sindrome (1/2500 nacimientos de sexo femenino),es una causa común de estatura baja en niñas. A pesar de que la mayoria de las pacientes con este sindrome tienen una secreción de GH normal, las pacientes responden al tratamiento con rhGH aumentando su velocidad de crecimiento y mejorando la talla final[12]. Esto se logra, sin embargo, si se administra una dosis de aproximadamente el doble de la que se usa en la deficiencia de GH. Por ello se considera que es una dosis superior a la “fisiológica”. A pesar de ello los efectos indeseables son mínimos. Sin embargo, no hay suficiente información sobre potenciales efectos adversos a largo plazo, tales como hipertensión arterial o diabetes. El resultado del tratamiento en este sindrome suele ser menos evidente que en la deficiencia de GH y algunos pacientes no responden adecuadamente. Los mejores resultados se obtienen cuando el tratamiento se comienza temprano, por ejemplo a partir de los 4 o 5 años de edad. Un inconveniente frecuente en la práctica pediátrica es que el diagnóstico se demora hasta la adolescencia. Es importante que los pediatras estén alertas para hacer este diagnóstico tempranamente, sospechándolo ante toda niña con talla baja.

Estas niñas tienen frecuentemente insuficiencia ovárica y deben ser tratadas con hormonas sexuales para inducir el desarrollo. Es conveniente demorar este tratamiento para poder obtener una mejor talla final. Esta estrategia tiene, obviamente, sus límites y en cada caso debe valorarse cuándo es el mejor momento para inducir la pubertad. Luego de muchos años de tratamiento con rhGH se pueden lograr mejorías de talla de aproximadamente 10 cm, por ejemplo de 140 a 150 cm de estatura[12]. Este logro, que parece modesto, tiene fuerte repercusión psicosocial para estas pacientes.

La indicación del tratamiento del sindrome de Turner con rhGH está aceptada por las Comisiones Nacional y de la Provincia de Buenos Aires, y normatizada en forma similar a la de la deficiencia de GH. Es imprescindible para aceptar la financiación del tratamiento, el informe del estudio del cariotipo, con la firma del citogenetista, para certificar el diagnóstico.

OTRAS INDICACIONES

Luego de que fuera demostrado que la rhGH puede mejorar el crecimiento en una entidad como el sindrome de Turner que no cursa con déficit de GH, surgieron nuevas indicaciones de este tratamiento. Las más aceptadas entre ellas son la insuficiencia renal crónica[13], los pacientes con trasplante renal[14] y el retardo de crecimiento intrauterino[15]. En todas estas indicaciones la dosis debe ser más alta que la que se emplea en la deficiencia de GH, es decir mayor que la “fisiológica”. Es conveniente que estos pacientes sean tratados con controles estrictos y formando parte de ensayos clínicos protocolizados.

Existen un número grande de otras indicaciones que están aún en fase experimental y que escapan al propósito de esta revisión por lo que serán sólo mencionadas. Entre las relacionadas con el crecimiento figuran la talla baja idiopática, el retardo constitucional del crecimiento y del desarrollo, discondroplasias, sindromes genéticos (Down, Prader-Willi, Noonan, etc.) y el tratamiento prolongado con corticoides. Otras no se relacionan con el crecimiento sino con los efectos metabólicos de la GH. Así se ha usado como coadyuvante en el tratamiento de las quemaduras, infecciones graves, fracturas, efectos catabólicos de los corticoides, como anabólico en competiciones deportivas y, aún, para mejorar el bienestar en la senectud.

REFLEXION FINAL

Conviene señalar que este tratamiento debe estar en manos de un pediatra con formación y experiencia en endocrinología, crecimiento y desarrollo. Se debe estar siempre atento a la aparición de efectos adversos, especialmente cuando es necesario usar dosis elevadas de la hormona. Se debe prestar especial atención a las demandas biológicas de la edad puberal, a la actitud a tomar con las dosis en el desarrollo sexual y el momento de inducir el mismo con hormonas sexuales (o inihibirlas) cuando sea necesario. El buen control de otras posibles deficiencias hormonales (tiroidea, corticoidea, antidiurética, etc.) es de extrema importancia. Finalmente, el adecuado manejo del paciente y la familia en todos los aspectos psicosociales intervi-

nientes, es de una importancia decisiva para alcanzar el máximo beneficio del tratamiento con rhGH.

REFERENCIAS

1. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. J Clin Endocr Metabol 1958;18:901-903.
2. Soyka LF, Ziskind A, Crawford JD Treatment of short stature in children and adolescents with human pituitary growth hormone (Raben). Experience with thirty-five cases. N Engl J Med 1964;271:754-761.
3. Raiti S. Human growth hormone and Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Intern Med 1985;1093:288-289.
4. Goeddel DV, Haynecker HL, Hozum T. Direct expression in escherichia coli of a DNA sequence coding for human growth hormone. Nature 1979;281:544-553.
5. Martial JA, Hallewell RA, Baxter JD, Goodman HM. Human growth hormone: complementary DNA cloning and expression in bacteria. Science 1979;205:602-607.
6. Fuh G, Science 256:1677-1680, 1992
7. Hattori N, Kurahachi H, Ikekubo K, Ishihara T, Moridera K, Hino M, Saiki Y, Imura H. Effects of sex and age on serum GH binding protein levels in normal adults. Clin Endocrinol 1991;35:295-297.
8. Rosenfeld, R.G. Editorial: is growth hormone deficiency a viable diagnosis?. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:349-351.
9. Casanueva F.F. Physiology of growth hormone secretion and action. Endocrinol and Metab. Clinics of North America 1992;21:483-517.
10. Guidelines for the use of growth hormone in children: a report of the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. J Pediatr 1995;127:857-867.
11. Sonksen PH. Replacement therapy in hypothalamo-pituitary insufficiency after childhood: management in the adult. Horm Res 1996;33 (4):45-51.
12. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF, Chernausek S, Gotlin RW, Kuntze J, Lippe BM, Mahoney CP, Moore WV, Saenger P, Johanson AJ. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. J Pediatr 1998;132:319-324.
13. Hokken-Koelega AC, Stijnen T, De Jong MC, Donckerwolcke RA, De Muinck Keizer-Schrama SM, Blum WF, Drop SL. Double blind trial comparing the effects of two doses of growth hormone in prepubertal patients with chronic renal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1185-1190.
14. Tonshoff B, Haffner D, Albers N, Offner G, Mehls O. Predictors of the response to growth hormone in short prepubertal children post renal transplant. German Study Group for Growth Hormone Treatmnet in Children post Renal Transplantation Study Group Members. Br J Clin Pract Suppl 1996;85:34-37.
15. Azcona C, Albanese A, Bareille P Stanhope R. Growth hormone treatment in growth hormone-sufficient and -insufficient children with intrauterine growth retardation/Russell-Silver syndrome. Horm Res 1998;50:22-27.