

UTILIZACIÓN DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

IGNACIO BERGADÁ

*División de Endocrinología, Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE),
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires*

Resumen El uso de la hormona de crecimiento en niños y adolescentes lleva más de cinco décadas. Desde el año 1985 se utiliza solamente hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH). En la mayoría de los países el tratamiento con rhGH está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento, síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, insuficiencia renal crónica y niños nacidos pequeños para edad gestacional. El objetivo del tratamiento es mejorar el crecimiento de los pacientes. La eficacia del tratamiento evaluada en parámetros auxológicos demuestra que la respuesta es variable de acuerdo a cada indicación en particular. Los estudios de seguridad obtenidos en base a diferentes bases de datos que incluyen miles de pacientes tratados con rhGH, han demostrado que es un medicamento seguro, siendo escasos los eventos adversos serios notificados. En cuanto a nuevas indicaciones para mejorar el crecimiento de niños, los resultados referentes a eficacia son controvertidos debiendo aún ser evaluados en función de los riesgos *versus* los beneficios.

Palabras clave: hormona de crecimiento, rhGH

Abstract *Use of growth hormone in children and adolescents.* Growth hormone treatment for children and adolescents with growth disorders has been used for more than five decades. Since 1985 recombinant human growth hormone (rhGH) is the only drug approved for treatment. In most of the countries rhGH is licensed for the treatment of children with growth hormone deficiency, Turner syndrome, Prader-Willi syndrome, chronic renal failure, and children born small for gestational age. The objective of the treatment is to improve the growth of these patients. The efficacy of rhGH treatment based on auxologic parameters has shown that growth response is variable and mostly dependent on each particular indication. Most of the reports on drug safety obtained from different databases that included thousands of patients, have shown that rhGH is a safe drug and that serious adverse events are rare. Regarding new indications to improve height in children, data on efficacy remains controversial, so we believe their ultimate indication must take into account potential risk versus benefits of this treatment.

Key words: growth hormone, rhGH

El tratamiento con hormona de crecimiento (*Growth Hormone, GH*) fue introducido para niños con insuficiencia hipofisaria a principios de la década del 50 y la misma se obtenía en forma extractiva de hipófisis humanas cadavéricas¹. En la Argentina han existido dos puntos de inflexión claves referentes al uso de la GH en forma terapéutica para niños y adolescentes. El primero de ellos fue la posibilidad de extraer de hipófisis cadavéricas con alta pureza la somatropina humana. Ello fue posible a partir de principios de la década del 60' gracias a la importantísima investigación y labor de los Dres. Juan Dellacha, José Santomé y Alejandro Paladini, de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires y los

Dres. César Bergadá y Juan J. Heinrich, de la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Ello permitió el tratamiento de reemplazo de un número reducido de niños con insuficiencia hipofisaria. A pesar de la disponibilidad limitada de hormona, las bajas dosis utilizadas y los esquemas terapéuticos propuestos que en conjunto resultaban en un crecimiento incompleto, los resultados en cuanto a eficacia fueron altamente satisfactorios. Tras varias décadas de utilización de la hormona de crecimiento extraída de hipófisis humanas, en el año 1985 tanto en Europa como en los EE.UU. se suspendió el tratamiento debido a la aparición de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, una encefalopatía degenerativa fatal transmitida por un tipo de proteína infecciosa llamada prion, iatrogénicamente contraída a través de tejidos humanos infectados².

Coincidentemente con esta grave complicación, se presentó el segundo punto clave de inflexión a partir de mediados de la década del 80', donde gracias al

Recibido: 12-XI-2012

Aceptado: 7-XI-2012

Dirección postal: Dr. Ignacio Bergadá, División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Gallo 1330, 1425 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4963-5930 e-mail: iberгада@cedie.org.ar

desarrollo de las nuevas biotecnologías se logró la biosíntesis de hormona de crecimiento humana recombinante (*Recombinant Human Growth Hormone*, rhGH) por ingeniería genética³. Brevemente, luego de aislar y codificar el gen de hGH, la tecnología de producción de ADN recombinante consiste en incluirlo en un plásmido bacteriano que se introduce en una cepa de *Escherichia coli*, obteniéndose así una bacteria recombinante capaz de sintetizar hGH. La selección y el clonado de los microorganismos recombinantes permiten obtener en alta productividad y eficiencia proteínas seleccionadas de manera industrial. Estando ya probada su eficacia y seguridad, este desarrollo biotecnológico permitió contar con cantidades suficientes de hormona y el número de pacientes beneficiados creció notablemente³. Inicialmente todos los pacientes candidatos fueron aquellos con deficiencia de hormona de crecimiento (GHD, *Growth Hormone Deficiency*) de diversas etiologías. Esto motivó la imperiosa necesidad de poder identificar con especial certeza los pacientes portadores de la misma. Posteriormente, el tratamiento con rhGH comenzó a utilizarse en otras enfermedades que presentaban una significativa repercusión en el crecimiento sin deficiencia clásica de hormona de crecimiento, indicación encuadrada con la denominación de uso no convencional de la rhGH. Esto último forzosamente derivó en el desarrollo de numerosos ensayos clínicos a fin de poder cuantificar la eficacia de este tratamiento así como también evaluar la seguridad del mismo en vista que estas indicaciones de rhGH no convencionales usualmente requerían dosis mayores en comparación con la terapia de reemplazo hormonal utilizada en pacientes con deficiencia clásica de GH. Actualmente, en la Argentina el Ministerio de Salud Pública de la Nación avala el tratamiento con rhGH para los niños con GHD, síndrome de Turner (Resolución Ministerial 1346/2007), insuficiencia renal crónica (Resolución Ministerial 1347/2007), pequeños para edad gestacional sin crecimiento compensador postnatal (Resolución Ministerial 2091/2010) y síndrome de Prader Willi, en concordancia con los organismos internacionales como la FDA en los EE.UU. y la EMEA en la Unión Europea.

Es importante resaltar que la eficacia del uso de rhGH en niños está estrictamente relacionada con el crecimiento, siendo la velocidad de crecimiento el parámetro clínico más útil para su cuantificación y para determinar la respuesta terapéutica durante el tratamiento, mientras que la talla final alcanzada constituye un parámetro de eficacia clínica final. Sin embargo, existen otros beneficios importantes que resultan del tratamiento con rhGH, aunque en ocasiones son difíciles de cuantificar u objetivar en términos de eficacia como el incremento en la mineralización ósea, en el tono muscular y los cambios en la composición corporal.

Deficiencia de hormona de crecimiento

La deficiencia de hormona de crecimiento en niños y adolescentes responde a diferentes causas, alteraciones de los genes que intervienen en el desarrollo embriológico de la hipófisis, hasta condiciones que destruyan las células hipotálamo-hipofisarias, como ser tumores del sistema nervioso central (destacándose entre ellos en la población pediátrica el craneofaringioma), radioterapia hipotálamo-hipofisaria, histiocitosis, infecciones neonatales y perinatales, malformaciones craneofaciales de la línea media y traumatismos de cráneo que, junto con la insuficiencia aislada de somatropina idiopática, conforman la mayoría de las causas de insuficiencia hipofisaria. En gran parte de ellas la insuficiencia hipofisaria es multi-hormonal, afectando gran parte o todas las trofinas de la adenohipófisis y en ocasiones también la neurohipófisis.

El diagnóstico del niño con posible insuficiencia de GH requiere estrictos criterios para certificar con la mayor precisión posible el diagnóstico definitivo. Para ello se cuenta con criterios auxológicos, bioquímicos y de imagen, de los cuales los últimos dos han evolucionado sensiblemente durante la última década⁴.

Los objetivos primarios del tratamiento con rhGH son la recuperación del déficit de talla a fin de alcanzar una talla adulta final normal dentro del potencial de crecimiento genético. La dosis a utilizar y la posología han cambiado desde las primeras décadas en que se comenzó a utilizar la GH. Actualmente la dosis para niños con DGH presenta un rango entre 0.16-0.23 mg/kg/semana, aplicada todos los días o seis veces por semana. La respuesta al tratamiento en casi todos los pacientes suele ser favorable, presentando un crecimiento compensador (*catch-up*) de magnitud variable hasta alcanzar su carril de talla genético. Para cumplir con los objetivos de alcanzar una talla adulta normal es importante la detección precoz a fin de permitir un diagnóstico temprano y evitar un retardo de crecimiento de magnitud considerable⁵. Por ello es importante promover dentro de los controles pediátricos la regular medición de los niños a fin de detectar tempranamente alguna alteración que induzca a una rápida derivación al especialista.

Síndrome de Turner

La ausencia total o parcial de uno de los cromosomas X produce en las niñas el síndrome de Turner (cariotipos 45 XO o mosaicismos). Esta y otras alteraciones cromosómicas se asocian con haploinsuficiencia del gen SHOX, siendo la talla baja uno de los signos predominantes además de una dismorfología típica de mayor o menor expresión clínica. En promedio, sin tratamiento específico, estas niñas alcanzan una talla adulta aproximadamente unos 20 cm por debajo de la talla media poblacional. Estas niñas

no tienen un déficit de GH demostrable por las pruebas de estimulación, sin embargo es posible una mejoría en la talla con el aporte exógeno de rhGH, que también redundará en beneficios sobre el contenido mineral óseo y en la calidad de vida de las mismas. El tratamiento con rhGH logra un incremento en la talla final entre 5 y 15 cm de acuerdo a lo comunicado en la literatura^{6, 7}. Los factores predictivos de alcanzar una mejor talla final son una relativa talla alta al iniciar el tratamiento, padres altos, menor edad al iniciar el tratamiento, mayor duración del tratamiento y dosis alta de GH. La dosis a utilizar de rhGH en niñas con síndrome de Turner es sensiblemente superior a la utilizada en pacientes con DGH, por lo cual es importante monitorear los parámetros de seguridad, como ser los efectos sobre la sensibilidad insulínica así como las concentraciones de IGF-I séricas⁸.

Síndrome de Prader Willi

El síndrome de Prader Willi es una enfermedad genética usualmente causada por una microdeleción de parte del cromosoma 15q 11-13 o disomía uniparental materna de la misma región. Se caracteriza por hipotonía, hipogonadismo, dismorfismo facial, baja talla, retardo mental y una disfunción hipotalámica asociada a hiperfagia y obesidad mórbida. Durante el año 2000 la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. (FDA), aprobó el uso de rhGH en niños con este síndrome. Sin embargo, es la única indicación en pediatría de uso de GH en la cual el objetivo primario no es mejorar la talla sino la composición corporal. Los pacientes que padecen este síndrome tienen beneficios en el perfil lipídico incrementando el colesterol HDL y disminuyendo el LDL; además, presentan incremento de la masa magra y aumento de la fuerza muscular. Luego de algunos años de aprobación del tratamiento con rhGH en niños con este síndrome, se ha notificado un aumento del riesgo de muerte súbita al inicio de la terapia, y se lo ha adjudicado a un empeoramiento de la apnea del sueño. Los factores de riesgo relacionados con muerte súbita son el género masculino, obesidad extrema, historia de obstrucción alta del tracto respiratorio e infecciones respiratorias no identificadas. Debido a esto se ha recomendado no iniciar el tratamiento con GH en pacientes con infecciones crónicas o pulmonares así como en los que presentan obesidad extrema⁹.

Insuficiencia Renal Crónica

Respecto de la insuficiencia renal crónica, el retardo de crecimiento es muy frecuente en niños en diálisis y en aquellos que recibieron un trasplante renal. En consecuencia, la mayoría de los niños con enfermedad renal terminal presentan una talla final por debajo de lo normal. Las causas del retardo de crecimiento son múlti-

ples, siendo las más importantes el estado nutricional, la osteodistrofia renal y la acidosis metabólica. En general tienen niveles de GH normales o elevados pero los niveles séricos de IGF-I son bajos. Es un prerrequisito importante que el paciente presente una adecuada nutrición y un buen control de la osteodistrofia renal para tener una respuesta favorable al tratamiento con GH¹⁰.

Pequeños para edad gestacional

Finalmente, la mayoría de los niños nacidos pequeños para edad gestacional (PEG) durante la vida postnatal presentan un crecimiento compensador que usualmente se completa a los 2 años de vida si nacieron a término o a los 3 años si fueron prematuros. Sin embargo, aproximadamente entre un 10 a 15% de estos niños permanecen por debajo del percentilo 3.

Si bien la mayoría de los niños nacidos PEG presentan una secreción normal de GH en respuesta a las pruebas de estímulo farmacológico, muchos muestran alteraciones en el patrón de secreción espontánea nocturna de la misma, sugiriendo que el tratamiento con rhGH podría beneficiarlos.

Varios estudios multicéntricos han demostrado que en niños bajos nacidos PEG sin deficiencia de GH, el tratamiento con rhGH ha sido efectivo en normalizar la talla, especialmente cuando se instaura a edades tempranas y la respuesta es independiente de la secreción de GH del paciente. Más aún, la mayoría alcanza una talla final dentro del rango normal¹¹. Es conocido que los niños nacidos PEG presentan una heterogeneidad fisiopatológica, sin embargo es común que presenten en grado variable insulinoresistencia. Por ello, en los niños tratados con rhGH resulta importante monitorear los parámetros de seguridad vinculados a la sensibilidad insulínica, donde es posible encontrar alteraciones tanto en los parámetros basales como luego de una sobrecarga de glucosa, los cuales se normalizan luego de finalizar el tratamiento^{12, 13}.

Talla Baja Idiopática

Últimamente se ha promocionado la indicación de tratamiento con rhGH en niños con problemas de crecimiento definidos como talla baja idiopática (TBI). Si bien esta no es una indicación aprobada por el Ministerio de Salud de nuestro país, reviste interés en función de una posible indicación emergente de la cual es importante conocer su fundamento. En breve, son pacientes con talla baja sin una causa endocrinológica o enfermedad sistémica que justifique la misma. Los estudios clínicos en ensayos aleatorios que son relativamente pocos y con pobre evidencia de buena calidad, solo informan un incremento en la talla final media de 3.7 ± 1.7 cm luego de unos 3-4 años de tratamiento¹⁴. Aun con esta pobre información referente

a eficacia y a otros datos de seguridad, en el año 2003 la FDA aprobó el uso de rhGH en niños con TBI que cumplieran algunos criterios clínicos preestablecidos¹⁵. Aparte de estos datos que señalan una eficacia poco significativa desde el punto de vista del impacto clínico y de la importante variabilidad en la respuesta clínica, esta potencial indicación ha generado muchas dudas respecto de cuál paciente podría beneficiarse con este tratamiento en vista de la gran variabilidad en la respuesta. A su vez, y es más inquietante aún, ha provocado enormes expectativas en la población general, especialmente en padres de niños bajos normales que demandan esta terapéutica con el fin de lograr que su hijo alcance una talla final ligeramente superior a la talla final predicta. Sin duda, esta es una indicación aún abierta donde la decisión del tratamiento con rhGH debe ser cuidadosamente evaluada en función de los riesgos *versus* sus reales beneficios.

Seguridad de la rhGH

Luego de 6 décadas de tratamiento con rhGH, un aspecto fundamental, común a todos los tratamientos crónicos, es la seguridad del mismo. De la información obtenida de las bases de datos, de la práctica clínica y de algunas publicaciones, se desprende que la rhGH es generalmente una droga segura, describiéndose eventos adversos (EA) a corto plazo como el pseudotumor *cerebri*, epifisiolisis de cadera, cefaleas, retención hídrica y síndrome del túnel carpiano, entre otros, y que ocurren con una frecuencia de 2.3% evento/paciente/año¹⁶.

Sin embargo, las bases de datos aportan material sesgado y los estudios de seguridad a largo plazo para productos ya comercializados son estudios observacionales que no pueden concluir causalidad de eventos.

Otro aspecto está vinculado a la seguridad del tratamiento con rhGH y sus potenciales eventos adversos a largo plazo. Fisiológicamente, la GH constituye un potente estímulo de la síntesis y secreción del factor de crecimiento insulino-símil de tipo 1 (IGF-I). De allí surge la pregunta sobre que relevancia tendrían niveles elevados de IGF-I. Ello surge de estudios epidemiológicos en adultos en los cuales los niveles de IGF-I circulante en el quintil superior se asocian con un incremento en el riesgo de padecer cáncer de mama, colon y próstata.

Un reciente meta-análisis muestra que existe una relación significativa pero no lineal (sino en forma de U) entre los niveles de IGF-I y la mortalidad, de forma que tanto niveles bajos como niveles aumentados de IGF-I se encuentran asociados con un aumento en la mortalidad¹⁷. Sin embargo, estos datos no pueden ser directamente extrapolados a lo que ocurre en la infancia respecto del impacto que podría provocar en ellos la presencia de niveles séricos elevados de IGF-I en forma alternante durante los 4 a 5 años que en promedio dura un tratamiento con

rhGH. Por ello, aún es materia de debate si la persistencia de concentraciones séricas elevadas de IGF-I en ellos, los expone a desarrollar mayores EA a corto y/o largo plazo.

Siguiendo con el aspecto de seguridad, recientes estudios han reportado que los niños que fueron tratados con rhGH (especialmente con dosis elevadas) podrían tener un riesgo incrementado de mortalidad temprana¹⁸. Además de las críticas metodológicas que se cuestionan sobre el trabajo, este estudio de naturaleza observacional no puede establecer en forma precisa que los datos sean correctos¹⁹. Además, otro estudio que fue publicado simultáneamente, con una población similar no encuentra esta asociación²⁰. Sin embargo, estos datos no dejan de inquietar y alertan sobre los posibles EA serios a largo plazo, especialmente con una terapéutica que usualmente no incluye a tantos pacientes y que por ello puede resultar más difícil de detectar cuando existen pocos estudios de fase IV adecuadamente conducidos.

Por todo lo expuesto, actualmente se ha demostrado la eficacia de esta terapéutica pero que, en nuestro país, el uso racional de la rhGH significa que debe estar estrictamente restringido a las indicaciones avaladas por el Ministerio de Salud de la Nación. Por otra parte es importante fomentar, desarrollar y participar en programas en fármaco-vigilancia de corto y largo plazo relacionados a este tratamiento.

Conflictos de interés: El autor ha recibido honorarios por participar del consejo asesor científico de Novonordisk y Pfizer.

Bibliografía

1. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 901-3.
2. National Hormone and Pituitary Program (NHPP): Information for People Treated with Human Growth Hormone. En: <http://endocrine.niddk.nih.gov/pubs/creutz/updatecomp.aspx>
3. Kaplan SL, Underwood LE, August GP, et al. Clinical studies with recombinant-DNA-derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children. *Lancet* 1986; 1: 697-700.
4. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3990-3.
5. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2047-54.
6. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD003887.
7. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J Pediatrics* 1998; 132: 319-24.
8. Sas T, de Muinck Keizer-Schrama S, Aanstoot HJ, Stij-

- nen T, Drop S. Carbohydrate metabolism during growth hormone treatment and after discontinuation of growth hormone treatment in girls with Turner syndrome treated with once or twice daily growth hormone injections. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 741-7.
9. de Lind van Wijngaarden RF, Siemensma EP, Festen DA, et al. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4205-15.
 10. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wühl E, Tönshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group of Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med* 2000; 343: 923-30.
 11. Boguszewski MC, Mericq V, Bergada I, et al. Latin American consensus: children born small for gestational age. *BMC Pediatr* 2011; 11: 66.
 12. de Zegher F, Ong K, van Helvoirt M, Mohn A, Woods K, Dunger D. High dose growth hormone treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 148-51.
 13. Bergadá I, Blanco M, Keselman A, Domené HM, Bergadá C. Tratamiento con hormona de crecimiento en niños menores de 6 años de edad, con talla baja, nacidos pequeños para la edad gestacional. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107: 410-6.
 14. Deodati A, Peschiaroli E, Cianfarani S. Review of growth hormone randomized controlled trials in children with idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr* 2011; 76 Suppl 3: 40-2.
 15. FDA talk paper 2003 FDA approves Humatrope for short stature [US FDA Web Site]. En: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01242.html>
 16. Wilton P. Adverse events reported in KIGS. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, eds. *Growth hormone therapy in Paediatrics, 20 years of KIGS*. Basel: Karger, 2007, p 432-41.
 17. Burgers AMG, Biermasz NR, Schoones JW, et al. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2912-20.
 18. Carel JC, Ecosse E, Landier F, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 416-25.
 19. Malozowski S. Reports of increased mortality and GH: will this affect current clinical practice? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 380-3.
 20. Säwendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E213-7.

[...] Y a lo que decís, señor, que vuestro hijo no estima mucho la poesía de romance [‘en lengua vulgar’, castellano] doyme a entender que no anda muy acertado en ello, y la razón es ésta: el grande Homero no escribió en latín, porque era griego, ni Virgilio escribió en griego, porque era latino; en resolución, todos los poetas antiguos escribieron en la lengua que mamaron en la leche, y no fueron a buscar las extranjeras para declarar la alteza de sus conceptos; y siendo así, razón sería se extendiese esta costumbre por todas las naciones, y que no se desestimase el poeta alemán porque escribe en su lengua, ni el castellano, ni aun el vizcaíno que escribe en la suya. [...].

Miguel de Cervantes (1547-1616)

Don Quijote de la Mancha. Segunda parte (1615). Capítulo XVI. De lo que sucedió a Don Quijote con un discreto caballero de la Mancha. Edición del IV Centenario. San Pablo, Brasil: Real Academia Española/Alfaguara, 2004, p 667