

# Indicaciones de la hormona de crecimiento y posibles indicaciones futuras



J. Pozo Román

Médico Adjunto de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil "Niño Jesús" de Madrid.  
Prof. Asociado de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid

**Resumen** La disponibilidad, a partir de 1985, de cantidades teóricamente ilimitadas de hormona de crecimiento (GH) y la práctica ausencia de efectos secundarios graves ha permitido ampliar el espectro terapéutico de la GH. Además de la deficiencia de GH en el período de crecimiento, su principal e indiscutida indicación, ha pasado a utilizarse, al menos de forma experimental, en prácticamente cualquier forma de hipocrecimiento, entre ellas: síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, retraso de crecimiento intrauterino, talla baja idiopática, patologías crónicas, displasias esqueléticas, etc. No obstante, en la mayoría de ellas, se desconoce si los efectos a largo plazo sobre la talla final serán o no beneficiosos y si la relación coste-beneficio y beneficio-riesgo justifica su empleo. Además, la utilización de la GH, en función de sus efectos metabólicos, ha sido propuesta en otras muchas situaciones, especialmente en la edad adulta: deficiencia de GH fuera del período de crecimiento, estados catabólicos, insuficiencia cardíaca y osteoporosis, entre otras. Aunque los efectos secundarios del tratamiento con GH son escasos, el empleo de dosis cada vez mayores conlleva unos potenciales riesgos a largo plazo todavía desconocidos que deben hacer extremar la prudencia sobre su uso indiscriminado en patologías en las que sus hipotéticos beneficios no han sido suficientemente probados.

**Palabras clave** Hormona de crecimiento; GH; Talla baja; Hipocrecimiento; Síndrome de Turner; Síndrome de Prader-Willi; Talla baja idiopática; Retraso de crecimiento intrauterino.

**Abstract** INDICATIONS OF THE GROWTH HORMONE AND POSSIBLE FUTURE INDICATIONS  
The availability after 1985 of theoretically unlimited amounts of growth hormone (GH) and the practical absence of serious side effects have made it possible to extend the therapeutic spectrum of the GH. Besides the deficiency of GH in the growth period, its main and indisputable indication, it has also been used, at least experimentally, in practically any form of hypogrowth, among them: Turner syndrome, Prader-Willi syndrome, intrauterine growth delay, idiopathic low height, chronic pathologies, skeletal dysplasias, etc. However, in most of them, it is unknown if the long term effects on height will be beneficial or not and if the cost-benefit and benefit-risk relationships justify its use. In addition, the use of GH, based on its metabolic effects, has been proposed in many other situations, especially in the adult age: GH deficiency outside of the growth period, catabolic states, cardiac insufficiency and osteoporosis, among others. Although the side effects of treatment with GH are limited, the use of greater and greater doses has potential long term risks that are still unknown that should make us be more careful about its indiscriminate use in diseases in which the hypothetical benefits have not been sufficiently proven.

**Key words** Growth hormone; GH; Low height; Hypogrowth; Turner Syndrome; Prader-Willi syndrome; Idiopathic low height; Intrauterine growth delay.

*Pediatr Integral 2003;VII(7):512-525.*

## INTRODUCCIÓN

*La disponibilidad, a partir de 1985, de cantidades teóricamente ilimitadas de hormona de crecimiento (GH) y la práctica ausencia de efectos secundarios graves ha permitido su utilización terapéutica en múltiples patologías, no necesariamente relacionadas con el crecimiento, y el empleo de dosis mayores y más frecuentes.*

La hormona de crecimiento (GH) es la hormona más abundante de la hipófisis. Resulta de la expresión del gen GH-1 (17q) en las células somatotropas de la adenohipófisis, donde da lugar a diferentes variantes moleculares. La variante de 22 kDa de peso molecular, la más abundante (75%), es un polipéptido lineal de 191 aminoácidos con dos puentes disulfuro. La variante de 20 kDa es el resulta-

do de un procesamiento alternativo del ARNm y representa de un 10-25% del contenido hipofisario de GH. El resto de las variantes moleculares se producen en mucha menor proporción (formas deaminadas, N-acetiladas y oligómeros de GH, entre otras). La GH es secretada a la sangre de manera pulsátil, con un ritmo circadiano y un predominio nocturno, y circula unida en un 50% a una proteína de transporte,

la GHBP, que no es otra cosa que el dominio extracelular y soluble del receptor de la GH. La secreción de GH se incrementa gradualmente durante la infancia y especialmente durante la pubertad, a expensas de un incremento en la amplitud de los picos secretorios; posteriormente, disminuye en la edad adulta y es una de las hormonas que se ha implicado en el proceso natural de envejecimiento. La GH estimula el crecimiento longitudinal de los huesos largos y es, de hecho, su principal regulador; no obstante, sus acciones biológicas son mucho más amplias que las estrictamente relacionadas con el crecimiento y afectan a numerosos órganos y sistemas, incluyendo el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y grasas. Gran parte de sus acciones son mediadas por los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGFs) que circulan en la sangre y en los tejidos unidos en un porcentaje variable a diferentes proteínas de transporte (IGFBPs) capaces de modular sus acciones y su distribución por la economía corporal.

### Recuerdo histórico

Los primeros intentos de tratamiento con GH en humanos y primates fueron un fracaso; ya que, utilizaron preparaciones de GH bovinas y porcinas, cuando, como se conoció posteriormente, sólo la GH de primates es biológicamente activa en el hombre. En 1958, en una carta al editor de la revista *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*, Raben comunicó el primer caso de tratamiento con éxito de un enanismo hipofisario con hGH extraída (pit-hGH) a partir de hipófisis de cadáveres.

Durante la década de los sesenta e incluso de los setenta, la escasa disponibilidad de hGH extractiva condicionó un muy escaso número de tratamientos y el empleo de criterios diagnósticos sumamente restrictivos. El problema se palió, parcialmente, con la creación y desarrollo de Comités Nacionales encargados de la recogida de hipófisis y del control de la utilización de la GH (*National Pituitary Agency*, en EE.UU., *Medical Research Council Therapeutic Trial of Growth Hormone*, en Canadá, y *Association France Hypophyse*, en Francia), que permitieron que la hGH extractiva pudiera ser co-

#### 1. Como tratamiento sustitutivo en pacientes deficitarios:

- Durante el período de crecimiento
  - Déficit clásico de GH\*
  - Déficit no clásico de GH\*:
    - Déficit parcial de GH
    - Disfunción neurosecretora de GH
    - GH biológicamente inactiva\*
- Finalizado el período de crecimiento (adulto)\*

#### 2. Como estimulante del crecimiento en situaciones no deficitarias:

- Retraso de crecimiento intrauterino
- Talla baja idiopática
- Formas incompletas de resistencia genética a la GH
- Hipocrecimientos secundarios a patología crónica:
  - Fibrosis quística
  - Hepatopatías
  - Insuficiencia renal crónica\* y trasplante renal
  - Corticoterapia mantenida,
  - Enfermedad inflamatoria intestinal
  - Otras (talasemia, infección HIV, etc.)
- Osteocondrodisplasias y trastornos del metabolismo óseo:
  - Acondroplasia e hipocondroplasia
  - Osteogénesis imperfecta
  - Enfermedad de Leri-Weill
  - Raquitismo hipofosfatémico familiar
  - Otras (pseudoacondroplasia, displasia metafisaria, etc.)

- Hiperplasia suprarrenal congénita con mal pronóstico de talla
- Pubertad precoz o adelantada con mal pronóstico de talla
- Cuadros sindrómicos genéticos y cromosómicos con hipocrecimiento:
  - Síndrome de Turner\*
  - Síndrome de Prader-Willi\*
  - Síndrome Noonan
  - Síndrome Down, otros

#### 3. Por sus efectos metabólicos:

- Situaciones catabólicas
  - Traumatismos severos
  - Sepsis
  - Quemados
  - Post-cirugía
  - Patología crónica
  - Malnutrición y caquexia
  - Anorexia nerviosa
  - Enfermedad inflamatoria intestinal
  - Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
  - Cáncer
- Déficit de GH en pacientes adultos\*
- Envejecimiento
- Anabolizante muscular en atletas
- Obesidad
- Insuficiencia cardíaca
- Tratamiento de las úlceras cutáneas
- Osteoporosis y fracturas
- Infertilidad
- Síndrome de intestino corto
- Inducción de la galactopoiesis

\*Indicaciones de tratamiento con GH (hormona de crecimiento) actualmente aceptadas en España.

mercializada. En los primeros años de la década de los ochenta, se recogían alrededor de 300.000-400.000 hipófisis en todo el mundo, lo que suponía unos 5-6 millones de UI de pit-hGH y la posibilidad de tratar, también, a pacientes con deficiencias parciales de GH y a grupos experimentales con otras alteraciones del crecimiento. En 1985, se detuvo temporalmente la distribución de pit-hGH, debido al descubrimiento de su relación con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, una rara y fatal encefalopatía espongiiforme que puede transmitirse iatrogénicamente a partir de derivados tisulares humanos. Casi simultáneamente, se comercializó la hGH recombinante (rhGH), obtenida mediante técnicas de ingeniería genética. La

preparación inicial incluía un residuo adicional de metionina en la porción N-terminal de la molécula (met-rhGH), que servía como señal de inicio de la transcripción; posteriormente, se eliminó dicho residuo para dar lugar a la "auténtica" hGH biosintética, con una secuencia de 191 aminoácidos idéntica a la variante molecular de hGH de 22 kDa, que es la que actualmente se utiliza y que se obtiene a partir de distintas células (bacterias, hongos, mamíferos). En la década de los noventa, la rhGH sustituyó completamente a la pit-hGH, que fue retirada del mercado. La potencia biológica de la rhGH es de 3 UI/mg, superior a la de la pit-hGH, que sólo era, dependiendo de las preparaciones, de 1-2 UI/mg.

**TABLA I.**  
Potenciales indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento (GH)

La disponibilidad, a partir de 1985, de cantidades teóricamente ilimitadas de rhGH y la práctica ausencia de efectos secundarios graves permitió la ampliación del espectro terapéutico de la GH a múltiples patologías, no necesariamente relacionadas con el crecimiento (Tabla I), y el empleo de dosis mayores y más frecuentes.

### Posología y forma de administración

*La GH se administra, de forma prácticamente universal, una vez al día, por vía subcutánea, antes de acostarse. La dosis de GH varía en las diferentes patologías y se expresa en forma de mg/kg de peso corporal (1 mg = 3 UI).*

No parece que la administración de múltiples dosis diarias sea más efectiva. La administración vespertina, además de remedar mejor la secreción fisiológica de GH, consigue una vida media prolongada de la GH en el suero y picos de GH más elevados que la administración matutina. Recientemente, en 1999, el primer preparado de GH de acción prolongada (Nutropin Depot®) fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) americana para administración humana, aunque no está disponible en España. Este preparado está formado por microesferas biodegradables que contienen partículas micronizadas de GH embebidas en el polímero que les sirve de matriz. El preparado se administra cada 2-4 semanas por vía subcutánea. Estudios a corto plazo han demostrado su capacidad para acelerar el crecimiento de pacientes deficitarios, sugiriendo que puede ser una alternativa al tratamiento convencional; no obstante, a corto plazo parece ser menos eficaz y se desconoce si sus efectos a largo plazo sobre el crecimiento y sus posibles efectos secundarios serán similares a los preparados de administración diaria.

Hasta 1998, las dosis de GH se expresaban en UI de actividad biológica, lo que permitía comparar, sin conversión alguna, los resultados de estudios realizados en diferentes épocas con preparados hormonales de diferencia potencia. En la actualidad, se ha llegado a un consenso por el que las dosis de GH se expresan en mg (1 mg = 3 UI); sin embargo, no

existe consenso sobre si las dosis deben expresarse como mg/kg de peso corporal o como mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal y no existen datos experimentales sólidos que sustenten con claridad la elección de una u otra opción. En la mayoría de los países, las dosis se expresan como mg/kg de peso/semana o mg/kg de peso/día. La dosis de rhGH varía mucho en las distintas patologías.

### Utilización de la GH en España

*En España, el empleo de la GH a cargo de la Sanidad Pública requiere de la aprobación por parte de un Comité Asesor de expertos y está limitada a las siguientes indicaciones: deficiencia de GH en la infancia y en la edad adulta, hipocrecimiento en la insuficiencia renal crónica, síndrome de Turner y síndrome de Prader-Willi.*

La utilización de la GH está autorizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios) exclusivamente para las indicaciones terapéuticas en las que se considera probada su eficacia, que en la actualidad son las siguientes (entre paréntesis se indica el año de aprobación por el Ministerio de Sanidad y Consumo): 1) talla baja por patología de GH (1985); 2) talla baja en el síndrome de Turner (1994); 3) talla baja en la insuficiencia renal crónica (1995); 4) talla baja en adultos con deficiencia de GH hipotálamo-hipofisaria (1997); y 5) talla baja y modificación de la composición corporal en el síndrome de Prader-Willi (2001). Es probable que, en los próximos meses se apruebe, como nueva indicación de tratamiento, la falta de normalización de la talla en los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (SGA); ya que, recientemente, esta indicación ha sido aprobada por los órganos responsables de la Comunidad Europea. Las patologías en las que se considera indicada la administración de GH pueden variar de unos países a otros; así por ejemplo, en algunos, como Francia y EE.UU., el SGA es ya una indicación para la administración de GH y, muy recientemente, la FDA americana ha aprobado la talla baja idiopática severa (talla inferior a -2,25 SDS) como nueva indicación.

La GH se dispensa, en las indicacio-

nes autorizadas por el ministerio, con cargo a los presupuestos de la Sanidad Pública, pero, dado su elevado costo, se exige para ello una serie de requisitos: 1) diagnóstico hospitalario; 2) aprobación por parte de un Comité de expertos (nacional o autonómico) de un protocolo de tratamiento, con consentimiento informado y revisión anual; y 3) receta oficial y visado de inspección. En el último censo de tratamientos con GH en España, correspondiente al año 2002 y referido únicamente a: Aragón, Asturias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Castilla-León, Extremadura, La Rioja, Madrid, Ceuta y Melilla, se puede observar un índice de pacientes tratados de: 43/100.000 habitantes menores de 20 años y de 2,2/100.000 habitantes mayores de esa edad. El importe medio anual del tratamiento varía en función del diagnóstico, de la dosis utilizada y del peso del paciente, resultando un costo medio de unos 15.100 euros/año, considerando el precio de venta al público en las oficinas de farmacia. Se calcula que el gasto en GH en el 2002, en el ámbito especificado, será de unos 16,6 millones de euros. La duración media del tratamiento es de unos 10 años para los niños e indefinida para los adultos o hasta que alcancen la edad de 60 años.

### LA GH COMO ESTIMULANTE DEL CRECIMIENTO EN SITUACIONES DEFICITARIAS

*El tratamiento con GH en los pacientes con déficit de GH ha demostrado ser claramente beneficioso, especialmente durante el período de crecimiento, pudiendo llegar a normalizar la talla final, especialmente cuando el tratamiento se inicia precozmente.*

### Deficiencia de GH en la infancia

La deficiencia de GH (DGH) durante la infancia determina un hipocrecimiento armónico con importante afectación de la talla definitiva, que suele oscilar entre 134-146 cm en los varones y 128-134 cm en las mujeres. El tratamiento sustitutivo es la DGH durante el período de crecimiento es la indicación más clara y universalmente aceptada de tratamiento con GH. Los objetivos del tratamiento en estos pacientes son: normalizar la talla durante la

infancia, alcanzar una talla adulta normal, acorde con el contexto familiar, normalizar las alteraciones metabólicas y de composición corporal ligadas a la deficiencia de GH y minimizar el riesgo de posibles efectos secundarios.

El tratamiento con GH ha demostrado su eficacia en las diferentes situaciones clínicas de deficiencia de GH: deficiencias clásicas, no clásicas (déficit parcial, disfunción neurosecretora y GH biológicamente inactiva), congénitas, genéticas, adquiridas, aisladas o asociadas a otras deficiencias hormonales. Todas ellas parecen responder al tratamiento de forma similar; no obstante, resultados algo mejores se obtienen en los casos de deficiencia combinada de GH y gonadotropinas, en los que el inicio más tardío de la pubertad parece favorecer la prolongación del período de crecimiento, y algo peores, por el contrario, en la deficiencia de GH secundaria a irradiación (paciente oncológico), especialmente si la irradiación es cráneo-espinal; en estos casos, la afectación de la columna vertebral por la radioterapia suele condicionar un peor crecimiento local y un peor pronóstico de talla final.

Pese a los muchos años de experiencia, la pauta óptima de tratamiento con GH no ha sido claramente establecida. Ello se debe, especialmente, a las dificultades diagnósticas, que determinan la inclusión en los estudios de pacientes no deficitarios, y a la falta de estudios controlados hasta talla final en los que se hayan comparado diferentes regímenes terapéuticos. El tratamiento debe iniciarse lo más precozmente posible, al objeto de normalizar la talla antes del inicio de la pubertad; ya que, la desviación estándar (SDS) de la talla al comienzo de la pubertad es un fuerte predictor de la SDS de talla final. La dosis de sustitución recomendada se basa en el ritmo normal de producción hormonal endógena y en la potencial degradación parcial en el tejido subcutáneo y es de 0,16-0,3 mg (0,5-1,0 UI)/kg/semana. Varios estudios han demostrado que la respuesta inicial y posiblemente también la ganancia final de talla es dependiente de la dosis; de ahí que, algunos autores propugnen el empleo de dosis individualizadas, que pueden establecerse *a priori* a partir de modelos matemáticos de pre-

dicción de la respuesta, cuya fiabilidad no ha sido suficientemente testada, o a partir de la respuesta obtenida tras unos meses de tratamiento. En cualquier caso, una dosis fija de aproximadamente 0,23 mg (0,7 UI)/kg/semana, instaurada precozmente, parece ser capaz de conseguir una talla final acorde a la talla genética en la mayoría de los casos.

El tratamiento con GH debe mantenerse hasta que el paciente alcance la talla definitiva, lo que se considera cuando: la velocidad de crecimiento (VC) en el último año es igual o menor de un centímetro o cuando se comprueba la fusión de las epífisis de los huesos largos. Los resultados del tratamiento con GH sobre la talla final, aunque todavía insuficientes, parecen ser claramente beneficiosos. La talla final de los pacientes no tratados suele ser inferior a -4 SDS; por el contrario, la talla final en los pacientes tratados se sitúa, en la mayoría de los estudios, entre -1 y -2 SDS. Aunque estos resultados son todavía insatisfactorios, en el sentido de que no se logra normalizar completamente la talla final, corresponden en muchos casos a pacientes que recibieron todavía tratamientos inadecuados en duración, regularidad y dosis, por lo que cabe esperar mejores resultados en estudios posteriores en los que las pautas terapéuticas hayan sido más adecuadas.

### Deficiencia de GH (DGH) en la pubertad

Un aspecto controvertido es el manejo de estos pacientes durante la pubertad. Durante este período, la producción endógena de GH se multiplica por dos o tres veces. Se ha sugerido que el incremento de la dosis (0,3-0,7 mg/kg/semana) durante la pubertad podría mejorar las expectativas de talla final, especialmente en aquellos pacientes que inician la pubertad con una baja SDS de talla y, por consiguiente, con unas malas expectativas de talla final. No obstante, no está claro que esto sea así; ya que, dosis elevadas de GH pueden acelerar el ritmo de maduración ósea, reducir el período de crecimiento puberal y comprometer la talla final. Otra alternativa en estos casos sería combinar el tratamiento de GH a dosis altas (0,33 mg/kg/semana) con la supresión

del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal mediante el empleo de análogos de GnRH, durante al menos 2-3 años, o la asociación a la GH de inhibidores de la aromataza, que reducirían o inhibirían el efecto promotor de la fusión epifisaria ejercido por los estrógenos, alargando el período de crecimiento. En cualquier caso, la eficacia de este tipo de terapias combinadas ha sido insuficientemente demostrada, pueden determinar unas proporciones eunucoides, alterar la adquisición de masa ósea y el desarrollo psicológico. Por otro lado, sus efectos a largo plazo sobre la función reproductiva son desconocidos.

### Deficiencia de GH (DGH) en el período de transición a la edad adulta

Una vez alcanzada la talla definitiva, el diagnóstico de deficiencia de GH debe ser reevaluado. Ello se debe a que el diagnóstico de deficiencia de GH es complejo y no se dispone de las pruebas con la suficiente especificidad y sensibilidad para establecer en todos los casos un diagnóstico de certeza; de hecho, y salvo que se acepte la existencia de formas de deficiencia transitoria, un alto porcentaje de los pacientes diagnosticados de deficiencia idiopática de GH no serían realmente deficitarios, ya que normalizan la respuesta a los tests de GH durante la pubertad (35-90%). Por consiguiente, una reevaluación del eje de la GH, tras un período de 1-3 meses sin tratamiento, debe ser llevado a cabo, de acuerdo a los criterios establecidos de deficiencia de GH en la edad adulta. Pueden ser excluidos de esta reevaluación pacientes con: deficiencia hipofisaria múltiple de larga evolución, deficiencias de causa genética y deficiencias severas de etiología orgánica. Si el diagnóstico se confirma, es recomendable continuar el tratamiento con GH; si bien, debe considerarse con precaución en aquellos casos de riesgo conocido de diabetes o de desarrollo de enfermedades malignas.

### Deficiencia de GH (DGH) en la edad adulta

La deficiencia de GH en la edad adulta se asocia a una serie de cambios biológicos adversos: osteopenia, alteración de la composición corporal (aumento de la grasa y disminución de la masa magra

corporal), incremento de la aterogenicidad de los perfiles lipídicos plasmáticos y disminución de la fuerza muscular, así como, de la capacidad de ejercicio y de la calidad de vida en general. La inespecificidad de este cuadro clínico, unida a la disminución normal de la funcionalidad del eje GH-IGF-I con la edad, determinan que el diagnóstico de la deficiencia de GH en la edad adulta, más aún que en la edad pediátrica, sea un problema complejo, todavía no resuelto.

Diferentes estudios han demostrado que la terapia con GH puede, aunque de forma muy variable, mejorar o revertir los cambios biológicos adversos y la sintomatología asociada a la deficiencia de GH en la edad adulta. Incluso, se ha postulado que podría reducir el incremento de mortalidad de causa cardiovascular que presentan estos pacientes. En contra de una indicación generalizada de la terapia están: el que los beneficios de la terapia sean muy variables de unos sujetos a otros y no probados a largo plazo y el que sus efectos secundarios sean relativamente frecuentes (edemas, artralgias, mialgias, parestesias y síndrome del túnel carpiano, principalmente). Se han descrito como factores de riesgo para el desarrollo de estos efectos secundarios: las dosis elevadas de GH, la mayor edad de los pacientes, el índice de masa corporal elevado, el padecimiento de formas menos severas de deficiencia, el mayor incremento de los niveles de IGF-I durante la terapia y las deficiencias de inicio en la edad adulta. Otro aspecto negativo a tener en cuenta a la hora de plantearse la instauración de un tratamiento con GH en un adulto deficitario, es el riesgo potencial, no demostrado, de inducir o facilitar el desarrollo de patologías tumorales.

No se han establecido, todavía, las pautas de dosificación más idóneas, pero se recomienda iniciar la terapia con dosis muy bajas, 0,15-0,3 mg (0,45-0,9 UI)/día, e ir incrementándolas gradualmente, con intervalos no inferiores a un mes, en función de la respuesta clínica y bioquímica (IGF-I en rango normal para la edad). Aunque la dosis individual es muy variable, rara vez excede 1,0 mg (3 UI)/día. Se recomienda, al igual que en los niños, que la dosis se autoadministre diariamente, por vía subcutánea, antes de acostarse.

## LA GH COMO ESTIMULANTE DEL CRECIMIENTO EN SITUACIONES NO DEFICITARIAS

*La GH, al menos teóricamente, sería capaz de acelerar el crecimiento e incrementar la talla final en cualquier sujeto en el que las epífisis se mantuvieran abiertas. La mejor prueba de ello son los gigantismos secundarios a tumores secretores de GH. No obstante, el problema, no es la eficacia de la GH, sino si puede lograrse una talla adulta significativamente mayor utilizando dosis inocuas de GH y si esta actitud es éticamente justificable y representa un uso adecuado de los limitados recursos económicos sanitarios.*

Asumiendo su potencial efecto beneficioso sobre el crecimiento, la GH ha sido empleada en múltiples situaciones clínicas asociadas a hipocrecimiento no debidas a deficiencia de GH (Tabla I). En la mayoría de los casos, las dosis de GH empleadas han sido superiores a las utilizadas en las situaciones de deficiencia, habitualmente entre 0,27-0,7 mg (0,8-2 UI)/kg/semana, lo que supone, al menos potencialmente, un incremento de los riesgos asumidos. La experiencia en muchas de estas patologías es escasa en cuanto al número de pacientes tratados y corta en lo que a la duración del tratamiento se refiere; por consiguiente, los resultados a largo plazo sobre la talla final y posibles efectos secundarios son todavía inciertos. Por ello, y dada la extensión del tema, sólo comentaremos de manera muy resumida aquellas situaciones en las que la experiencia clínica es más dilatada.

### Insuficiencia renal crónica y trasplante renal

El retraso de crecimiento es un hallazgo clínico común en niños con insuficiencia renal crónica (IRC); si bien, el grado de afectación es muy variable dependiendo de la etiología, momento de aparición y severidad de la insuficiencia renal. Puede ser observado tanto antes como después de que el paciente inicie la diálisis, y puede persistir después del trasplante. Los mecanismos etiopatogénicos implicados en el fracaso del crecimiento de los niños con IRC son múltiples (acidosis, raquitismo, malnutrición, esteroi-

des, etc.) y entre ellos se encuentra la afectación del eje distal de la GH. El efecto beneficioso de la GH sobre el crecimiento en los pacientes con IRC estaría mediado por un incremento de los niveles de IGF-I libre; es decir, de la IGF-I biodisponible para estimular el crecimiento óseo.

La GH en la IRC se emplea antes, durante la diálisis y después del trasplante renal. La dosis habitualmente empleada es de 0,3-0,35 mg (0,9-1,0 UI)/kg/semana, repartida en 6-7 inyecciones/semana; no obstante, la pauta idónea de tratamiento no ha sido establecida. La GH debería iniciarse, probablemente, cuando la talla se sitúe por debajo del percentil 3, preferiblemente antes de que sea necesaria la diálisis; ya que, la respuesta a la GH es mejor durante el tratamiento conservador. La VC se acelera mucho durante el primer y segundo año de tratamiento. Una vez que se alcanza el percentil diana de talla (percentil 50 para la talla media de los padres), hay tres opciones: 1) continuar con la GH a la misma dosis, 2) reducir la dosis de GH, ó 3) suspender la GH, reintroduciéndola si disminuye mucho la VC. Muchos pacientes mantienen una buena VC tras la suspensión de la GH durante varios años, por lo que esta última opción se elige frecuentemente.

Los datos disponibles indican que la administración de GH en pacientes con IRC es capaz no sólo de acelerar el ritmo de crecimiento, sino de mejorar la talla definitiva, sin aparentes efectos secundarios graves. En el caso de los pacientes trasplantados, normalizar la talla antes del trasplante con GH parece ser importante de cara a alcanzar una adecuada talla final. No obstante, no se dispone, todavía, de suficientes datos de talla final que confirmen la magnitud de este efecto beneficioso y existen numerosas dudas respecto a la pauta terapéutica más adecuada y a la seguridad del tratamiento a largo plazo, sobre todo en lo referente a sus posibles implicaciones en: el deterioro de la función renal residual, la posible acción lesiva sobre el riñón trasplantado, la aceleración de la osteodistrofia, los posibles efectos a largo plazo sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y el potencial oncogénico de la GH en pacientes trasplantados y sometidos a inmunosupresión, entre otros. Reciente-

mente, se han descrito dos casos de carcinoma de células renales en pacientes que habían recibido tratamiento prolongado con GH, tras más de 10 años post-trasplante; si estos tumores están o no en relación con el tratamiento con GH se desconoce.

### Falta de normalización de la talla en los recién nacidos pequeños para la edad gestacional (SGA)

Esta indicación de tratamiento con GH, establecida ya en otros países, será presumiblemente aprobada por la Sanidad Española en los próximos meses. El SGA (*small for gestational age*) se define como un recién nacido con un peso y/o una longitud, al menos, 2 SDS por debajo de la media para la edad gestacional ( $\leq -2$  SDS). Su incidencia es variable, oscilando entre un 3 y un 7 % de los recién nacidos. Las causas que pueden provocar un SGA son múltiples (maternas, fetales y placentarias), pero a menudo inciertas. La gran mayoría de los SGA (90%) experimentan, después del nacimiento, un rápido crecimiento de recuperación y normalizan su talla antes de los 2-3 años de edad; sin embargo, alrededor del 10% permanecen por debajo de -2 SDS de talla durante la infancia y adolescencia, alcanzando una talla final baja. Pero el SGA es más que un problema de talla, estos niños tienen menos grasa corporal, un escaso consumo de calorías y un mayor riesgo de: alteración del desarrollo neurológico, del rendimiento escolar y de la socialización en la infancia, así como de desarrollo de síndrome metabólico (diabetes tipo 2, hipertensión, obesidad e hiperlipemia) en la edad adulta.

Los objetivos del tratamiento con GH en estos pacientes son: acelerar la VC, normalizar la talla durante la infancia y alcanzar una talla adulta normal. Un niño SGA, que no normaliza su talla antes de los 3 años de edad y cuya VC está en la media o por debajo de ella (finalización del crecimiento de recuperación) es un candidato para tratamiento con GH, independientemente de que la predicción de talla basada en la edad ósea sea normal; ya que, estas predicciones en este tipo de pacientes carecen de fiabilidad. El tratamiento con GH, a la dosis de 0,24-0,48 mg (0,7-1,5 UI)/kg/semana, es efec-

tivo y parece ser inocuo, mejorando el ritmo de crecimiento y probablemente la talla final, especialmente cuando el tratamiento se inicia precozmente. Las dosis más altas (0,48 mg/kg/semana) son más efectivas a corto plazo, aunque se desconoce si son más eficaces en lo que se refiere a mejorar la talla definitiva que las dosis más bajas (0,24 mg/kg/semana). Antes, durante y después del tratamiento con GH, debe vigilarse cuidadosamente la homeostasis de la glucosa, el metabolismo lipídico y la tensión arterial.

### Talla baja idiopática (ISS)

Los pacientes con ISS (*idiopathic short stature*) son subdivididos de una forma meramente académica en dos grupos: talla baja familiar y talla baja no familiar; no obstante, el término ISS englobaría, probablemente, múltiples y heterogéneas entidades. La gran mayoría serían variantes normales de talla baja, pero también se incluirían, probablemente: displasias óseas de escasa expresividad clínica, cuadros de resistencia parcial a la GH y variaciones genéticas en la sensibilidad a la GH, entre otras posibles entidades clínicas.

El tratamiento con GH, en la mayoría de estos niños, determina a corto plazo una aceleración de la VC con una aparente relación logaritmo dosis-respuesta en el primer año; posteriormente, la VC disminuye gradualmente. La edad ósea avanza más que la edad cronológica (aproximadamente 1,25 años por año); de forma que, la GH puede acelerar el desarrollo puberal y limitar la ganancia de talla. La eficacia de la GH sobre la talla final es controvertida, incluso algún estudio indica una posible pérdida de talla adulta asociada al tratamiento. Un reciente meta-análisis de los estudios publicados indica que la GH, a la dosis de 0,17-0,33 mg (0,5-1 UI)/kg/semana, es efectiva a corto plazo para acelerar la VC y que puede incrementar la talla definitiva una media de 4-6 cm; no obstante, aunque las dosis mayores parecen ser más efectivas (0,33 mg/kg/semana), la respuesta es muy variable de unos sujetos a otros y no parece ser predecible. En cualquier caso y antes de establecer conclusiones definitivas, son necesarios más estudios a talla final y en los que existan grupos de control que permitan analizar pautas de tra-

tamiento más idóneas y descartar fenómenos de mejora espontánea de la talla no relacionados con el tratamiento con GH, como son: la tendencia secular del crecimiento y el fenómeno de regresión a la media. Por otro lado, el empleo de la GH en la ISS plantea problemas adicionales de financiación (tratamiento reparador o cosmético, quién debería financiarlo), éticos (justifica el tratamiento la relación costo-beneficio y riesgo-beneficio) y psicológicos (no se ha demostrado que el tratamiento con GH mejore psicológica, social o educacionalmente al niño). Probablemente, la utilización de GH en estos pacientes sólo estaría justificada, dentro de estudios experimentales o como intento terapéutico en las formas más severas de ISS (talla inferior a -2,5 SDS, con VC disminuida) previa discusión con el paciente y la familia de las expectativas y de los riesgos. Pese a todas estas consideraciones, en Junio de 2003, el Comité Asesor en Endocrinología y Metabolismo de la FDA ha aprobado la indicación de tratamiento con GH en la talla baja idiopática (por debajo de -2,25 SDS).

En pacientes con ISS sin retraso puberal y, especialmente, en aquellos con pubertad temprana, se ha intentado también la combinación de tratamiento con GH (0,33 mg/kg/semana) y análogos de GnRH durante 2-3 años. Una ganancia en talla de 5-7 cm se ha alcanzado en estudios preliminares. La asociación de GH e inhibidores de la aromatasa podría tener resultados similares.

### Síndrome de Turner (ST)

El ST es el resultado de la ausencia total o parcial de uno de los dos cromosomas X en alguna o en todas las células del organismo y es una causa frecuente de talla baja (1:1.500-2.500 niñas nacidas vivas). Las manifestaciones clínicas del síndrome pueden ser múltiples, pero la talla baja y la insuficiencia ovárica están presentes en el 95% de las pacientes. La talla final es relativamente independiente del cariotipo y se sitúa unos 20-21 cm por debajo de la talla media para las mujeres de su mismo componente étnico (entre 136,7 cm –Japón– y 146,9 cm –Alemania–). En un estudio multicéntrico español, realizado a principios de los años noventa, la talla final media a los 21 años fue

de  $142,9 \pm 5,8$  cm (-3,6 DE, 20-22 cm, por debajo de la media para la población normal).

Los mecanismos etiopatogénicos que median el hipocrecimiento en el ST no están plenamente establecidos. Uno de los implicados es la haploinsuficiencia del gen SHOX (*short stature homeobox gen*). Este gen, localizado en la región pseudoautosómica del cromosoma X (Xp22.33) e Y (Ypter-p11.2), escapa a la inactivación del X y parece desempeñar un papel importante en el desarrollo esquelético; ya que, su alteración ha sido implicada en algunas formas de osteocondrodisplasia con talla baja mesomélica (discondrosteosis de Leri-Weill y osteocondrodisplasia mesomélica tipo Langer), así como en un pequeño porcentaje de casos de talla baja idiopática con o sin mesomelia. Otro mecanismo etiopatogénico implicado en la talla baja del ST es la posible existencia de una disminución de la sensibilidad al IGF-I, resistencia parcial que podría ser vencida por la presencia de concentraciones suprafisiológicas de IGF-I.

La talla adulta en el ST puede ser mejorada con la administración de GH. Varios estudios recientes indican que una talla igual o superior a 150 cm es alcanzable para muchas de las pacientes y que los factores críticos para ello serían, además de factores individuales de respuesta al tratamiento: la dosis de GH y el número de años de tratamiento previos a la estrogenización. De ahí, la importancia de un diagnóstico precoz que permitiría no sólo normalizar la talla, sino inducir la pubertad a una edad normal. En cualquier caso, en la actualidad, se está llevando a cabo un meta-análisis que, probablemente, permita clarificar las pautas más adecuadas de utilización de la GH en estas pacientes. Hasta entonces, se recomienda iniciar el tratamiento con GH tan pronto como la talla caiga por debajo del quinto percentil, a una dosis inicial de 0,33 (0,9-1 UI) mg/kg/semana, que debería individualizarse en función de: edad del paciente, grado de afectación de la talla y respuesta clínica (VC). Algunos estudios sugieren que dosis superiores a la recomendada podrían mejorar los resultados de talla final sin un aparente incremento de los efectos secundarios; no obstante, debe tenerse en consideración que las

consecuencias a largo plazo de concentraciones séricas suprafisiológicas de IGF-I, frecuentemente observadas en estas pacientes, son desconocidas. Debe valorarse la asociación de oxandrolona (dosis menor o igual a 0,05 mg/kg/día) en niñas diagnosticadas tardíamente (más de 9-12 años) o con una edad superior a 8 años y afectación muy severa de la talla. El tratamiento con GH se mantendrá hasta que se alcance una talla satisfactoria o hasta que la edad ósea sea mayor de 14 años y la velocidad de crecimiento en el último año inferior a 2 cm. Cuando la terapia estrogénica es necesaria para inducir la pubertad (30% de las niñas con ST inician espontáneamente la pubertad), debe hacerse con estrógenos naturales y a dosis muy bajas. El momento de inducir la pubertad debe ser valorado individualmente en función, sobre todo, de las expectativas de talla final. Si éstas están comprometidas, la terapia estrogénica debería ser retrasada por encima de los 12 años de edad (preferiblemente alrededor de los 15 años) para mejorar la talla final.

### Síndrome de Prader-Willi (SPW)

El SPW, inicialmente descrito en 1956, se caracteriza por: obesidad, hipotonía, talla baja, hipogonadismo y anomalías conductuales. Se debe, en la mayoría de los casos a una delección del alelo paterno en posición 15q11-13 (70%) y, con menor frecuencia, a una disomía materna que afecta a la misma región del cromosoma 15. Es el síndrome más frecuente causante de obesidad; ya que, su incidencia es de 1:10.000-12.000 nacimientos.

Un análisis del crecimiento espontáneo de estos pacientes muestra una pérdida de talla en los primeros 3 años de vida, un crecimiento relativamente normal a partir de entonces y un pobre estirón puberal. La talla final media es aproximadamente 20-25 cm por debajo de la media de la población; si bien, las variaciones individuales son muy grandes. La etiopatogenia del hipocrecimiento en estos pacientes está lejos de ser aclarada, pero uno de los factores implicados ha sido una deficiencia de GH de origen hipotalámico, que acompañaría a otros signos de disfunción hipotalámica, como: la hiperfagia, los trastornos del sueño o el hipogonadismo hipogonadotropo.

El tratamiento con GH en estos pacientes, a la dosis de 0,23 mg (0,7 UI)/kg/semana, acelera la VC, pero no se dispone de estudios a largo plazo que demuestren una mejoría en la talla adulta. Por el contrario, si parece demostrado que el tratamiento con GH en estos pacientes mejora: la función respiratoria, la capacidad de ejercicio, la composición corporal (disminución del índice de masa corporal y de la masa grasa con aumento de la masa magra y de la densidad mineral ósea), la sensibilidad a la insulina y los factores de riesgo cardiovascular. Pese a ello, la indicación de tratamiento con GH en estos pacientes, aprobada en numerosos países, incluida España, está siendo cuestionada; ya que, se desconocen los efectos sobre la talla final y las relaciones costo-beneficio y beneficio-riesgo a largo plazo. En este sentido, se han descrito, al menos siete casos de muerte en pacientes con SPW tratados con GH, como consecuencia del agravamiento de los episodios de apnea del sueño, frecuentemente presentes en estos pacientes. Por ello, recientemente se ha contraindicado el uso de la GH en el SPW con obesidad severa o grave alteración de la función respiratoria. Además, deben tomarse especiales precauciones antes de iniciar el tratamiento (valorar funcionalidad de la vía aérea superior y episodios de apnea del sueño), suspenderlo si aparecen o empeoran los signos de obstrucción respiratoria de la vía aérea superior, realizar monitorización nocturna de los episodios de apnea y tratamiento precoz y agresivo de las infecciones respiratorias.

### Otras causas de hipocrecimiento en las que se ha propuesto el uso de la GH

*El tratamiento con GH se ha empleado, además de en las situaciones ya descritas, en una gran variedad de condiciones asociadas a hipocrecimiento y el espectro terapéutico continúa creciendo. En general, tales estudios carecen de grupo de control y adolecen de un escaso número de pacientes y de un tiempo escaso de seguimiento, por lo que la eficacia del tratamiento con GH, sobre todo en lo que se refiere a la talla final, es difícil de evaluar.*

No obstante, la mayoría de estos hipocrecimientos, utilizando dosis de GH similares a las empleadas en las situaciones no deficitarias de GH (0,23-0,33 mg/kg/semana), parecen responder de forma similar a como lo hace el síndrome de Turner, por lo que es necesario una mentalidad abierta y llevar a cabo evaluaciones apropiadamente controladas y analizar detenidamente las relaciones costo-beneficio y beneficio-riesgo de estas dosis terapéuticas de GH, antes de poder establecer nuevas indicaciones de tratamiento con GH.

#### *Síndromes dismórficos*

Además del síndrome de Turner, del síndrome de Prader-Willi y del síndrome de Silver-Russell (incluido en la terapia de los SGA), más de 150 entidades sindrómicas con o sin alteración cromosómica conocida han sido objeto de tratamiento con GH; si bien, en la mayoría de los casos el número de pacientes tratados es mínimo. Entre las que el número de pacientes tratados es mayor y pueden extraerse algunas conclusiones estarían: las **disgenesias gonadales** diferentes del síndrome de Turner (45X/46,XY; 46, XY; otros), el **síndrome de Noonan**, el **síndrome de Down** y el **síndrome de Aarskog**. Todas ellas muestran una clara aceleración de la VC tras el tratamiento con GH, pero los beneficios potenciales a corto y largo plazo son probablemente pequeños, incluso aunque se lograra una mejoría discreta de la talla definitiva. Por otro lado, algunos cuadros sindrómicos, como es el caso del síndrome de Down, conllevan un mayor riesgo de enfermedades malignas que, teóricamente, podría ser incrementado por la administración de GH.

#### *Displasias esqueléticas y trastornos del metabolismo óseo*

El hipocrecimiento que caracteriza las displasias óseas y las alteraciones del metabolismo óseo es debido a alteraciones del hueso o del cartílago, más que a anomalías en el eje de la GH; no obstante, en varias de estas entidades clínicas se ha probado la utilidad del tratamiento con GH.

La **acondroplasia**, es una osteocondrodisplasia relativamente frecuente,

1:26.000 recién nacidos, heredada de forma autosómica recesiva; si bien, la mayoría de los casos son esporádicos. Se caracteriza por un hipocrecimiento rizomélico (talla final 40-45 cm por debajo de la media) y macrocefalia. Se debe a mutaciones en gen del receptor tipo 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR-3). También, mutaciones en este gen son responsables del 50% de los cuadros clínicos de **hipocondroplasia**. El tratamiento con GH en ambas situaciones clínicas incrementa la VC durante los primeros años, en ocasiones con un desproporcionado avance de la edad ósea que puede comprometer los resultados a largo plazo sobre la talla final, de la que hasta el momento actual no se dispone de datos.

Los resultados del tratamiento con GH a corto plazo en la **displasia metafisaria tipo Schmid** o en la **discondrosteosis** o **enfermedad de Leri-Weill** (displasia ósea relacionada con anomalías en el gen SHOX, también implicado en la talla baja del ST), son similares a los obtenidos en la acondroplasia/hipocondroplasia; es decir, una moderada respuesta positiva a corto plazo. Debe tenerse un especial cuidado en el tratamiento con GH en las displasias óseas que asocian deformidades importantes de la columna vertebral, como es el caso de las **displasias espínulo-epifisarias**, que pueden verse agravadas por el tratamiento, sin conseguir beneficios significativos de la talla.

La **osteogénesis imperfecta** engloba un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, por trastornos de la formación del colágeno tipo I, que se caracterizan clínicamente por la reiteración de fracturas patológicas (disminución de la masa ósea y alteración en la estructura del hueso con mala mineralización) y que cursan, además, con talla baja. El tratamiento con GH parece ser beneficioso en las formas moderadas, mejorando la densidad mineral ósea, con escasa repercusión sobre la talla y con controvertidos resultados sobre su influencia en la frecuencia de fracturas.

El **raquitismo hipofosfatémico familiar** es un trastorno ligado al X que resulta de un defecto en la reabsorción tu-

bular de fosfatos en el riñón, lo que condiciona: hipofosfatemia, normocalcemia, raquitismo, inadecuada mineralización ósea y talla baja (talla final inferior al percentil 3). La GH asociada a la terapia convencional (fosfato oral y vitamina D) parece tener un moderado efecto positivo sobre los niveles séricos de fosfato y sobre el crecimiento a corto plazo; si bien, puede incrementar la desproporción corporal (inadecuado crecimiento del tronco).

#### *Patología crónica*

El hipocrecimiento es una de las complicaciones más frecuentes de las enfermedades crónicas que puede resultar de múltiples mecanismos etiopatogénicos, que varían dependiendo de la enfermedad de la que se trate: malnutrición (resistencia a la acción de la GH), retraso puberal, presencia de mediadores de la inflamación, acúmulo de sustancias tóxicas, terapia empleada (corticoesteroides, irradiación, citostáticos), etc. La utilización de la GH es en este tipo de patologías, dejando aparte la insuficiencia renal crónica ya comentada, es todavía objeto de investigación, pero la GH parece ejercer efectos beneficiosos, no sólo sobre el crecimiento, sino también sobre el metabolismo en general: disminución del catabolismo proteico, mejoría del contenido mineral óseo, de la capacidad de ejercicio y de la sensación de bienestar, entre otros.

El **tratamiento crónico con corticoesteroides** es uno de los mecanismos etiopatogénicos implicados en el hipocrecimiento de múltiples patologías crónicas (asma, artritis crónica juvenil, pacientes oncológicos, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.). Los glucocorticoides ejercen múltiples efectos supresores del crecimiento, interfiriendo con procesos esenciales endocrinos (secreción y acción de la GH) y metabólicos (retención de nitrógeno, formación de colágeno y hueso). Los efectos catabólicos e inhibidores del crecimiento pueden ser contrarrestados en mayor o menor medida por el tratamiento con GH. Potenciales efectos adversos de la terapia combinada GH/glucocorticoides en niños incluirían: alteración del metabolismo hidrocarbonado, estimulación de la actividad autoinmune, in-



crecimiento del riesgo de cáncer y, en receptores de trasplante, incremento del riesgo de rechazo.

En la **fibrosis quística** (FQ), pese a una terapia nutricional agresiva, en muchos casos, el crecimiento y la ganancia ponderal suelen ser inadecuados. Varios estudios indican que el tratamiento con GH puede mejorar la VC y la ganancia ponderal a corto-medio plazo e, incluso, mejorar la función pulmonar, reduciendo el número de ciclos antibióticos y de hospitalizaciones. Un gran estudio multicéntrico está llevándose a cabo para establecer el efecto a largo plazo de la GH sobre la calidad de vida y el estatus pulmonar en la FQ.

Otras patologías crónicas en las que se ha empleado la GH son, entre otras: **artritis crónica juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn), talasemia, anemia de Blackfan-Diamond, hipocrecimiento asociado a la infección por VIH** (virus de la inmunodeficiencia humana) y **trasplante hepático**.

#### *Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)*

La hiperplasia adrenal congénita condiciona en la mayoría de los casos una talla final baja, frecuentemente por debajo de 2 SDS, y ello pese a un adecuado control adrenal durante la infancia y la pubertad. Las causas son poco claras, pero los siguientes factores han sido implicados: 1) niveles elevados de andrógenos, que causan una aceleración de la maduración ósea y un cierre prematuro de las epífisis; 2) pubertad precoz o adelantada, que también determina un cierre precoz de las epífisis; y 3) sobretratamiento con glucocorticoides. Algunos estudios muy preliminares sugieren que en pacientes con HSC y compromiso de la talla adulta (aceleración de la maduración ósea y predicción de talla por debajo de -2 SDS) el tratamiento con GH (0,3 mg/kg/semana), asociado a análogos de GnRH si la pubertad se inicia, parece determinar una mejoría de la VC, de la predicción de talla adulta y una reducción del déficit de talla para la edad ósea.

#### *Pubertad precoz/adelantada*

El desarrollo puberal y la aparición de las hormonas sexuales acelera el ritmo de

crecimiento, pero induce el cierre epifisario finalizando el crecimiento. Aquellos pacientes que inician la pubertad con una talla baja, se encuentra en alto riesgo de que su talla final sea baja, especialmente si la progresión de la pubertad es rápida. Tanto en pacientes con deficiencia de GH que inician la pubertad a una edad temprana, como es el caso de las deficiencias secundarias a irradiación craneal, como en pacientes con pubertad precoz/adelantada con secreción normal de GH pero con mal pronóstico de talla final, la combinación de GH y análogos de GnRH parece mejorar las expectativas de talla adulta, aunque estos resultados deben ser confirmados una vez que se alcance la talla adulta.

#### *Insensibilidad parcial a la GH*

Algunos pacientes con insensibilidad parcial a la GH, que resultan de mutaciones en heterocigosis del receptor de GH, pueden incrementar su ritmo de crecimiento con la administración de dosis terapéuticas de GH; si bien, los resultados a largo plazo sobre la talla final se desconocen.

### UTILIZACIÓN DE LA GH POR SUS EFECTOS METABÓLICOS

*La GH posee numerosos efectos en diferentes órganos y sistemas que son independientes de los estimulantes del crecimiento; de ahí, su utilización en los pacientes con déficit de GH una vez finalizado el período de crecimiento. Además, la utilización de la GH, en función de estos efectos metabólicos, ha sido propuesta en otras muchas situaciones, la mayoría de las cuales tienen una escasa relevancia en la edad pediátrica.*

La utilización de la GH por sus efectos anabolizantes es, probablemente, la que más repercusión ha tenido. Así, la GH ha sido empleada como sustancia anabolizante por **atletas y culturistas** (sustancia prohibida por el Comité Olímpico Internacional) y en **situaciones catabólicas** graves: **grandes quemados, politraumatismos, caquexia neoplásica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, post-cirugía mayor, anorexia nerviosa, caquexia en la infección por HIV, etc.** en un intento de revertirlas

o mejorarlas, promoviendo una más rápida recuperación de los pacientes. Ninguna de estas situaciones de catabolismo aumentado puede ser considerada como una indicación establecida del tratamiento con GH; de hecho, en estos casos, se produce una resistencia a la acción de la GH y la utilización de dosis elevadas de GH para vencerlo está limitada por sus efectos contrainsulares que, en un contexto de estrés, conducen con facilidad a la intolerancia a los hidratos de carbono. Además, un estudio multicéntrico, randomizado, controlado, doble ciego con placebo, publicado en 1999 (Takala et al), en más de 500 pacientes adultos con enfermedad crítica, demostró un incremento de la mortalidad, por causas no aclaradas, en el grupo tratado con GH respecto al tratado con placebo; por lo que, pese a las teóricas ventajas de la GH para mantener el balance nitrogenado, su utilización en estas situaciones críticas permanece cuestionada.

Otra posible indicación terapéutica de la GH es la de contrarrestar el proceso normal de **envejecimiento**. La secreción espontánea de GH disminuye con la edad, aproximadamente un 14% por década, fenómeno conocido como "somatopausia". Por otro lado, el envejecimiento se acompaña de cambios en la composición corporal similares a los observados en los adultos jóvenes con deficiencia de GH. Ambos fenómenos han conducido a la hipótesis de que la disminución de la secreción de GH es uno de los mecanismos implicados en el proceso normal de envejecimiento, proveyendo las bases racionales para la utilización terapéutica de la GH en el anciano. La mayoría de los estudios han utilizado dosis de GH suficientes para alcanzar niveles de IGF-I en el rango del adulto joven, 0,16-0,3 mg (0,5-1,0 UI)/kg/semana, dosis probablemente suprafisiológicas que han condicionado frecuentes efectos secundarios (síndrome del túnel carpiano, mialgias, artalgias, ginecomastia, cefaleas e hiperglucemia). La utilidad de la GH en esta indicación continua siendo objeto de experimentación y debate.

Por último, entre otras posibles indicaciones de la GH, aún menos frecuentes y de beneficios no demostrados, estarían: la **obesidad** (en combinación con

**TABLA II.**  
Potenciales efectos secundarios asociados a la administración de GH biosintética en niños y adolescentes

Efectos de la GH	Posibles manifestaciones clínicas	Mayor riesgo y comentarios
Retención de sodio y fluidos	Edema y linfedema	ST
	Hipertensión arterial	
	Pseudotumor cerebri o HIB	IRC, DGH, ST, obesidad
	Cefalea Insuficiencia cardíaca	Cardiopatía previa
Alteración de la función tiroidea	Incremento de la conversión periférica de T4 a T3 GH puede poner de manifiesto hipotiroidismo central	DGH
Resistencia a la insulina	Habitualmente asintomática en niños Intolerancia a hidratos de carbono Diabetes mellitus tipo 2	Mayor vigilancia en pacientes con predisposición
Riesgo de malignización	Riesgo de desarrollar nuevos tumores y leucemia	No demostrado
	Riesgo de recurrencia de tumores ya tratados	No demostrado
	Riesgo de desarrollo de segundos tumores	No demostrado
Piel	Lipoatrofía, lipohipertrofia y reacción eritematosa	Zona de inyección, posiblemente por el excipiente
	Aumento del número, tamaño o pigmentación de nevus	No aumenta el riesgo de malignización
Esqueleto	Aumento del tamaño de manos y pies	ST y dosis elevadas de GH
	Riesgo de aumentar escoliosis preexistente	ST, SPW
	Síndrome de túnel carpiano	Adultos
	Enfermedad de Perthes	No demostrada
	Epifisiolisis de la cabeza femoral	ST, IRC y DGH orgánica (sobre todo con leucemia y tumores)
	Mialgias y artralgias	Adultos
Eje gonadal	Reducción del volumen testicular Ginecomastia	No demostrado
Retina	Retinopatía proliferativa	No suficientemente demostrada. Vigilar con dosis elevadas de GH
Psicológicos negativos	Dolor por la administración (reducción de seguimiento) Sentimientos de enfermedad Desarrollo de expectativas poco reales Fracaso terapéutico	
Sistema inmune	Alergia a la GH o al excipiente Desarrollo de anticuerpos antiGH	Generalmente sin significado clínico (bloqueantes en DGH por delección del gen de GH)
	Riesgo de incremento de rechazos	Trasplante renal y de médula ósea (no claramente demostrado)
	Hipertrofia de vegetaciones, adenoides y apnea del sueño	SPW (riesgo de mortalidad)

ST: síndrome de Turner; HIB: hipertensión intracraneal benigna; IRC: insuficiencia renal crónica; DGH: déficit de GH; SPW: síndrome de Prader-Willi.

otras estrategias terapéuticas y por sus efectos lipolíticos), la **fertilidad** (incremento de los niveles de IGF-I intragonadal e inducción de la ovulación), el **intestino corto** (efecto trófico sobre la mucosa intestinal), la **insuficiencia cardíaca** (cardiomiopatía idiopática dilatada y cardiopatía isquémica), el tratamiento de las **úlceras cutáneas**, la **estimulación de la galactopoesis** o el tratamiento de la **osteoporosis y fracturas**. En todas ellas, la utilización de la GH es todavía experimental.

## SEGURIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LA GH

*La utilización terapéutica de la GH a lo largo de muchos años ha sido estrechamente monitorizada en grandes bases de datos internacionales. La experiencia acumulada no ha demostrado efectos indeseables importantes, a excepción de los casos descritos de encefalitis de Creutzfeldt-Jacob en relación con la administración de la hGH extractiva (pit-hGH).*

En la actualidad, una vez solventado este problema con la retirada del mercado de estas formas de presentación, los riesgos y efectos secundarios asociados al tratamiento sustitutivo con GH son escasos e infrecuentes (Tabla II). En muchos casos, además, la relación con el tratamiento no ha sido plenamente demostrada. En cualquier caso, hay que tener en consideración que la experiencia acumulada afecta sobre todo a niños con deficiencia de GH y, en la actualidad el espectro de indicaciones se ha ampliado a

niños que no tienen, al menos con las pruebas diagnósticas de que disponemos, un déficit real de GH y las dosis empleadas en ellos pueden duplicar e incluso triplicar el teórico ritmo de producción hormonal endógeno. En estas circunstancias, los riesgos a medio y largo plazo son en gran medida desconocidos y la prudencia debe presidir cualquier nueva indicación de tratamiento.

*Quizás, los potenciales efectos secundarios más preocupantes son los relacionados con el posible incremento de la ocurrencia y/o recurrencia de tumores en los pacientes que reciben tratamiento con GH.*

Desde hace años se sabe que la GH es capaz de inducir la aparición de tumores en animales de experimentación y que los pacientes acromegálicos tienen una mayor incidencia de poliposis y carcinoma gastrointestinal. La GH tiene efectos anabólicos y mitogénicos y la IGF-I, su principal mediador, tiene también efectos antiapoptóticos. Ambas hormonas pueden causar proliferación de células normales y malignas, en particular de las líneas hematopoyéticas. Varios estudios epidemiológicos han sugerido la asociación de niveles elevados de IGF-I y la incidencia de enfermedades malignas, especialmente cuando los niveles de IGF-BP-3 son bajos. Hay, por tanto, muchos datos clínicos y experimentales que sugieren que el tratamiento con GH, a través del IGF-I podría incrementar la incidencia de enfermedades malignas. Los datos acumulados hasta el momento no indican que exista un mayor riesgo en los pacientes tratados con GH de desarrollar leucemia o tumores, ni de presentar un mayor número de recaídas tumorales o de segundos tumores. No obstante, la utilización de dosis cada vez más elevadas de GH, durante períodos prolongados determina, en ocasiones, la presencia de niveles suprafisiológicos de IGF-I, lo que unido a la prolongación de los tratamientos durante la vida adulta plantea un hipotético riesgo de desarrollar tumores a largo plazo. Todo ello justifica la necesidad de ser extremadamente prudente a la hora de establecer las indicaciones de tratamiento con GH y la necesidad de informar am-

pliamente al paciente y a sus padres antes de iniciar un tratamiento con hGH, especialmente en aquellos pacientes en los que el riesgo tumoral esté, por uno u otro motivo, incrementado.

## CONCLUSIÓN

La utilización terapéutica de la GH en los últimos veinte años ha experimentado un crecimiento exponencial debido no sólo a la disponibilidad de GH sino también a su comprobada seguridad y al incremento del número de indicaciones que puede permitir mejorar la situación clínica de muchos pacientes. No obstante, no cabe duda que, en algunos casos, el empleo de GH es controvertido, especialmente cuando no hay una enfermedad en el sentido estricto, con una causa y unos síntomas específicos, sino un problema que podemos considerar de insatisfacción con la propia imagen o, como ocurre en muchos de estos casos, con la imagen de los hijos. A este planteamiento no es ajena la propia sociedad que ha convertido la talla y la "imagen" en moneda de éxito social frente a otro tipo de valores. Tampoco son ajenos al problema los medios de comunicación cuya información, con frecuencia sensacionalista, ha creado en muchos casos falsas expectativas. En cualquier caso, la presión social y familiar sobre el médico responsable es importante y supone un factor de distorsión a la hora de establecer unos criterios objetivos y racionales en el empleo de la GH. Aunque la discusión está abierta y existen numerosas dudas e interrogantes que deben ser resueltos antes de que sea posible establecer conclusiones definitivas, una serie de consideraciones deben ser tenidas en cuenta a la hora de plantearse la indicación de tratamiento en este tipo de pacientes. La morbilidad psicosocial de la talla baja en este tipo de niños deriva de un prejuicio cultural y no de la talla en sí. Si decidiéramos tratar a todos aquellos que se sitúan por debajo de un determinado percentil, en el mejor de los casos, lo único que conseguiríamos sería modificar la actual distribución de la talla; el percentil 3 se situaría en una talla superior a la actual, pero seguiría existiendo, y el problema persistiría. Si la talla baja tiene repercusiones psicológicas y sociales en el niño que alteran su autoestima y su interac-

ción social, y justifican "teóricamente" el tratamiento, no es menos cierto que un tratamiento crónico también las tiene; más aún, si no consigue resultados positivos o éstos no se ajustan a las expectativas del paciente. No todos los niños responden al tratamiento con GH y no disponemos de pruebas que nos permitan dilucidar quienes lo harán y quienes no y, en muchos casos, no sabemos si ello mejorará o no su talla final. Por último, desconocemos en gran medida, los efectos secundarios a largo plazo que puedan tener este tipo de tratamientos con GH no sustitutivos.

## BIBLIOGRAFÍA

Los asteriscos reflejan el interés del artículo a juicio del autor.

1.\* Vaquero MD, Yécora MG. Estudio utilización de hormona de crecimiento en 2002. *Inf Ter Sis Nac Salud* 2003; **27**: 76-9.

Informe que resume la actividad del Comité Asesor del Insalud para la Hormona de Crecimiento y sustancias relacionadas desde su creación en 1989, así como el gasto farmacéutico atribuible a la hormona de crecimiento en el año 2002 y el número de tratamientos en las comunidades de: Aragón, Asturias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Castilla-León, Extremadura, La Rioja, Madrid, Ceuta y Melilla.

2.\*\*\* GH 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 3990-3.

Guía de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de GH en la infancia y adolescencia asumido por las sociedades europea, norteamericana (Lawson-Wilkins), australiana, japonesa y latinoamericana de Endocrinología Pediátrica.

3.\* Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 379-81.

Guía de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de GH en la edad adulta surgida del Workshop, celebrado por la Growth Hormone Research Society en Abril de 1997, en Port Stephens (Australia).

4.\*\* Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shallet SM. Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocr Rev* 2001; **22**: 425-50.

Extensa revisión sobre los diferentes aspectos del tratamiento con GH en las situaciones deficitarias de la infancia y la edad adulta.

- 5.\*\*\* Lee PA, Chernaused SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P, for the International SGA Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003; **111**: 1253-61.

Reciente guía de consenso para el diagnóstico y tratamiento con GH de los recién nacidos pequeños para la edad gestacional que no experimentan un crecimiento de recuperación con normalización de la talla en los 2-3 primeros años de vida. Esta guía tiene un especial interés, ya que dicha indicación de tratamiento con GH será, presumiblemente, aprobada en España dentro de unos pocos meses.

- 6.\*\* Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; **156**: 230-40.

Un meta-análisis de los estudios disponibles de tratamiento con GH en niños normales con talla baja con consideraciones no sólo sobre talla final alcanzada, sino también sobre aspectos éticos, prácticos y de financiación.

- 7.\*\* Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hultcrantz M, Landin-Wilhelmsen K, Lin A, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silberbach M. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 3061-9.

Recomendaciones para el tratamiento y control del síndrome de Turner recientemente publicadas por un Comité de Expertos reunidos en Nápoles durante el 5º Simposium Internacional sobre el Síndrome de Turner en marzo de 2000.

- 8.\*\* Clayton PE, Cowell CT. Safety issues in children and adolescents during growth hormone therapy. *Growth Hormone & IGF Research* 2000; **10**: 306-7.

Amplia revisión sobre los posibles efectos secundarios de la administración de GH en niños y adolescentes.

- 9.\*\* Bryant J, Cave C, Mihaylova B, Chase D, McIntyre L, Gerard K, Milne R. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; **6** (18): 1-168.

Revisión sistemática de la efectividad y relación costo-efectividad de la GH en niños con déficit de GH, síndrome de Turner, insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader-Willi y talla baja idiopática.

- 10.\*\*\* Ranke MB, Wilton P. Growth hormone therapy in KIGS- 10 years' experience. Heidelberg: Barth 1999 (Edition J&J).

Libro dedicado al análisis de los resultados de tratamiento con GH en diferentes patologías, a partir de los datos obtenidos y reunidos en la base de datos KIGS, una de las mayores del mundo.

- 11.\*\* Wit JM. Growth hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; **16**: 483-503.

Amplia revisión actualizada de las indicaciones de tratamiento con GH en la infancia.

- 12.\*\* Henwood MJ, Grimberg A, Moshang T. Expanded spectrum of recombinant human growth hormone therapy. *Curr Opin Pediatr* 2002; **14**: 437-42.

Revisión sobre el uso de la GH como estimulante del crecimiento.

- 13.\*\* Juul A, Bernasconi S, Chatelain P, et al. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency and the use of GH in children with growth disorders. *Horm Res* 1999; **51**: 284-99.

Amplia revisión sobre el diagnóstico de la deficiencia de GH en la infancia y los posibles usos de la GH como estimulante del crecimiento en la infancia.

- 14.\*\*\* Guyda. Four decades of growth hormone therapy for short children: What have we achieved? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**: 4307-16.

Interesante artículo que, desde la gran experiencia de su autor, analiza los resultados del tratamiento con GH sobre las formas de hipocrecimiento en las que se dispone de mayor casuística.

- 15.\* Murray RD, Shalet SM. Growth hormone: current and future therapeutic applications. *Exp Opin Pharmacotherapy* 2000; **1**: 975-90.

Artículo de revisión en el que se describe y discute extensamente la utilización de la GH fuera del período de crecimiento, en la edad adulta.

- 16.\* Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Eng J Med* 1999; **341**: 785-92.

Artículo en el que se comunicó el incremento de la mortalidad asociado a la utilización de GH en pacientes críticos.

- 17.\* Kanazawa H, Tanaka H, Inoue M, Yamanaka Y, Namba N, Seino Y. Efficacy of growth hormone therapy for patients with skeletal dysplasia. *J Bone Miner Metab* 2003; **21**: 307-10.

Artículo reciente en el que se analizan los resultados del tratamiento con GH en acondroplasia, hipocondroplasia y otras formas de displasia esquelética.

- 18.\*\* Hardin DS. Growth problems and growth hormone treatment in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; **15**: 731-5.

Artículo de revisión que analiza las alteraciones del crecimiento en los pacientes con fibrosis quística y los efectos del tratamiento con GH.

## Caso clínico

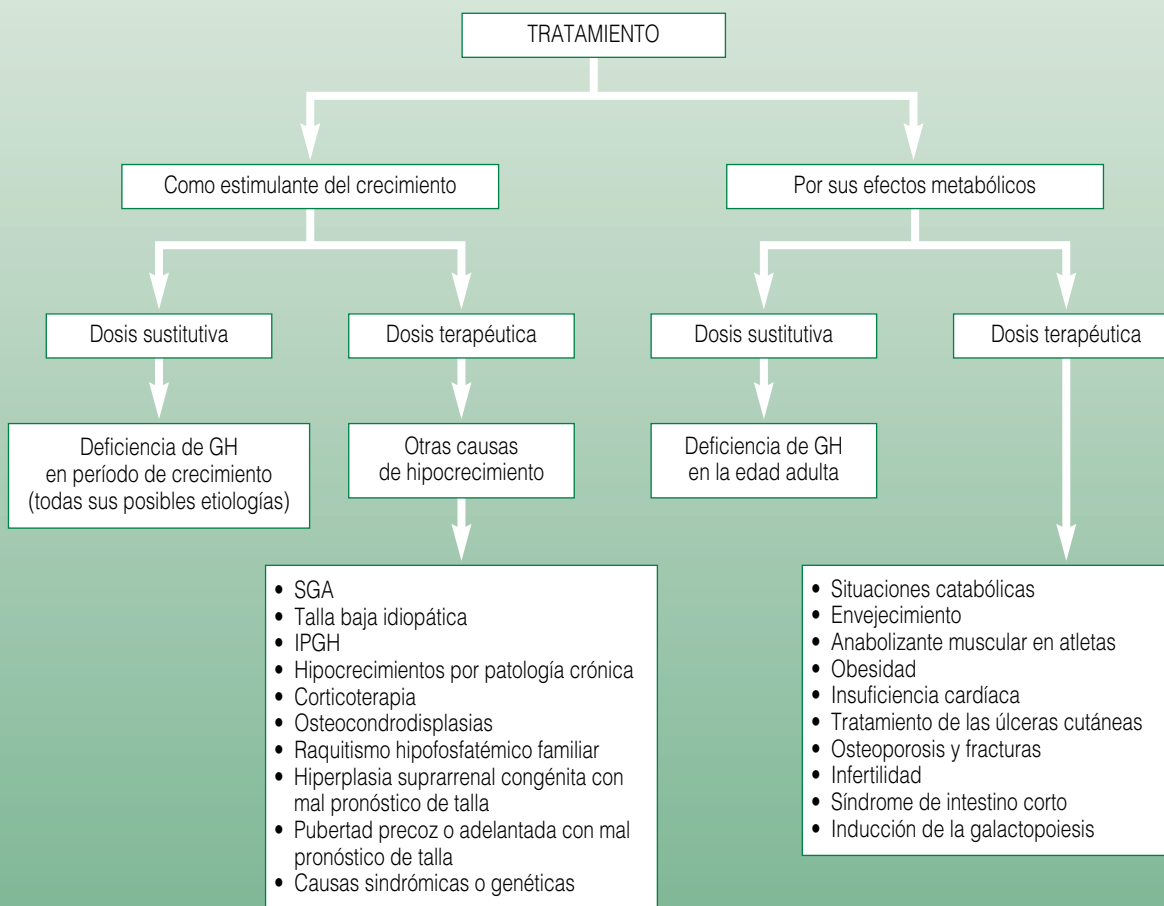
Niña de 3 años que consultó por talla baja y velocidad de crecimiento len-

ta. En la exploración, la talla se encontró en -2,3 SDS para su edad y sexo y se observaron rasgos sindrómicos sugerentes de síndrome de Turner (*Pterigium*

*colli*, acortamiento de metacarpianos, implantación en M del cabello, entre otros). El cariotipo confirmó el diagnóstico (45, XO).

## TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

### ALGORITMO: TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)



SGA: pequeños para la edad gestacional; IPGH: insensibilidad parcial a la GH.