

Tratamiento con hormona de crecimiento: indicaciones y aspectos prácticos para la consulta de Atención Primaria

M.^a del Pilar Rojo Portolés, Atilano Carcavilla Urquí, M.^a
Carmen Patón García-Donas, Ángel Aragonés Gallego

Septiembre 2015

Introducción

La hormona de crecimiento (GH) es una proteína secretada por las células somatotropas de la adenohipófisis.

Las funciones principales de la GH son:

- Crecimiento longitudinal.
- Estimular la lipólisis y la síntesis proteica.
- Acción antiinsulínica.
- Mejorar la mineralización ósea.

Introducción

- El Pediatra de Atención Primaria vigila a diario el crecimiento de los niños, por lo que juega un papel crucial en la detección precoz de la talla baja.
- Conocer las indicaciones y los criterios de tratamiento puede ayudar a identificar mejor los posibles candidatos a tratamiento, adelantando su inicio.
- Todos los niños en tratamiento con hormona de crecimiento recombinante (rGH) deben seguir un estricto control y se debe vigilar la aparición de posibles efectos secundarios del tratamiento.

Talla baja

¿Cuándo se debe estudiar?:

- Retraso de la talla o velocidad de crecimiento.
- Talla en -2 desviaciones estándar (DE).
- Talla inferior a la talla genética.

La valoración inicial del niño con talla baja debe incluir:

Anamnesis exhaustiva. ¿Cuándo se debe estudiar?:

- incluir:
- Exploración física completa.
- Estudios analíticos y radiológicos.

Talla baja

Estudio inicial

Edad ósea	Menores de 2 años: radiografía lateral de tobillo y pie izquierdo Mayores de 2 años: radiografía posteroanterior de muñeca no dominante
Estudios analíticos	Hemograma y perfil férrico Bioquímica básica (iones, glucosa, urea, creatinina, transaminasas, proteínas y albúmina, reactantes de fase aguda si hay sospecha de patología inflamatoria o aguda) Perfil fosfocálcico (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, vitamina D) Anticuerpos de enfermedad celiaca Gasometría venosa Urocultivo Coprocultivo o parásitos, especialmente si asocia talla baja y retraso ponderal Función tiroidea (TSH, T4 libre) Función eje hormona de crecimiento: IGF-1 e IGFBP-3 (sus resultados pueden verse muy influenciados por la edad, el estado nutricional y el desarrollo puberal del niño)
Otros	Cariotipo Cortisol libre en orina 24 h

En toda niña con estudio inicial normal se recomienda la realización de un cariotipo

Indicaciones de tratamiento con rGH

- Déficit clásico o defecto de GH.
- Trastorno del crecimiento asociado a síndrome de Turner.
- Niños nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG), sin crecimiento recuperador.
- Trastorno de crecimiento asociado a síndrome de Prader-Willi.
- Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.
- Deficiencia de crecimiento asociado a alteración en el gen SHOX.

En otros países, además de estas indicaciones, el tratamiento ha sido aprobado recientemente para niños con talla baja idiopática y niños con trastorno de crecimiento asociado a síndrome de Noonan, pero de momento estas indicaciones no se encuentran aprobadas en España.

Indicaciones de tratamiento con rGH

Déficit clásico de GH

Criterios analíticos:

- IGF-1 e IGFBP-3 inferiores a rango de normalidad.
- Dos test de estimulación de GH con picos de GH menores de 7 si el ensayo es monoclonal y menor de 10 si es policlonal.

Criterios de inclusión auxológicos:

- Déficit de GH de presentación neonatal, sin precisar criterios auxológicos.
- Talla inferior a -2 DE o inferior a 1 DE de la talla media parental y, en su caso, predicción de talla adulta inferior a la talla genética en más de 1 DE.
- Velocidad de crecimiento disminuida de manera mantenida, durante al menos 6 meses, encontrándose por debajo del percentil 10 para su edad ósea correspondiente.
- Retraso de la maduración ósea en más de un año con respecto a la edad cronológica, salvo en el caso de que se asocie a pubertad precoz central secundaria a radioterapia.

Siempre se realizará RMN cerebral para informar del estado de la hipófisis previo al inicio del tratamiento

Indicaciones de tratamiento con rGH

Síndrome de Turner

Se estima que estas niñas podrían presentar una ganancia de unos 7-10 cm al recibir el tratamiento en comparación con las que no lo reciben.

Algunos estudios, además, han observado que el inicio precoz, a partir de los 2 años de edad, consigue mejores resultados de talla final que el tratamiento a altas dosis posteriormente.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico citogenético de síndrome de Turner.
- Retraso del crecimiento con velocidad de crecimiento disminuida durante al menos 6 meses.
- Edad igual o superior a 2 años.

Indicaciones de tratamiento con rGH

Insuficiencia renal crónica

Criterios de inclusión:

- Talla baja patológica, velocidad de crecimiento disminuida y retraso maduración ósea.
- Edad igual o superior a 2 años y prepuberal.
- Tratamiento crónico de diálisis.

El trasplante renal contraindica el tratamiento: por ello el tratamiento debe ser suspendido y tras la recuperación se puede valorar el reinicio del mismo si persiste el retraso del crecimiento, aunque la función renal sea normal.

Algunos estudios han observado que el tratamiento con rGH mejora considerablemente la talla en estos pacientes, observándose una mejoría de la talla y la velocidad de crecimiento, especialmente en los primeros dos años de tratamiento, pudiendo llegar a alcanzar tallas adultas dentro de la normalidad.

Indicaciones de tratamiento con rGH

Síndrome de Prader-Willi

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico genético de síndrome de Prader-Willi.
- Edad igual o superior a 2 años.

Criterios de exclusión:

- Obesidad mórbida.
- Intolerancia a la glucosa o diabetes.
- Escoliosis $> 20^\circ$.
- Apnea obstructiva del sueño.
- Hipertrofia amigdalado-adenoidea.

El objetivo del tratamiento con rGH en estos niños es mejorar la composición corporal, estimulando la lipólisis y mejorando la mineralización ósea, y no el crecimiento longitudinal.

Indicaciones de tratamiento con rGH

Pequeños para la edad gestacional

Criterios de inclusión:

- Longitud y/o Peso al nacimiento inferiores a -2 DE.
- Talla actual menor de -2,5 DE y menor de -1 DE ajustada a la talla genética.
- No haber presentado crecimiento recuperador a los 4 años de vida.

La mayoría de los PEG que no presentan crecimiento recuperador a los 2 años no lo presentarán posteriormente.

Los PEG en tratamiento con rGH tienen más riesgo de complicaciones metabólicas (alteración del perfil lipídico y glucémico), pero todos esos efectos son reversibles al suspender el tratamiento.

Indicaciones de tratamiento con rGH

Alteración del gen SHOX

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico genético de alteración del gen SHOX.
- Retraso del crecimiento con talla inferior a -2 DE y velocidad de crecimiento enlentecida.

El tratamiento con rGH incrementa la velocidad de crecimiento y mejora la talla final, observándose resultados similares en estos pacientes y en las niñas con síndrome de Turner.

Se debe sospechar alteración del gen SHOX especialmente en tallas bajas familiares de herencia autosómica dominante.

Indicaciones de tratamiento con rGH

Otras indicaciones no aprobadas en España

- **Síndrome de Noonan:** algunos estudios sugieren una mejoría de la velocidad de crecimiento y una mayor ganancia de talla en comparación con los niños no tratados, aunque los estudios son aún escasos y a corto plazo.
- **Talla baja idiopática (TBI):** en 2003 la FDA aprobó el uso de rGH en estos niños cuando presentan una talla en $-2,25$ DE y una velocidad de crecimiento enlentecida. Los estudios existentes sobre los beneficios de la rGH en la TBI aún son escasos, aunque algunos sí que observan ganancias en la talla a corto plazo y en la talla final, manteniéndose la talla adulta en el límite bajo de la normalidad.

Dosis de tratamiento

La dosis varía según la indicación:

Indicación	Dosis
Déficit de hormona de crecimiento	0,025-0,035 mg/kg/día 0,7-1,0 mg/m ² SC/día
Trastorno de crecimiento asociado al síndrome de Turner	1,4 mg/m ² SC/día
Trastorno de crecimiento en IRC	0,45-0,050 mg/kg/día
Síndrome de Prader-Willi	1 mg/m ² SC/día
Trastorno de crecimiento asociado a PEG	0,035-0,067 mg/kg/día
Trastorno de crecimiento asociado a alteración del gen SHOX	0,045-0,050 mg/kg/día

La dosis se modificará basándose en la velocidad de crecimiento, los niveles de IGF-1 e IGFBP-3, o por la aparición de algún efecto secundario o contraindicación que pueda condicionar la disminución de la dosis o incluso la suspensión del tratamiento.

En caso de sospecha de no respuesta al tratamiento, se debe tener en cuenta la dosis administrada, revisar la técnica de administración y especialmente la adhesión al tratamiento.

Seguimiento y controles

- Cada 3-6 meses: peso, talla, velocidad de crecimiento y toma de tensión arterial.
- Anualmente:
 - Estudio analítico para controlar especialmente los niveles de IGF-1 e IGFBP-3, el perfil tiroideo y el perfil glucémico.
 - Control de edad ósea.

El tratamiento se podrá mantener hasta que:

- La velocidad de crecimiento disminuya (< 2 cm/año) y/o se alcance la edad ósea adulta.
- Siempre que aparezca alguna contraindicación.
- El déficit clásico de GH es la única indicación en la que los pacientes, al alcanzar la edad adulta deben ser reevaluados para valorar su continuidad como tratamiento sustitutivo.

Efectos secundarios

- **Sistema nervioso central:** cefalea, hipertensión intracraneal idiopática, convulsiones.
- **Aparato locomotor:** empeoramiento de la escoliosis, epifisiólisis y luxación de cadera, atralgias y dolores musculares.
- **Alteraciones endocrinas:** hipotiroidismo.
- **Trastornos metabólicos:** hiperglucemia e intolerancia hidrocarbonada, hipertrigliceridemia.
- **Alteraciones respiratorias y ORL:** SAHOS, hipertrofia amigdaloadenoidea.
- **Reacciones cutáneas:** hematoma, edema, reacción local, exacerbación de psoriasis o dermatitis.

Los riesgos del tratamiento son **escasos e infrecuentes**.

La experiencia de seguridad del tratamiento se basa en niños con déficit clásico de GH, por ello, se debe ser cauto a la hora de valorar los riesgos en las otras indicaciones del tratamiento a medio y largo plazo.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la hormona.
- Edad ósea adulta con epífisis cerradas.
- Enfermedad tumoral activa, o recidiva o progresión de una lesión intracraneal previa.
- Enfermedad aguda crítica, especialmente tras cirugías cardíacas o abdominales, fallo respiratorio.
- Retinopatía diabética proliferativa o no proliferativa severa.
- En los pacientes con síndrome de Prader-Willi que presenten obesidad severa, o síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Cuaderno del pediatra

- Se debe revisar el crecimiento de todos los niños periódicamente, realizando estudio en caso de retraso de la talla o velocidad de crecimiento, talla en -2 DE o talla inferior a la talla genética.
- El pediatra debe conocer las indicaciones de tratamiento con hormona de crecimiento para derivar lo antes posible a los pacientes y mejorar así la respuesta al mismo.
- En toda niña con retraso de crecimiento, y estudio inicial normal, se recomienda solicitar un cariotipo para descartar un síndrome de Turner.
- La talla baja asociada a obesidad, especialmente si se asocia a edad ósea retrasada, debe hacer sospechar la presencia de patología subyacente, como el síndrome de Prader-Willi.
- Los niños nacidos pequeños para la edad gestacional con talla baja, en caso de no presentar crecimiento recuperador a los 4 años, pueden beneficiarse de tratamiento.

Cuaderno del pediatra

- A las indicaciones clásicas de tratamiento con rGH, se han añadido otras nuevas, entre las que se encuentra el retraso del crecimiento asociado a alteración en el gen SHOX.
- Se debe sospechar talla baja asociada a alteración en el gen SHOX especialmente en tallas bajas familiares de herencia autosómica dominante.
- La rGH se administra subcutáneamente en dosis única diaria, nocturna.
- Durante el tratamiento se realizarán controles auxológicos, cada 3-6 meses, toma de tensión arterial y control analítico anual.
- En caso de no respuesta al tratamiento, se debe revisar la técnica de administración, vigilar la adherencia al tratamiento y valorar el aumento de la dosis.
- El tratamiento será suspendido cuando no exista respuesta, la velocidad de crecimiento disminuya, se alcance edad ósea adulta o aparezca alguna contraindicación.