

Indicaciones actuales de la hormona de crecimiento en pediatría

Juan Pedro López Sigüero y María Jiménez del Valle

La hormona del crecimiento (GH) está indicada actualmente en niños con déficit de GH, síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, insuficiencia renal crónica, niños nacidos pequeños para la edad gestacional y alteraciones del gen *SHOX*. Su uso terapéutico ha demostrado ser eficaz y seguro, con efectos secundarios escasos y leves.

Puntos clave

- Para iniciar el tratamiento con hormona del crecimiento (GH), el paciente debe reunir todos los criterios auxológicos y analíticos que se especifican para cada indicación. La indicación y el seguimiento deben realizarlas unidades de endocrinología pediátrica.
- El seguimiento se debe realizar cada 6 meses para comprobar la eficacia del tratamiento (talla y velocidad de crecimiento) y para controlar la función tiroidea y el metabolismo de los hidratos de carbono.
- El tratamiento con GH ha demostrado ser seguro, con efectos secundarios poco frecuentes y leves, que normalmente desaparecen al retirar el tratamiento de forma temporal.

La hormona del crecimiento (GH) es el principal determinante del crecimiento longitudinal durante la infancia y la pubertad. Es una proteína de 191 aminoácidos, producida por la adenohipófisis de manera pulsátil. Para su síntesis, secreción, transporte y acción, requiere de otros factores hormonales, nutricionales, genéticos y ambientales, interrelacionados entre sí. Circula en plasma unida a una proteína transportadora (GHBP). Sus efectos están mediados principalmente por los factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGF), producidos en el hígado y que circulan unidos a proteínas transportadoras (IGFBP).

En España, el empleo de la GH con cargo a la sanidad pública se limita a una serie de indicaciones durante el período de crecimiento. La dosis varía según la enfermedad de base y se cal-

cula según el peso ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) o la superficie corporal ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$) en caso de sobrepeso. El tratamiento con GH ha demostrado ser seguro. Se debe continuar hasta alcanzar la talla adulta (velocidad de crecimiento inferior a 2 cm en el último año, con edad ósea de 14 años en niñas y de 15 años en niños).

Déficit de hormona del crecimiento

La definición de déficit de GH (DGH) conlleva una combinación de alteraciones auxológicas, clínicas, bioquímicas y metabólicas, por producción insuficiente de GH y, consecuentemente, de IGF-I. El DGH puede deberse a múltiples causas y puede asociarse a otras deficiencias de hormonas hipofisarias.

Para poder hablar de DGH se requiere:

- Talla baja (< -2 DE) con una velocidad de crecimiento inferior al P10 para su edad cronológica, durante un mínimo de 12 meses, y un retraso de la maduración ósea mayor de un año en relación con la edad cronológica.
- Descartar otras causas de talla baja: hipotiroidismo, malabsorción, celiacía, síndrome de Turner (ST), enfermedad crónica o alteraciones esqueléticas.
- Falta de respuesta a 2 pruebas farmacológicas de secreción de GH con distintos estímulos. No es necesaria la primación con esteroides sexuales.

Una vez confirmado el diagnóstico de DGH, se realizará una resonancia magnética de la zona hipotálamo-hipofisaria para descartar una causa orgánica. El tratamiento con GH en niños con DGH consigue mejorar la velocidad de crecimiento hasta 10-12 cm/año durante los primeros 2 años, para mantenerse posteriormente en 7-8 cm/año. Tras finalizar el crecimiento, debe reevaluarse a estos pacientes en una unidad de adultos para confirmar la deficiencia y proseguir el tratamiento con GH.

Síndrome de Turner

La talla adulta en el ST se sitúa alrededor de 20 cm por debajo de la normalidad. Aunque estas pacientes no muestran deficiencia en GH, en estudios controlados se ha demostrado un incremento medio de la talla de 7,2 cm en niñas con ST tratadas con esta hormona.

El tratamiento se puede iniciar en toda niña con diagnóstico citogenético de ST y:

- Edad superior o igual a 2 años.
- Talla inferior al P3 (o -2 DE).
- No presentar otras causas de talla baja: hipotiroidismo, malabsorción, celiacía o enfermedad crónica.

En estas niñas se asocia un tratamiento estrogénico cuando es necesario, y a una edad apropiada, para mejorar la talla adulta y la feminización.

Insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica (IRC) se asocia a un hipocrecimiento, cuya gravedad depende de la enfermedad renal de base, la edad de inicio de ésta, el estado nutricional y la presencia de osteodistrofia renal o acidosis metabólica.

Se ha demostrado que el tratamiento con GH acelera la velocidad de crecimiento (en relación con una posible resistencia) en estos pacientes y mejora significativamente la talla adulta. Se podrá iniciar el tratamiento en los niños con IRC (definida como filtrado glomerular inferior al 50%) que estén en tratamiento con diálisis y que tengan:

- Edad superior o igual a 2 años.
- Talla baja (-2 DE), con una velocidad de crecimiento disminuida (por debajo de P10 para su edad, durante un mínimo de 1 año) y una edad ósea retrasada en más de un año con respecto a la edad cronológica.
- Función tiroidea normal.

No se podrá iniciar el tratamiento si hay enfermedad cardiovascular, osteopatía grave, diabetes mellitus manifiesta, o si se le ha realizado trasplante renal.

Síndrome de Prader-Willi

El síndrome de Prader-Willi (SPW) se debe a una delección en la región 11-13p15 (70%), disomía uniparental paterna (25%) o metilación de esa región (5%). Clínicamente, se caracteriza por hipotonía, obesidad con exceso de masa grasa y escasa masa muscular, talla baja, hiperfagia, hipogonadismo, apnea del sueño, retraso mental, trastornos del comportamiento y rasgos dismórficos. Los individuos afectados también pueden presentar alteraciones de la función respiratoria, escoliosis y osteoporosis. El SPW se ha asociado con aumento de la morbilidad y mortalidad prematura, y la causa principal es la obesidad y sus complicaciones.

Se ha comprobado que el tratamiento con GH mejora la composición corporal (disminuye la masa grasa y aumenta la masa magra), la densidad mineral ósea, la agilidad física y la capacidad respiratoria, además de la talla adulta. El tratamiento se puede iniciar en todo niño con diagnóstico genético de SPW y:

- Edad superior o igual a 3 años.
- Edad ósea retrasada uno o más años con respecto a la edad cronológica.

No se debe iniciar el tratamiento si hay alteración en la función tiroidea, obesidad mórbida (peso $> 150\%$ del peso ideal), intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, escoliosis $\geq 20^\circ$, apnea del sueño o hipertrofia obstructiva amígdalo-adenoidea.

Niños pequeños para la edad gestacional

El término *pequeño para la edad gestacional* (PEG) describe a un recién nacido cuyo peso y/o longitud al nacer es inferior a 2 DE para su población de referencia. El 90% de los PEG muestran un crecimiento recuperador durante los primeros 2 años de vida y alcanzan una talla adulta normal. El 10%

restante no recupera el crecimiento y tiene un riesgo alto de no alcanzar su talla adulta diana.

El diagnóstico de PEG no excluye un déficit de GH, por tanto, debe estudiarse a todo niño PEG con sospecha bioquímica o clínica de déficit de GH. Se podrá iniciar tratamiento con GH en todo niño nacido PEG que tenga más de 4 años, una talla actual inferior a $-2,5$ DE y menor de -1 DE ajustada a la talla media parental y con velocidad de crecimiento inferior o igual al P50, después de descartar otras causas de hipocrecimiento.

No se debe iniciar el tratamiento en la pubertad, ni tampoco en pacientes con síndromes dismórficos, excepto en el síndrome de Silver-Russell. No estará indicado el tratamiento con GH si hay alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono. Se deben medir los valores de glucemia e insulinemia, lípidos plasmáticos y presión arterial, por ser un grupo de pacientes predisuestos al síndrome metabólico.

Nuevas indicaciones

Recientemente, se han admitido las alteraciones del gen *SHOX* (delecciones o mutaciones) como indicación de tratamiento con GH. El síndrome de Noonan y la talla baja idiopática son indicaciones aprobadas por la Food and Drug Administration estadounidense, pero aún no en Europa. Otras indicaciones experimentales son la artritis idiopática juvenil y la fibrosis quística.]

Errores habituales

- En algunos casos, la respuesta de la hormona del crecimiento (GH) al estímulo farmacológico puede ser negativa, sin que haya realmente un déficit de GH (obesidad, carencia afectiva, enfermedades generales, etc.).
- La ausencia de hormonas sexuales (por hipogonadismo o retraso puberal) puede producir una falta de respuesta al tratamiento con GH.
- Las alteraciones nutricionales pueden producir una resistencia a la GH.

Bibliografía recomendada

Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Consensus statement: Management of the child born small for gestational age through to adulthood: A consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:804-10.

Comité Asesor para la Hormona de Crecimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en niños (aprobados en octubre de 2003 y modificados en septiembre de 2004). Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/pdf/CriteriosHCNiños230905.pdf>

GH Research Society, Medical Department M, Aarhus Kommune-hospital, Denmark. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-3

Pozo J, Argente J. La hormona de crecimiento (GH) en pediatría. *Rev Horm Crecim.* 2007;X:106-30.