

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## Avances en el tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante

DR. JORGE SAPUNAR ZENTENO

Becario Departamento de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición  
Pontificia Universidad Católica de Chile

DRA. ANDREINA CATTANI ORTEGA

Departamento de Pediatría  
Pontificia Universidad Católica de Chile

Debido a que las somatotropinas de otras especies animales son inactivas en el hombre, el único preparado de hormona de crecimiento (GH) disponible para fines terapéuticos hasta mediados de la década pasada provenía de hipófisis de cadáveres. Esta fuente proveía un suministro muy reducido de GH, que limitó durante años el conocimiento en esta área. Finalmente, la aparición de varios casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jacob en pacientes tratados con somatotropina humana en los años setenta, llevó a detener su uso en gran parte del mundo. Desde 1985 está disponible para el uso clínico GH obtenida por técnica de ADN recombinante (rhGH), tan efectiva como la hormona natural en promover el crecimiento, pero de suministro ilimitado, aspecto determinante en el desarrollo explosivo del estudio de las posibilidades terapéuticas de la hormona en los últimos años (1, 2). A continuación revisaremos sumariamente los avances que se han obtenido en este campo, junto con una breve descripción de algunos conceptos fisiológicos.

### FISIOLOGIA

GH es un polipéptido de 191 aminoácidos sintetizado por células acidófilas de la adenohipófisis denominadas somatotropos, que junto con el lactógeno placentario y la prolactina constituyen una familia de moléculas cuyos genes tienen estructura y secuencia codificante similar. A pesar de lo anterior, el gen de GH se encuentra en el cromosoma 17 y el de la prolactina en el cromosoma 6 (3, 4).

**Secreción.** La secreción hipofisiaria de GH está regulada por dos hormonas hipotalámicas, somatostatina y hormona liberadora de GH (GHRH), las cuales, a su vez, son moduladas por una gran variedad de neurotransmisores (Figura 1).

GHRH es un péptido de 40-44 aminoácidos, que estimula la secreción de GH. Es liberado en forma pulsátil por terminaciones nerviosas de la eminencia media, cuyos cuerpos neuronales se encuentran principalmente en el núcleo arcuato y ventromedial del hipotálamo (3, 5). En estas células existen receptores para varios neurotransmisores que afectan la secreción de GHRH, en respuesta a diversas situaciones.

La somatostatina es un péptido de 14 aminoácidos, modulador neuroendocrino relativamente inespecífico, que inhibe la liberación de GH mediada por GHRH pero que no afecta su síntesis. La secreción hipotalámica de somatostatina, a su vez, se ve afectada por el tono colinérgico y la hiperglicemia (3, 6, 7).

La compleja relación temporal entre la secreción de somatostatina y de GHRH, junto con el efecto de otras hormonas como estradiol y de los circuitos de retroalimentación de GH y de somatomedina C (IGF-1), son reponsables de la secreción pulsátil de GH (3, 6, 7). Un aspecto interesante de este patrón de secreción es su dimorfismo sexual, ya que el macho presenta un nivel basal de GH menor y picos de mayor amplitud. Este patrón, modificable por castración o administra-

ción de estrógenos, parece tener importantes consecuencias en el metabolismo de los hidratos de carbono y lipoproteínas (6, 7).

**Circulación.** Un 15% a 20% de la hormona de crecimiento circula en el plasma formando complejos con proteínas de 2 tipos, una de las cuales corresponde a la porción extracelular del receptor de GH. Estas proteínas transportadoras, cuya función es prolongar la vida media de GH, incrementan su nivel desde el nacimiento hasta la vida adulta (9).

**Acciones.** Los efectos de GH son mediados, aunque no exclusivamente, por factores de crecimiento conocidos como somatomedinas o insulinosimiles (IGF), liberados tras la unión de la hormona a su receptor hepático o producidos en el mismo tejido blanco. La producción de IGF-1 es óptima bajo un patrón pulsátil de secreción de GH, modalidad que también favorece la aparición a nivel tisular de receptores para otros mediadores, como el factor de crecimiento epidérmico (3, 5, 10). Los efectos de GH, sean directos o a través de mediadores, se pueden agrupar en tres categorías: inducción de proliferación y diferenciación celular, efectos metabólicos insulinosimiles y antiinsulínicos (7, 11). La variedad de acciones de GH aparentemente depende de las propiedades de su receptor, el cual está distribuido en diversos tejidos, pareciendo existir más de una clase. Por otra parte, distintas hormonas, como tiroxina, insulina y estrógenos, y el patrón de secreción de GH, pueden influir en que predomine un efecto específico (7).

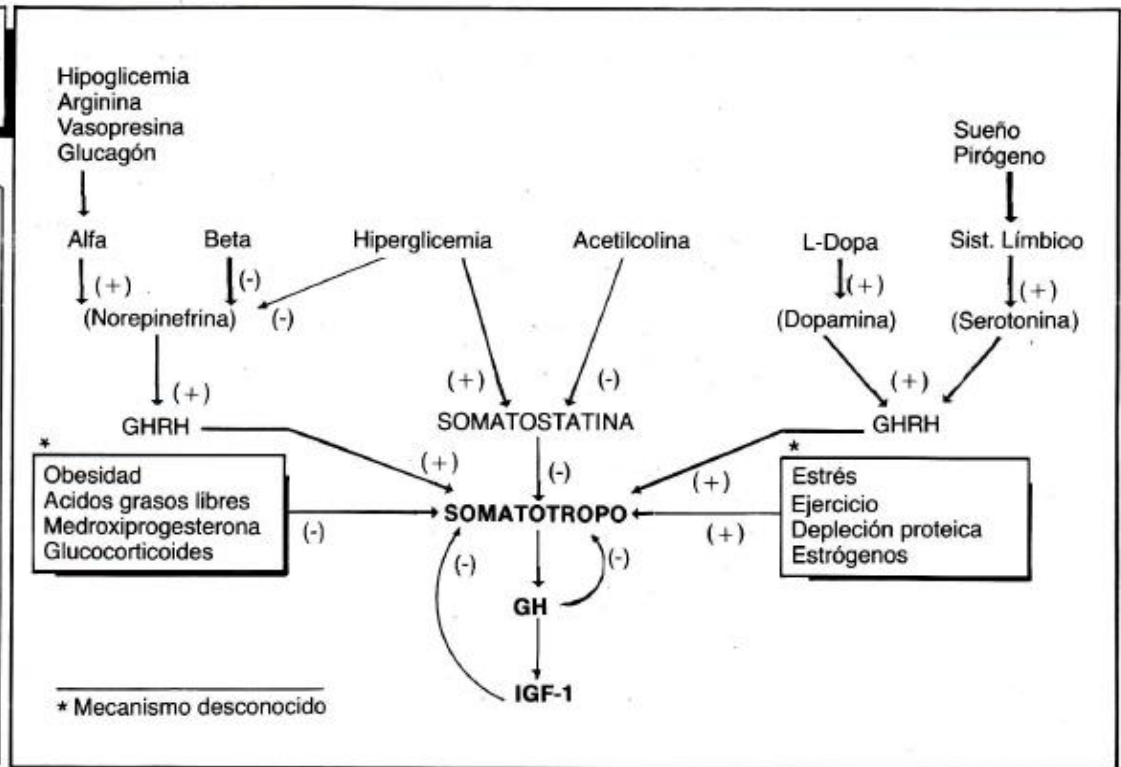
### FUNDAMENTOS PARA EL USO DE GH EN TALLA BAJA

Diversos estudios han confirmado que la velocidad de crecimiento tiene correlación positiva, pero no lineal, con la secreción de GH en niños normales (12, 13). La GH exógena aumenta más eficazmente la velocidad de crecimiento cuanto más baja sea la secreción endógena (14, 15). En consecuencia, un aspecto fundamental del uso de GH para promover el crecimiento es identificar los pacientes con secreción somatotropa defectuosa. Determinar si existe una deficiencia hormonal tropieza con la incapacidad de evaluar la bioactividad de GH mediante el radioinmunoensayo, con pruebas diagnósticas engorrosas (secreción integrada) y con una sensibilidad y especificidad variables de las pruebas de estimulación, ya que éstas son dependientes del tipo de estímulo utilizado y de la edad del paciente. El buen resultado del tratamiento con GH requiere de detección y corrección de otros factores que influyen negativamente en el crecimiento (14, 16, 17).

### ASPECTOS FARMACOLOGICOS

La GH obtenida por técnica de ADN recombinante en *E. coli* puede contener un grupo metionil en el extremo carboxílico de la molécula, que no le resta actividad respecto a la hormona nativa (4). Tradicionalmente, a los niños con deficiencia de GH se les administraba la hormona, natural o biosintética, mediante inyecciones intramusculares dos o

**Figura 1.** Mecanismos de regulación de la secreción de hormona de crecimiento (Ver explicación en el texto).



tres veces por semana. Hoy se prefiere la vía subcutánea, por ser menos dolorosa y por permitir 6 ó 7 dosis semanales, régimen más eficaz que el trisemanal (18).

#### INDICACIONES

**Deficiencia de GH.** Este cuadro constituye la indicación indiscutible de tratamiento con rhGH e incluye niños con talla baja, eutiroides, en los que al menos dos estímulos farmacológicos no elevan los niveles de GH por sobre 7-10 ng/dl. La deficiencia de GH puede ser idiopática u orgánica, ocurrir en forma aislada o en asociación a otras disfunciones pituitarias. Además, existen niños con retraso estatural que escapan a la definición clásica de déficit de GH, que se benefician con rhGH: son aquellos con neurosecreción defectuosa de GH (respuesta normal a estímulos farmacológicos, pero disminución de la secreción espontánea integrada de 24 horas) y los con formas moleculares de GH biológicamente inactivas (16).

El incremento de talla logrado con rhGH es inversamente proporcional a la edad cronológica y ósea previas al tratamiento, en tanto que la talla final depende del incremento logrado con la terapia, la talla inicial y la carga genética. Por lo anterior, es recomendable iniciar el tratamiento antes que el niño se ubique bajo la tercera desviación estándar de la curva de crecimiento (16). La dosis sugerida para este grupo es de 0,07 a 0,1 UI/Kg/día, o 15-20 UI/m<sup>2</sup>/semana con administración diaria. Es importante tener presente que se desconoce aún la relación dosis/respuesta óptima, por lo cual es posible que en el futuro se sugieran otros esquemas terapéuticos. La eficacia de este régimen ha sido evaluada luego de un año de tratamiento en niños con deficiencia idiopática y orgánica de GH, subgrupo que incluía displasias septo-ópticas, traumatismos, craneofaringiomas y otros tumores; algunos de estos niños estaban recibiendo corticosteroides y radioterapia. Se encontró que los pacientes con deficiencia idiopática de GH y los con displasias septo-ópticas, traumatismos y craneofaringiomas se beneficiaron con el tratamiento con rhGH, siempre y cuando no hubieran recibido radioterapia (19). Otro estudio con tres años de seguimiento y que incluía también niños con deficiencia idiopática y orgánica de GH confirma el mismo beneficio (20).

**Talla baja idiopática.** Este grupo, que incluye niños con talla baja, velocidad de crecimiento apropiada y que responden adecuadamente a la estimulación farmacológica, está formado por las llamadas tallas bajas constitucionales y familiares. Según algunos autores, los niños con talla baja idiopática tendrían menor secreción de GH que sus similares de mayor estatura. Por el carácter asintótico de la curva entre la secreción de GH y la velocidad de crecimiento, ellos responderían a dosis más altas de rhGH (20-25 UI/m<sup>2</sup>/semana) que los niños con déficit clásico de GH (13). Aún no existe experiencia clínica suficiente que demuestre en forma categórica una mejoría en el pronóstico de talla final en pacientes con talla baja familiar, de modo que su uso aún debe considerarse en carácter experimental.

Una condición asociada a la talla baja idiopática es el retardo constitucional de la pubertad, en el cual se mantiene la curva de crecimiento prepuberal con disminución progresiva de la secreción de GH. Aun cuando se ha planteado el uso de rhGH en esta situación, su administración por un año no fue mejor que tres meses con el esteroide anabólico oxandrolona (21).

**Retardo del crecimiento intrauterino.** Los niños con retardo del crecimiento intrauterino constituyen un grupo heterogéneo, un porcentaje variable del cual recupera su déficit de talla durante los primeros dos años de vida extrauterina, momento en que se logra el canal de crecimiento definitivo. El déficit en la talla final del retraso del crecimiento uterino no recuperado es muy marcado.

A pesar de que en estos niños no existe una respuesta alterada de GH a los estímulos farmacológicos, se ha constatado un perfil de secreción anómala, semejante al observado en la desnutrición. Los resultados iniciales del uso de rhGH han sido insatisfactorios. No obstante, ellos deben ser evaluados con cautela, debido a que se utilizaron protocolos de administración hormonal bi o trisemanales. El uso de altas dosis de rhGH (30 UI/m<sup>2</sup>/semana) todos los días parece promisorio, en tanto que la aceleración de la maduración ósea observada puede formar parte del comportamiento normal de los niños con RCIU en recuperación (16, 17).

**Síndrome de Turner.** El compromiso de crecimiento de estas pacientes habitualmente comienza dentro del útero y se hace más evidente en la pubertad, alcanzando una talla final de 146 ± 6 cm. La

secreción de GH en este cuadro, inicialmente normal, declina progresivamente y no presenta el característico incremento puberal. El uso de estrógenos para permitir la aparición de caracteres sexuales secundarios no mejora la talla final (14). Protocolos con rhGH y oxandrolona han sido exitosos (22), obteniéndose los mejores resultados con dosis de hormona de crecimiento de 25-30 UI/m<sup>2</sup>/semana (23). La magnitud de las dosis requeridas hace sospechar la existencia de resistencia a GH. Además, se ha recomendado el uso de dosis bajas de etinilestradiol asociado a rhGH (24). A pesar de la mayor incidencia de diabetes y enfermedades tiroideas en el síndrome de Turner, hasta el momento no se ha comunicado ningún efecto deletéreo asociado al uso de rhGH (17).

Por otra parte, se ha comunicado el uso de rhGH en los síndromes de Noonan y Prader-Willi, que cursan con talla baja y defecto de la secreción de GH, pero aún no es posible evaluar los resultados; se ha señalado con frecuencia la aparición de efectos adversos de rhGH relacionados al metabolismo de los hidratos de carbono (22).

**Enfermedades crónicas no endocrinas.** La corrección de la talla baja en insuficiencia renal puede lograrse en forma parcial con tratamiento nutricional intensivo y terapia dialítica, pero finalmente el crecimiento continúa declinando. El trasplante renal a menudo normaliza la velocidad de crecimiento, pero no permite lograr la talla final teórica. El uso de altas dosis de rhGH (28 UI/m<sup>2</sup>/semana) ha permitido alcanzar estatura normal a niños trasplantados antes de la pubertad. Se han descrito episodios de hiperglicemia con el uso concomitante de corticosteroides en dosis altas y se podría esperar una mayor incidencia de tumores por el uso de un factor de crecimiento junto con inmunosupresores (17, 25).

Existen otras situaciones clínicas en que se compromete el crecimiento, como insuficiencia hepática y respiratoria crónicas, enfermedad inflamatoria intestinal y celiaca, así como el uso de corticosteroides. El tratamiento coadyuvante con rhGH estudiado en algunas de estas situaciones no ha probado ser eficaz (17, 25).

**Displasias esqueléticas.** Con el uso de rhGH, estas formas de falla baja de tipo asimétrico o disarmónico pueden lograr incrementos modestos en su estatura, lamentablemente sin modificar la proporción corporal. En 21 niños con hipocondroplasia, luego de un incremento en la velocidad de crecimiento durante el primer año de tratamiento con rhGH en altas dosis, se observó un retorno a los valores iniciales (26). En una serie menor de acondroplásicos, rhGH logró cierta mejoría en la velocidad de crecimiento, pero pudo haber precipitado una luxación atlantoaxoidea en uno de los pacientes (27).

**Otros usos de rhGH.** Los efectos anabólicos de GH se han utilizado experimentalmente desde la década de los sesenta, para revertir el balance nitrogenado negativo en estados de hipermetabolismo, como en el gran quemado y en cirugía mayor (17). Lamentablemente, las altas dosis utilizadas se acompañaron de un efecto antiinsulínico, con el desarrollo de hiperglicemia. Posteriormente, y en otra situación clínica, dosis menores de rhGH han favorecido la retención nitrogenada sin efectos adversos (28).

El papel de IGF-1 generado *in situ* en la reparación de tejidos dañados, descubierto en animales, ha llevado a plantear el uso de rhGH para favorecer la cicatrización o la consolidación de fracturas. Por otra parte, evidencias experimentales sugieren que IGF-1 acelera la reparación axonal de nervios dañados y previene la atrofia muscular por denervación (17).

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Brown P, Gajdusek DC, Gibbs CJ jr, Asher Dm. Potential epidemic of Creutzfeldt-Jacob disease from human growth hormone therapy. *N Engl J Med*, 1985; 313:728-731.
- Frasier SD: Human pituitary growth hormone therapy in growth hormone deficiency. *Endocr Rev*, 1983; 4:155-170.
- Merimee TJ, Grant MB. Growth hormone and its disorders. In: Becker KL, Bilezikian JP, Bremner WJ, Hung W, Kahn CR, Loriaux DL, Rebar RW, Robertson GL, Wartofsky L, eds.: Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia, Lippincott, 1990; 125-134.
- Thorner MO, Vance ML, Horvath E, Kovacs K: The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW, eds.: Williams textbook of endocrinology. Philadelphia, Saunders, 1992; 221-310.
- Sladek JR, Sladek CD. Morphology of the endocrine brain, hypothalamus, and neurohypophysis. In: Becker KL, Bilezikian JP, Bremner WJ, Hung W, Kahn CR, Loriaux DL, Rebar RW, Robertson GL, Wartofsky L, eds.: Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia, Lippincott, 1990; 92-98.
- Jansson JO, Carlsson L, Ekberg J et al. Pulsatile growth hormone secretory pattern: Autofeedback regulation and effects on growth factors. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 367(Suppl):98-102.
- Tannenbaum GS. Interrelation of somatostatin and growth hormone-releasing hormone in the genesis of the rhythmic secretion of growth hormone. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 367(Suppl):76-80.
- Edén S, Bengtsson BA, Oscarsson J. Effects of growth hormone on body composition and metabolism. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 367(Suppl): 14-19.
- Baumann G. Growth hormone binding proteins in plasma - An update. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 367(Suppl):142-147.
- Zezulak KM, Green H. The generation of insulin-like growth factor 1 sensitive cells by growth hormone. *Science*, 1986; 237:551-553.
- Gustafsson J. Possible metabolic side effects of high dose growth hormone treatment. *Acta Paediatr Scand*, 1989; 362(Suppl):50-55.
- Hindmarsh PC, Stanhope R, Kendall BE, Brook CGD. Tall stature. A clinical, endocrinological and radiological study. *Clin Endocrinol*, 1986; 25: 223-231.
- Hindmarsh PC, Smith PJ, Brook CGD, Matthews DR. The relationship between height velocity and growth hormone secretion in short prepubertal children. *Clin Endocrinol*, 1987; 27:581-591
- Albertsson-Wikland K. Endocrine basis for growth-promoting therapy. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 367(Suppl):11-13.
- Westgren U. Is growth hormone secretion related to growth? *Acta Paediatr Scand*, 1989; 362(Suppl):32-35.
- Vanderschueren-Lodeweyckx M. Treatment with human growth hormone: Who, when and why? *Acta Paediatr Scand*, 1990; 367(Suppl):23-28.
- Hindmarsh PC, Bridges NA, Brook CGD. Wider indications for treatment with biosynthetic human growth hormone in children. *Clin Endocrinol*, 1991; 34:417-427.
- Tuvemo T. What is the best mode of growth hormone administration? *Acta Paediatr Scand*, 1989; 362(Suppl):44-49
- Price DA, Ranke MB, Guilbaud O. Growth response in the first year of growth hormone treatment in prepubertal children with organic growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 370(Suppl):131-137.
- Holcombe JH, Conforti PM, Wong AC, Thompson RG, Draper MW. Biosynthetic human growth hormone in the treatment of growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 367(Suppl):44-48.
- Buyukgebiz A, Hindmarsh PC, Brook CGD. Treatment of constitutional delay of growth and puberty with oxandrolone compared with growth hormone. *Arch Dis Child*, 1990; 65:448-449.
- Nilson KO. What is the value of growth hormone treatment in short children with specified syndrome? *Acta Paediatr Scand*, 1989; 61(Suppl): 61-68.
- Takano K, Shimizu K, Hibi I. Turner's syndrome: treatment of 203 patients with recombinant human growth hormone for one year. *Acta endocrinol*, 1989; 120:559-568.
- Vanderschueren-Lodeweyckx M, Massa G, Maes M et al: Growth promoting effect of growth hormone and low dose ethinyl oestradiol in girls with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 70:122-126
- Moell C: Chronic nonendocrine diseases with growth impairment; is growth hormone of therapeutic value? *Acta Paediatr Scand*, 1989; 362(Suppl):69-71.
- Appan S, Laurent S, Chapman M, Hindmarsh PC, Brook CGD: Growth and growth hormone therapy in hipocondroplasia. *Acta Paediatr Scand*, 1990; 79:796-803.
- Okabe T, Nishikawa K, Miyamori C, Sato T. Growth-promoting effect of human growth hormone in patients with achondroplasia. *Acta Paediatr Jpn*, 1991; 33:357-362.
- Binnerts A, Wilson JPH, Lamberts SWJ. The effects human growth hormone administration in elderly adults with recent weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 67:1312-1316.