



TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO DEL DÉFICIT DE HORMONA DE CRECIMIENTO

José Luis Lechuga Campoy

José Antonio Nieto Cuartero

Manuel Pombo Arias

Coordinación del Capítulo: Angel Ferrández Longás



Tratamiento del Déficit de GH con GH

El objetivo principal del tratamiento de GH en el GHD persigue conseguir una normalización de la talla lo más pronto y óptimamente posible.

Edad de Inicio

En cuanto se diagnostica el GHD debe iniciarse el tratamiento. Esta decisión viene avalada por varias razones:

- 1.^a** Para evitar el deterioro y alejamiento progresivos de los estándares de referencia con repercusión no sólo sobre la talla sino más pronto o tarde sobre la situación psicológica y la autoestima.
- 2.^a** Para evitar repercusiones metabólicas negativas, algunas de ellas bien conocidas como una pobre mineralización esquelética, un acúmulo excesivo de tejido adiposo a expensas de la masa magra, un incremento de los lípidos plasmáticos y otras por conocer mejor como aumento de fenómenos de apoptosis, diferenciación celular, etc.
- 3.^a** Para conseguir la mejor talla posible al inicio de la pubertad, ya que está es uno de los factores que mayor impacto tienen sobre la talla adulta (Ranke et al. 1997). Este inicio precoz permite alcanzar la Target Height (TH) al inicio de la pubertad (De Luca et al. 1996). Niños bajos al iniciar la pubertad serán adultos bajos.

En relación a este punto, la prolongación artificial del período prepuberal del crecimiento con la administración de análogos de LHRH no está suficientemente admitida por todos como un factor mejorador de la talla adulta, desconociéndose además los efectos secundarios, por lo que está desaconsejada. Sí que deben administrarse en los casos de pubertad precoz.

En los casos de GHD de origen orgánico en los que el diagnóstico ofrece pocas dudas, tratándose en general de un proceso tumoral que por efecto de la lesión, por el tratamiento, generalmente químico y radioterápico, o por ambos, provoca déficit, se recomienda iniciar el tratamiento unos dos años después de producirse el déficit. Algunos hospitales americanos recomiendan esperar sólo un año. Cada caso debe ser analizado según sus propias características, tomando la decisión terapéutica en función de la situación oncológica, su status clínico y su terapia concomitante. Situaciones como profunda alteración del crecimiento o una pubertad precoz son motivos para iniciar el tratamiento cuanto

antes. En estos casos orgánicos la existencia de déficits añadidos de ACTH y TSH, y de LH-FSH especialmente en niñas, y la afectación esquelética por irradiación de la columna deben ser tenidas en cuenta. Por otro lado la coexistencia de un déficit de LH-FSH por irradiación craneal puede observarse paradójicamente en casos de lesión gonadal primaria por lesión quimioterápica. En estos casos el hipogonadismo es doble: hipotálamo-hipofisario y al mismo tiempo primario, pero con valores de LH y FSH bajos lógicamente.

Producto a utilizar

Hormona de crecimiento obtenida por recombinación genética. La utilidad de GRF o GHRH, de los secretagogos de GH, y de preparados depot de GH no está suficientemente avalada para poder extraer conclusiones o recomendaciones para su uso en el GHD (GH Reserach Society, 2000).

Dosificación

Antes de la pubertad la dosis internacionalmente usada es de 0,17 mg/Kg/semana, repartida entre los 7 días de la semana. Durante la pubertad (a partir de un volumen testicular de 4 ml. o del estadio II de Telarquia) la dosis puede incrementarse a 0,23 mg/Kg/semana, repartida entre los 7 días de la semana.

Estas dosis actualmente expresadas en mg. se corresponden con las recomendadas hasta ahora en Unidades Internacionales de 0,5 UI/Kg/semana en pacientes prepuberales, y 0,6-0,7 UI/Kg/semana durante la pubertad (1 mg. = 3 UI).

Esta dosis es empírica, pero ha demostrado ser efectiva en múltiples estudios internacionales, siendo sin embargo una dosis de referencia a modificar según cada caso individual, vg. cuando el crecimiento de catch-up de los dos primeros años no sea suficiente (Sagesse et al. 1998). La dosis necesita ser individualizada, ya que la respuesta de cada caso no puede ser la misma, dependiendo de la Target Height, el status nutricional, la correcta sustitución de los déficits añadidos, la severidad de la baja talla, la edad de inicio, etc...

Modo de administración

Subcutánea, en el momento de acostarse el niño a las 21-22 horas, cada día, con objeto de imitar en lo posible la secreción fisiológica de la GH que ocurre mayormente durante el sueño.

El sitio de la inyección debe cambiarse para evitar placas de atrofia cutánea, que aparte de antiestéticas podrían influir negativamente en la absorción de la hormona.

Medicación concomitante

En los casos de panhipopituitarismo junto a la GH se administra el resto de las hormonas hipofisarias carentes. Nos referimos aquí a las hormonas del lóbulo anterior, ya que la sustitución de la vasopresina es incuestionable y ofrece pocas dudas cuando existe una diabetes insípida central.

El déficit de **TSH** se sustituye con T4, a una dosis que oscila entre 100 y 150 mcg/día, pudiendo ser menor en niños pequeños. Los síntomas clínicos y los niveles de T3 y T4 libres ayudan a modificar la dosis en cada control. La evolución prolongada de talla, peso y maduración ósea son los parámetros auxológicos de referencia.

Las **gonadotropinas** LH y FSH no son sustituidas hasta llegar a la edad puberal, y en este caso con la administración de testosterona o estrógenos y posteriormente estrógenos más progesterona según el sexo. Al igual que en el Síndrome de Turner la sustitución con hormonas sexuales debe hacerse lo más tarde posible, para alcanzar la máxima talla en el momento de iniciar la pubertad. El riesgo de osteoporosis por la privación estrogénica prolongada en una época de la vida de ganancia rápida de masa ósea, es compensado con la administración de GH (Cáncer, 1998; Sagesse et al. 1996). Tanto en el GHD como en el Síndrome de Turner la administración de GH incrementa la densidad mineral ósea, previniendo o atenuando de este modo una posible osteoporosis por el retraso de la sustitución de hormonas sexuales.

En chicos, la administración de preparados depot de testosterona a una dosis inicial de 50 mg. al mes y posteriormente 100-200 mg al mes, son suficientes para provocar la aparición de los caracteres sexuales secundarios. Las actuales preparaciones de parches percutáneos de liberación diaria de testosterona invitan a este tipo de tratamiento, sobre el que todavía no existe suficiente información pediátrica.

En chicas, la administración inicial de preparados que continenen solamente estrógenos a una dosis de 50 ng/Kg/día, si se trata de etinilestradiol, durante los 6 primeros meses, incrementada hasta 100 ng/Kg/día a lo largo del segundo semestre o segundo años, se complementa con la administración de progesterona (5-10 mg/diarios, durante 7 días al mes) a lo largo del segundo año.

Si la edad de la niña así como una buena talla alcanzada lo permiten, es una buena alternativa la administración de parches percutáneos de 17 beta-estradiol, a dosis iniciales

muy bajas (1/6 ó 1/8 de parche de 25 mcg. de los preparados Matrix), incrementando lentamente esa dosis según los efectos clínicos, la aceleración de la maduración ósea y los niveles plasmáticos de estradiol. A lo largo del segundo año se proseguiría con este tratamiento percutáneo (1/2 parche o uno entero de 25 mcg. tres días a la semana) completándolo con la administración de progesterona (5-10 mg. diarios durante 7 días al mes).

Con este régimen las menstruaciones se presentan en general dos días después de la última dosis de progesterona, durando 3 ó 4 días y siendo por lo general escasas.

En relación a la **ACTH** si se trata de un déficit orgánico, vg. tras la extirpación de un tumor de la región hipotálamo-hipofisiaria, la sustitución es obligada. La dosis de corticoides a administrar es claramente inferior a la que usamos en la hiperplasia suprarrenal congénita, y suele oscilar entre 10 y 20 mg. al día de la hidrocortisona, repartida en dos dosis iguales que se dobla o triplica en casos de infecciones o esfuerzos físicos exhaustivos, y en este caso repartiéndola en tres dosis. Si el déficit de ACTH no es de origen orgánico, en general es suficiente la dosis de 5 mg. de hidroaltesona 2 veces al día, doblándola en las situaciones de mayor demanda.

Frecuentemente hay casos en que a pesar de tener un déficit de ACTH no reciben hidrocortisona sin una seria repercusión sobre su régimen de vida; esto es debido posiblemente a que por un lado las glándulas suprarrenales poseen cierta autonomía que les permite la síntesis suficiente de cortisol para situaciones ordinarias, que es insuficiente para situaciones de estrés dependientes de la ACTH. Por otro lado, el déficit de ACTH no siempre es total, manteniéndose una cierta secreción que posibilita la síntesis corticoidea aunque sea limitada.

Predictores de la eficacia terapéutica de la GH

La medida de la respuesta del crecimiento a la administración de GH es el parámetro más importante en la monitorización de un paciente con GHD (GH Research Society, 2000).

Blethen y cols. definen como éxito terapéutico aquel en que la velocidad de crecimiento durante el tratamiento se sitúa en o por encima de la media para la edad cronológica (Blethen SL et cols. 1993).

El consenso general es que debe tratarse al niño con GHD lo más pronto posible para conseguir la mayor eficacia terapéutica.

Más de 12 modelos matemáticos han sido publicados por distintos grupos de investigadores, tratando de encontrar factores predictores del éxito terapéutico (Ranke et al. 1999). Progresivamente han sido introducidos nuevos parámetros en las fórmulas matemáticas. Uno de los últimos, basados en análisis de regresión múltiple analiza el resultado tras un año de tratamiento e introduciendo como parámetros inéditos marcadores de resorción ósea como la deoxipiridinolina urinaria a las 4 semanas del tratamiento (Schönau et al. 2001).

Esta pléyade de propuestas cambiantes de modelos de predicción del éxito terapéutico indican la variabilidad de la respuesta y lo difícil que es predecir y optimizar la misma. Algún autor se pregunta si estos modelos son de utilidad clínica o más bien un ejercicio matemático (Rosembloom AL. 1999).

BIBLIOGRAFIA

Ranke MB, Price DA, Albertsson Wikland K, Maes M, Lindberg A. "Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency". Analysis of patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res* 1997; 48: 62-71.

De Luca F, Maghnie M, Arrigo T, Lombardo F, Messina MF, Bernasconi S. "Final height outcome of growth hormone-deficient patients treated since less than five years of age". *Acta Paediatr* 1996; 85: 1167-1168.

GH Research Society. Consensus Guideline for the Diagnosis and treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in childhood and Adolescence: Sumary Statemente of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3990-3993.

Sagesse G, Ranke MB, Jaenger P, Rosenfeld RG, Tanaka T, Chaussain JL, Savage MO and contributors. "Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency in children and adolescents: Towards a Consensus". *Horm Res* 1998; 50: 320-340.

Cáncer E. "Estudio de la masa ósea en distintas situaciones de hipocrecimiento infantil: déficit de hormona de crecimiento, Síndrome de Turner e hipotiroidismo congénito". Tesis Doctora, Univ. de Zaragoza 1998.

Sagesse G, Baroncelli GI, Bertolloni S, Barsanti S. "The effect of long-term growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in children with GHD. Role of GH in the attainment of peak bone mass". *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3077-3083.

Blethen SL, Compton P, Lippe BM, Rosenfeld RG, August GP, Johanson A. "Factors predicting the response to growth hormone (GH) therapy in prepubertal children with GH deficiency". *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 574-579.

Ranke M, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland KA, Price DA. "Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with GH deficiency". *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1174-1183.

Schönau E, Rauch F, Blum WF. "Prediction of growt response to GH treatment: A reference guide". TMG Healthcare Comm. Ltd. 2001: 1-85.

Rosebloom AL Editorial: "A mathematical model for predicting growth response to growth hormone replacement therapy: a useful clinical tool or an intellectual exercise?". *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1972-1973.