



SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA
Dirección de Congresos y Eventos
Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo



3^{er} Jornadas Nacionales de Auxología

"Crecimiento físico desde la concepción hasta la madurez"

26 y 27 de octubre de 2012
Ciudad de Buenos Aires - República Argentina

Uso Terapéutico Racional de la Hormona de Crecimiento

Dr. Juan Jorge Heinrich



Bernardo Houssay 1887 – 1971
1947 Premio Nobel de Fisiología o Medicina

1911 - TESIS DOCTORAL
Estudios sobre la acción de los extractos hipofisarios. Ensayos sobre la fisiología del lóbulo posterior de la hipófisis



Prof. Dr. Alejandro Paladini

1919 - 2012



Bioquímico y farmacólogo, Profesor de Química Biológica y de Matemática y uno de los maestros y pioneros de la ciencia nacional.

Profesor emérito de la Universidad de Buenos Aires e investigador emérito del Conicet.

En 1982, fundó el Instituto de Química y Fisicoquímica Biológica, con sede en la Facultad de Farmacia y Bioquímica, patrocinado conjuntamente por la Universidad de Buenos Aires y el Conicet, y del cual fue director durante 20 años.

Dejó huella, orientación y sentido. Si los jóvenes apreciaran su legado, la contribución de la Argentina al conocimiento estaría garantizada."

Departamento de Química Biológica
Facultad de Farmacia Y Bioquímica
Universidad de Buenos Aires



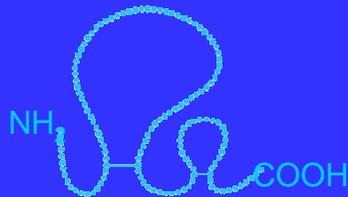
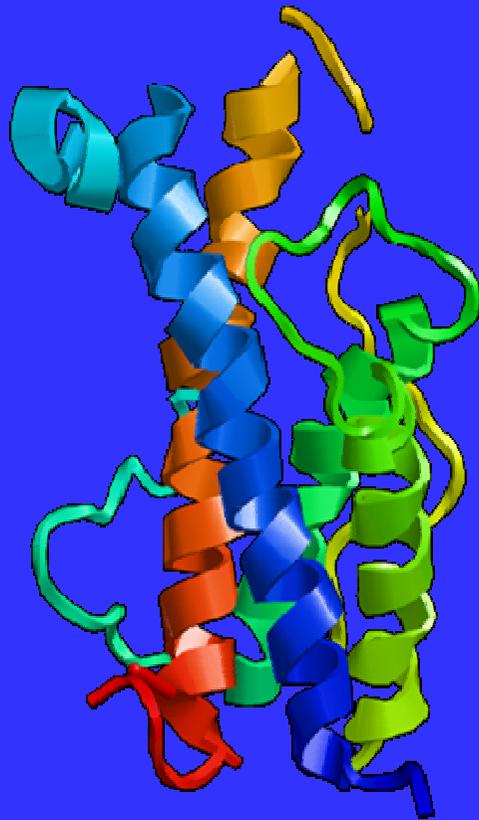
José Santomé Alejandro Paladini Juan Dellacha

Francis Crick: “si no puedes estudiar la función harás mejor estudiando la estructura”

- Caracterización de la hormona de crecimiento (GH) ovina y equina
- Identificación del peso molecular de diferentes especies
- Caracterización de la especificidad de especies en la acción de la GH
- Descripción de la acción de la GH a nivel de la membrana celular

- J.M. Dellacha, J.A. Santomé, A.C. Paladini, Chemistry and Growth Hormones: Structure- biological activity relationships International Congress Series **1972**; 273: 636-641
- A.C. Paladini, J.M. Dellacha, J.A. Santomé Studies on Growth Hormone Molecular & Cellular Biochemistry **1973**; 2:153-155

Hormona de Crecimiento (GH)



⌘ Estructura

- ❖ $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$
- ❖ Masa 22,125 Dalton
- ❖ Hormona polipeptídica compuesta por una cadena simple de 191 aminoácidos con dos puentes disulfídicos y cuatro anti-paralelas α -helices

Li CH, Starman B
Human pituitary growth hormone. IX. Molecular weight of the monomer.
Biochim Biophys Acta; 1964, 86:175-176

Santomé J, Dellacha JA, Paladini AC
Primary structure of bovine growth hormone
Eur J Biochem, 1973; 37:164

⌘ GH es específica de especie

Sólo la GH humana (hGH) es efectiva en humanos

C.L. Cambiaso, J.M. Dellacha, A.C. Paladini, J.A. Santomé.
Species-specific interaction of growth hormone with erythrocyte membrane
FEBS Lett., 12: 236 (1971).1.

USOS DE HORMONA DE CRECIMIENTO

NIÑOS

- CRECIMIENTO
- EFECTOS METABOLICOS
- INMUNOMODULACIÓN
- CALIDAD DE VIDA

ADULTOS

- ACCION SOBRE EL MUSCULO CARDIACO
- LIPIDOS
- CALIDAD DE VIDA
- RESTAURACION LIQUIDOS CORPORALES

USO RACIONAL DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

2012

❖ EN LOS NIÑOS

- Insuficiencia hipofisaria
- Síndrome de Turner
- Insuficiencia renal crónica
- Niños nacidos con BPEG sin recuperación de estatura
- Síndrome de Prader-Willi

- Síndrome de Noonan
- Deleción del gen SHOX

- Bajos normales

❖ EN LOS ADULTOS

- Insuficiencia hipofisaria
 - Iniciada en la infancia
 - Adquirida en la adultez
 - ✓ Orgánica
 - ✓ Idiopática ??

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

⌘ EN LOS NIÑOS

☒ **Insuficiencia hipofisaria**

☒ Retardo de crecimiento

- Síndrome de Turner
- Insuficiencia renal crónica
- Retardo de crecimiento intrauterino
- Síndromes genéticos
- Retardo de crecimiento constitucional
- Bajos normales

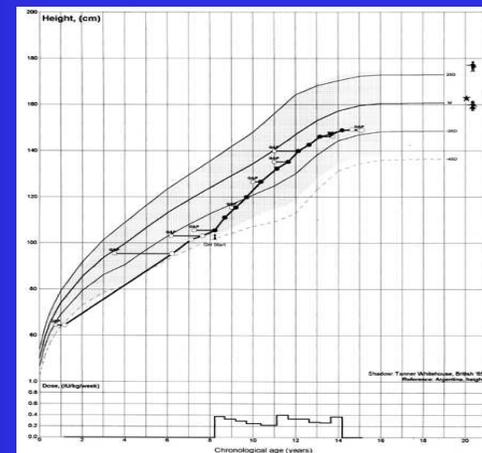
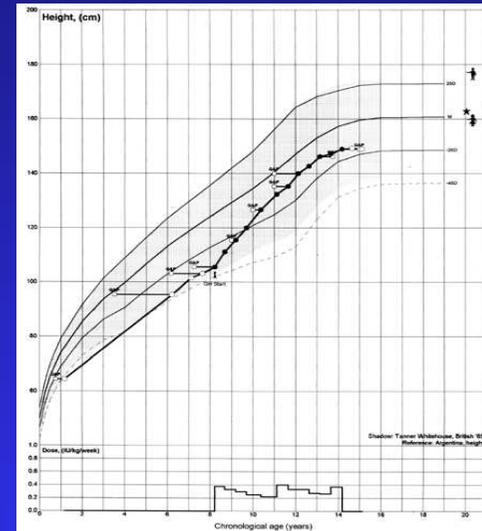
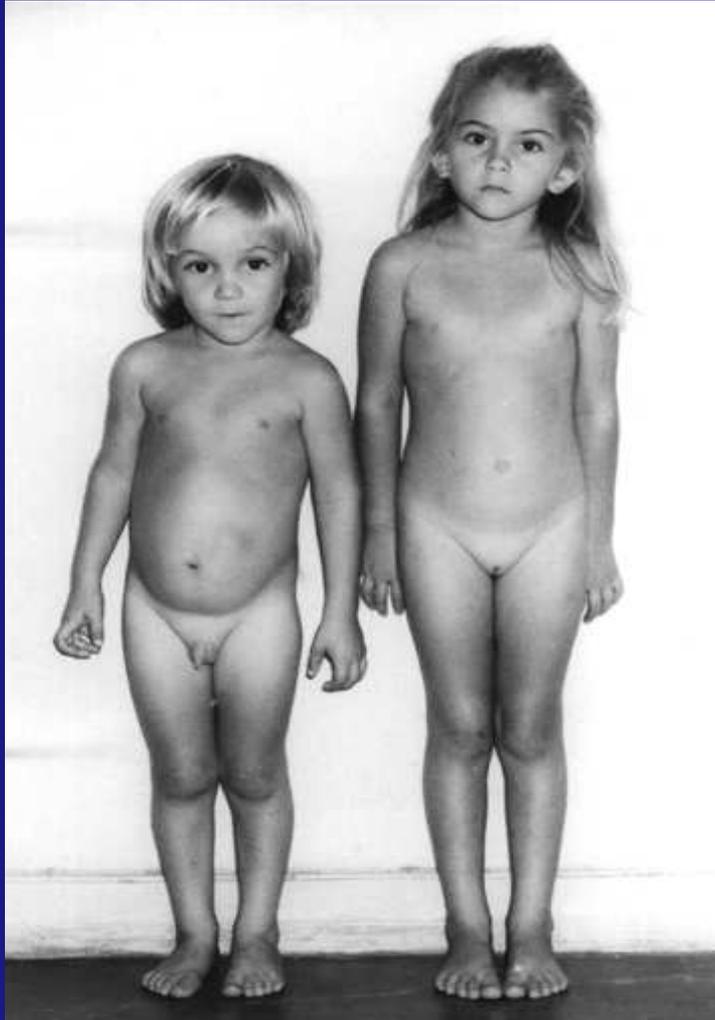
CRITERIOS PARA INDICAR TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

- Talla \leq al percentilo 3
- Velocidad de crecimiento \leq al percentilo 10
- Edad ósea inferior a 13 “años” en las niñas y 14 “años” en los varones
- Concentración plasmática (IFMA) de GH $<$ 5 ng/mL luego de 2 estímulos.
- Concentraciones plasmáticas de IGF-1 e IGFBP-3 menores a la normalidad, de acuerdo a sexo y edad.
- Concentración media de GH $<$ a 3 ng/mL, medida en muestras múltiples durante 12 ó 24 hs.

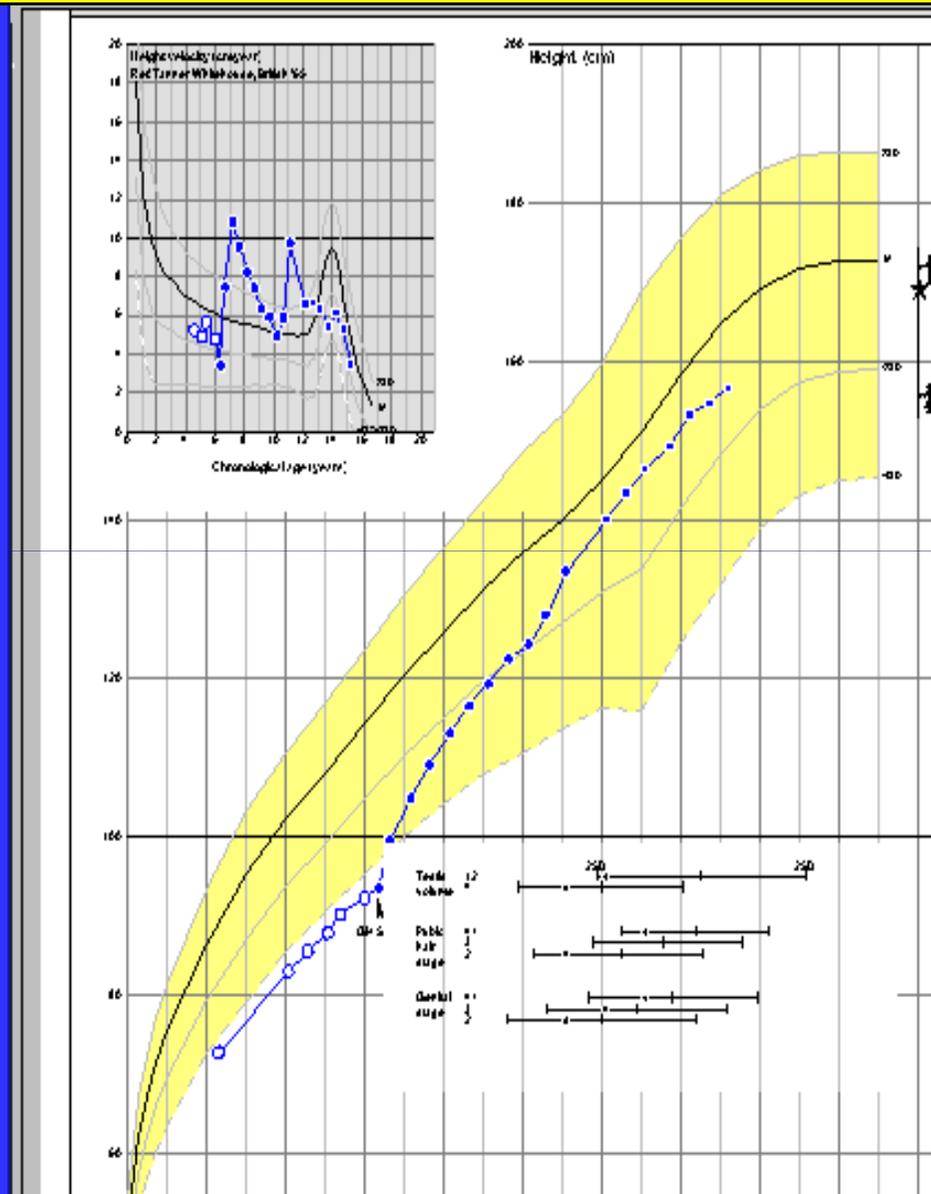
Insuficiencia Hipofisaria Deleción en el Gen Pit 1

Deficiencia de GH, TSH y Prl.

H.A.
L.A.



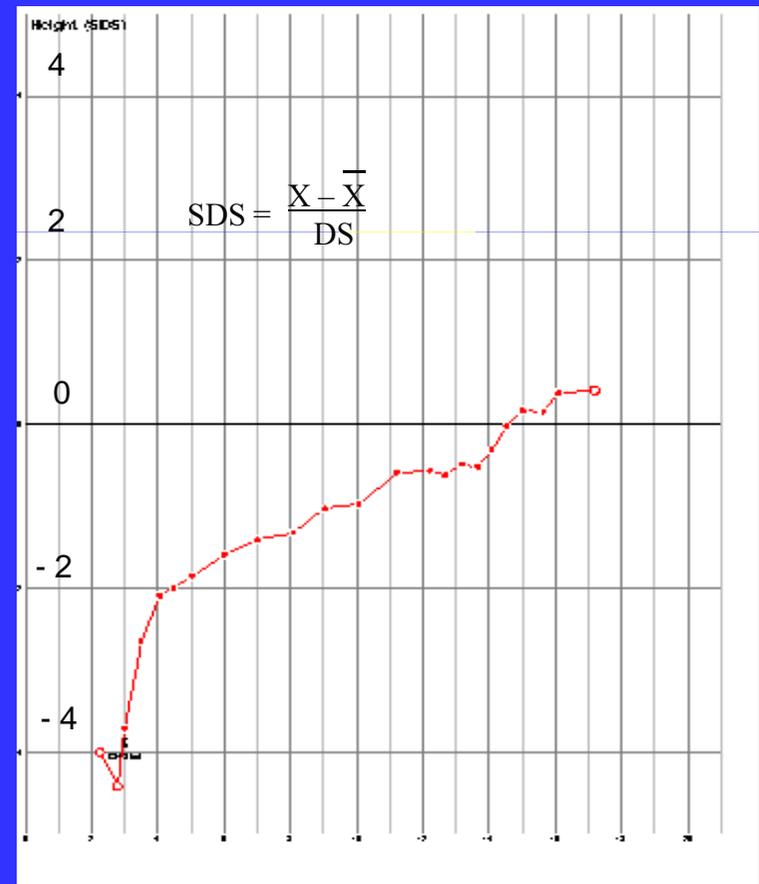
INSUFICIENCIA HIPOTÁLAMO- HIPOFISARIA



Dosis de GH 0.033 a 0.06 mG/Kg/d, todos los días

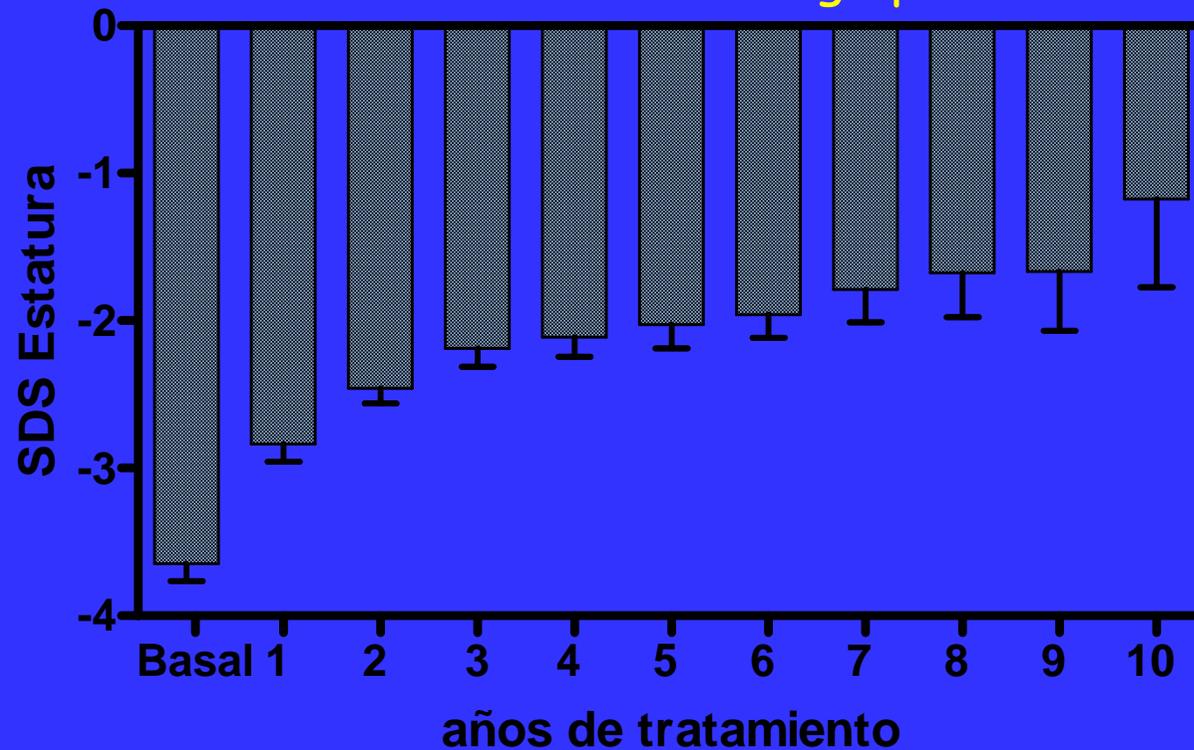
Efectividad del Tratamiento con rhGH

SDS ó Z: incrementar al menos 0,5 en un año



INSUFICIENCIA HIPOTALAMO - HIPOFISARIA EN LOS NIÑOS Tratamiento con Hormona de Crecimiento

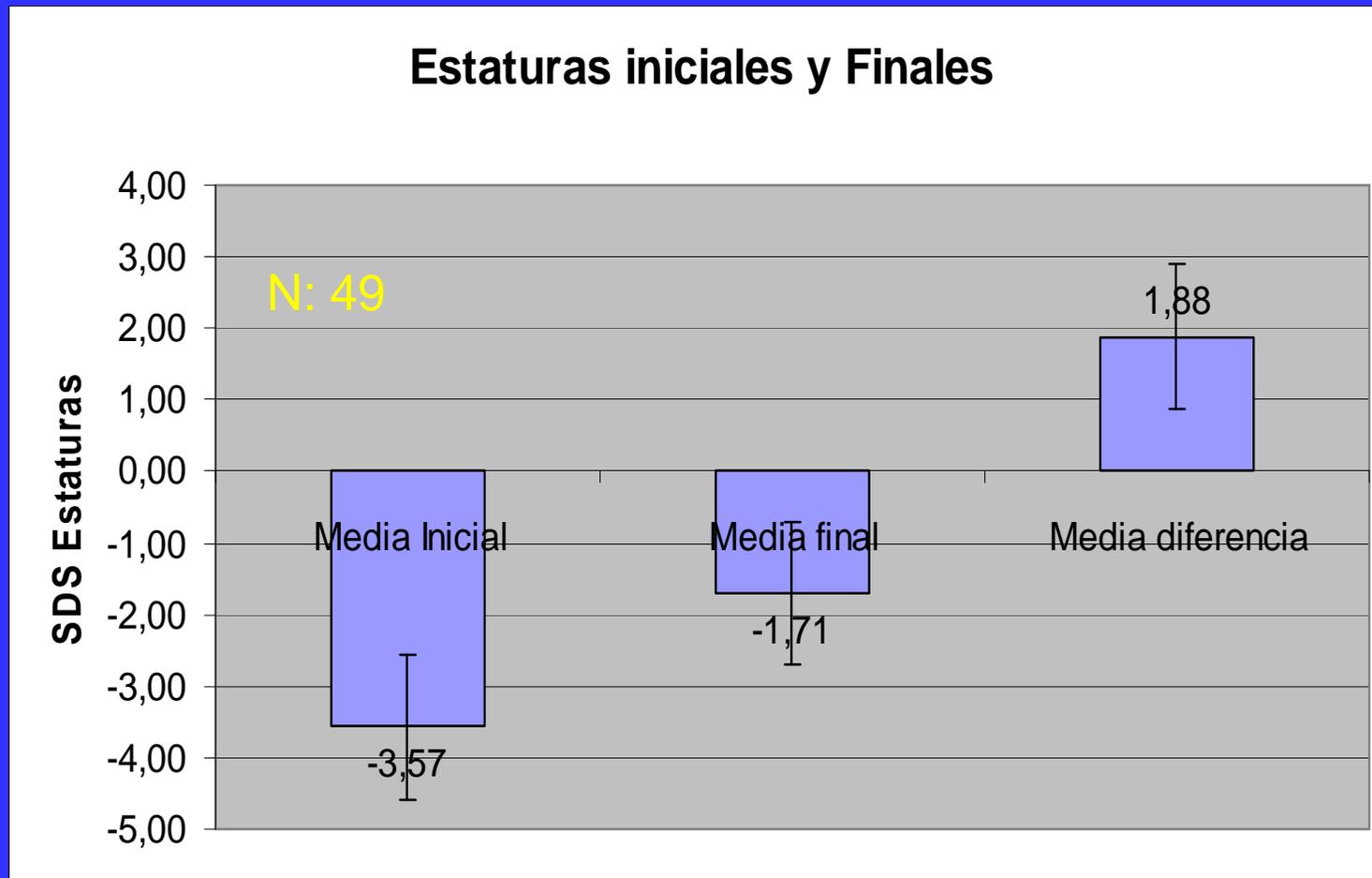
Pacientes que iniciaron el tratamiento a partir de 1991
Efecto a largo plazo



	Basal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N	100	100	84	69	48	36	25	20	13	9	5
SD	-3.65	-2.84	-2.46	-2.19	-2.11	-2.02	-1.96	-1.79	-1.68	-1.67	-1.81

INSUFICIENCIA HIPOTALAMO - HIPOFISARIA EN LOS NIÑOS Tratamiento con Hormona de Crecimiento

Pacientes que finalizaron el Tratamiento entre 1997 y 2004



INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

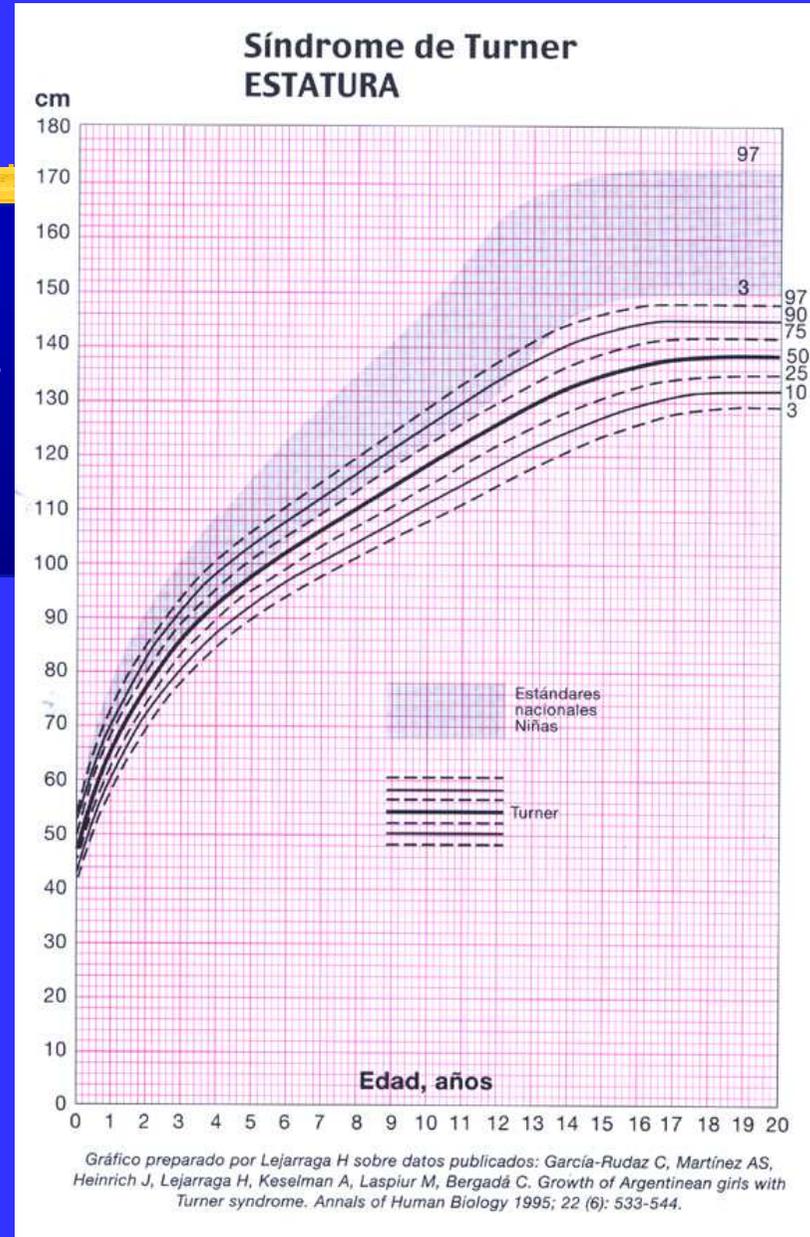
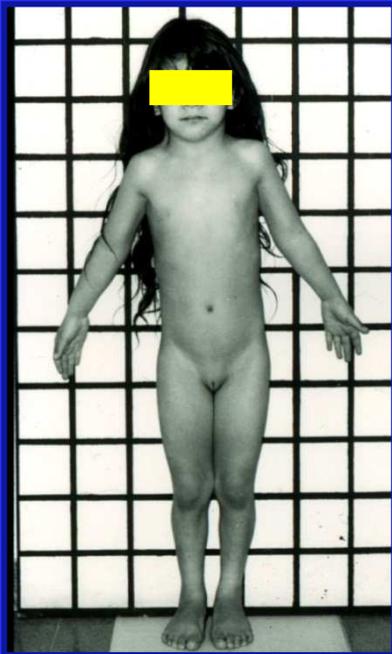
⌘ EN LOS NIÑOS

- ☒ Insuficiencia hipofisaria
- ☒ **Retardo de crecimiento**

- **Síndrome de Turner**
- Insuficiencia renal crónica
- Retardo de crecimiento intrauterino
- Síndromes genéticos
- Retardo de crecimiento constitucional
- Bajos normales

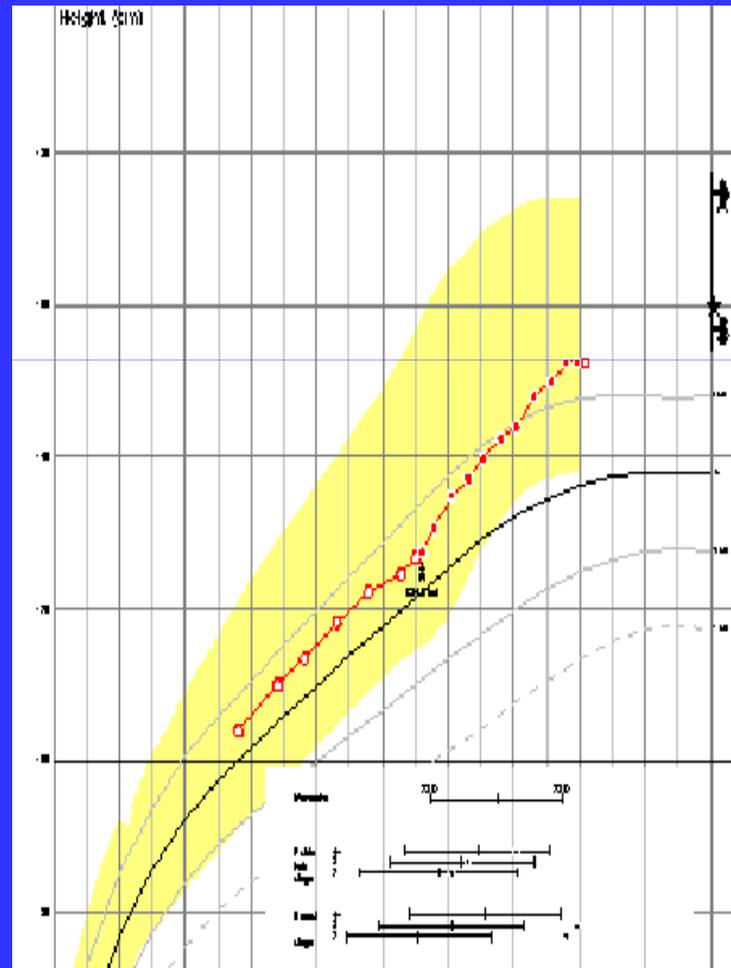
SINDROME DE TURNER

Es una anomalía cromosómica caracterizada por la falta completa o parcial de un cromosoma X. Presenta Baja Talla, Disgenesia Gonadal y ciertos estigmas físicos característicos. Incidencia: 1/2000 - 1/3000 RN vivas



SINDROME DE TURNER

TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO



HNRG - Buenos Aires

SINDROME DE TURNER

TRATAMIENTO CON GH

TALLA FINAL

- El SDS de talla final correlacionó positivamente con el SDS inicial ($r = 0.80$, $p < 0.0001$), con la velocidad de crecimiento en el primer año de tratamiento ($r = 0.53$, $p = 0.006$) y con la target ($r = 0.51$, $p = 0.01$).
- Se encontró una correlación negativa entre el delta de EO en el primer año de tratamiento y la EO al inicio del mismo ($r = -0.70$, $p = 0.0001$).
- Las pacientes ganaron 1.43 ± 0.64 DS en 4.63 ± 1.67 años de tratamiento.
- La media de ganancia sobre la talla esperada sin tratamiento fue de 6.9 ± 5.33 cm (-2.2 - 15.5 cm).
- Ocho pacientes (33 %) tuvieron una talla final por arriba de -2.5 DS de la población normal.

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

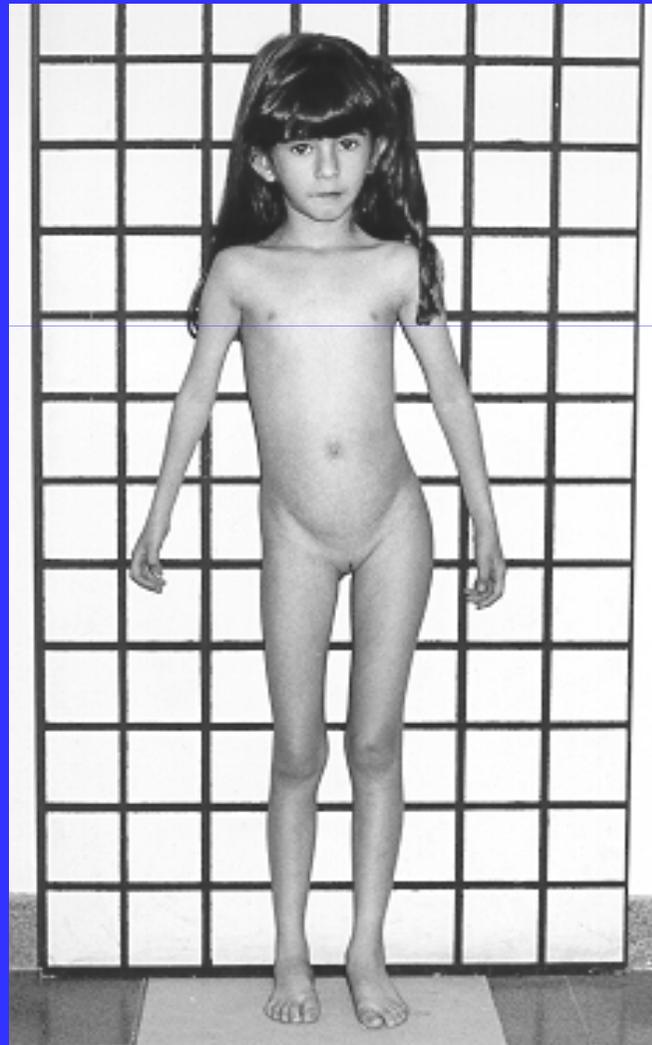
⌘ EN LOS NIÑOS

- ☒ Insuficiencia hipofisaria
- ☒ **Retardo de crecimiento**

- Síndrome de Turner
- Insuficiencia renal crónica
- **Retardo de crecimiento intrauterino**
- Síndromes genéticos
- Retardo de crecimiento constitucional
- Bajos normales

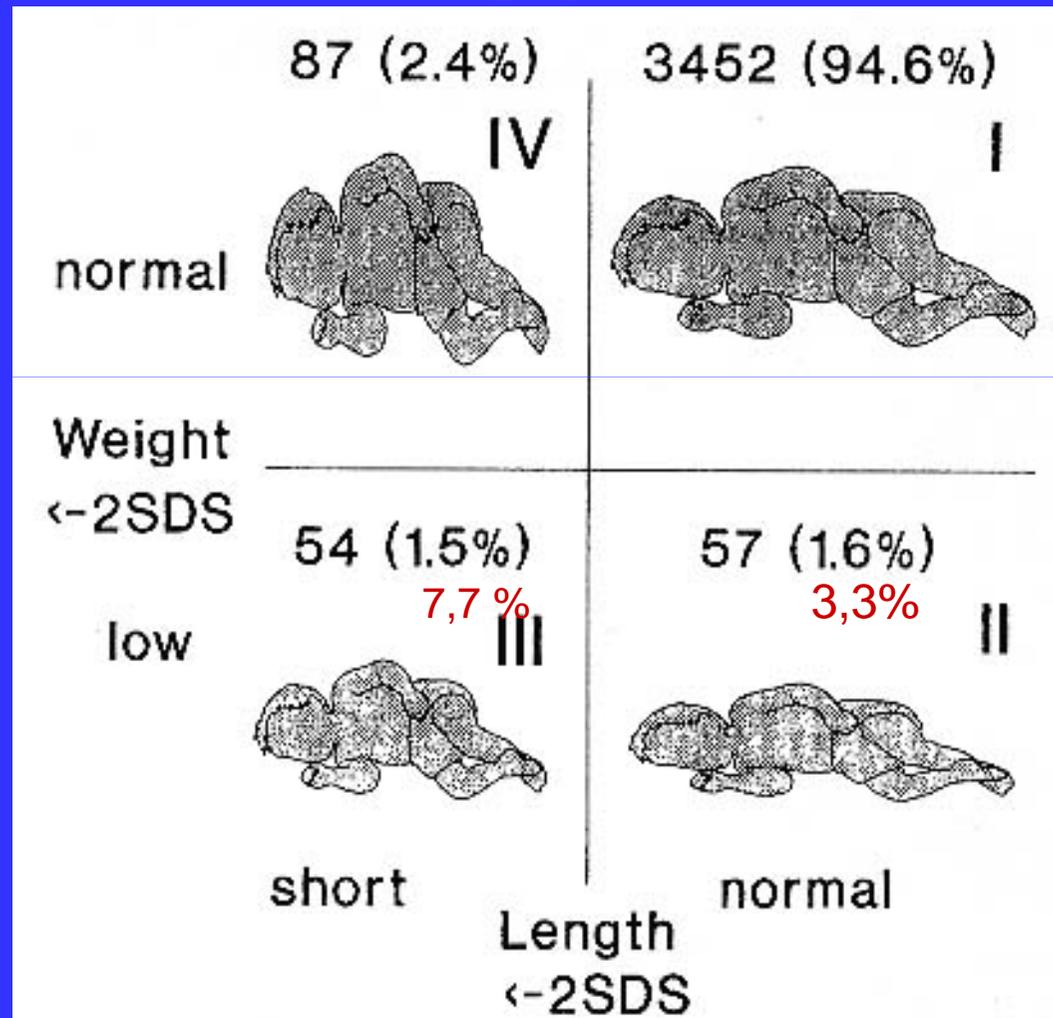
RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

M.M.
S. de Silver Russell



RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)

Crecimiento postnatal



RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)

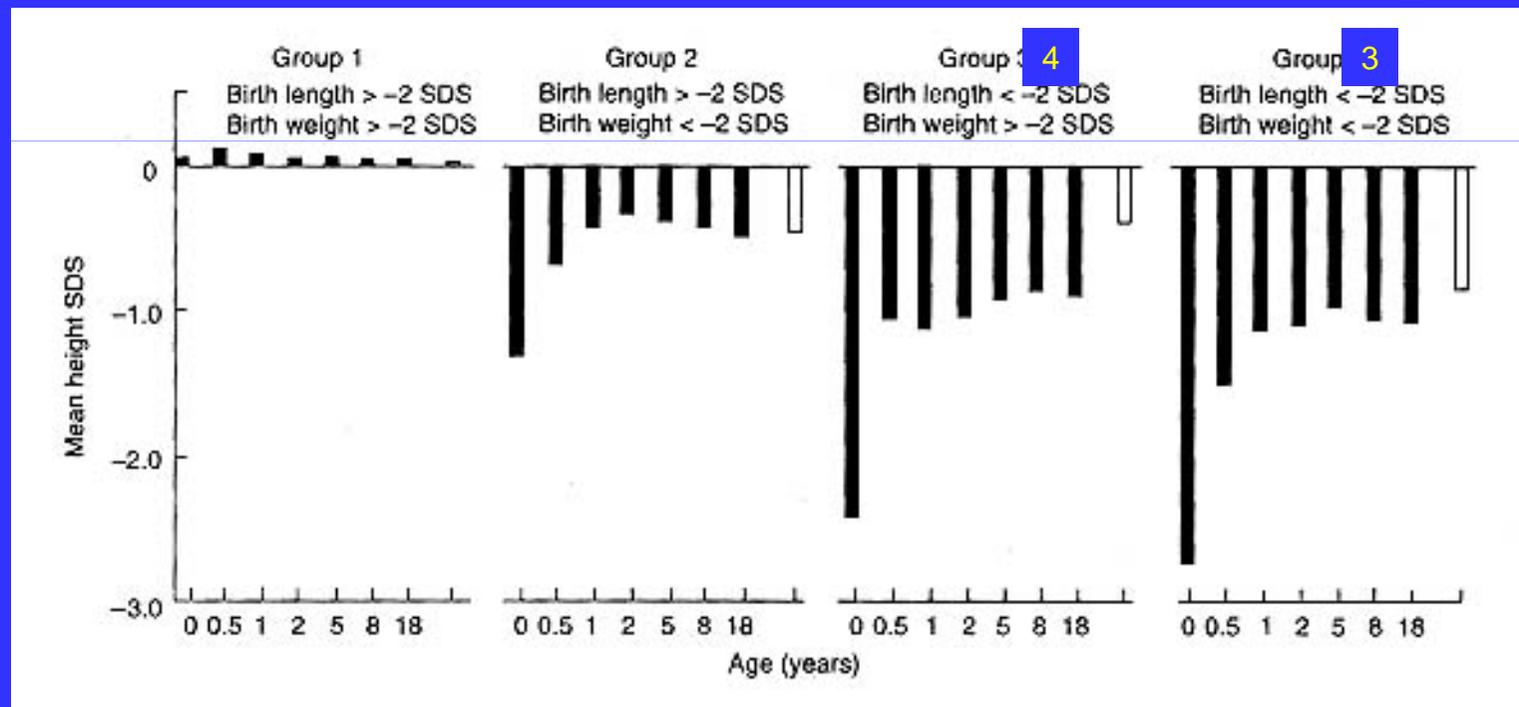
Crecimiento postnatal de cuatro grupos de niños

Normales

Livianos

Cortos

Cortos y livianos



RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Tratamiento con GH

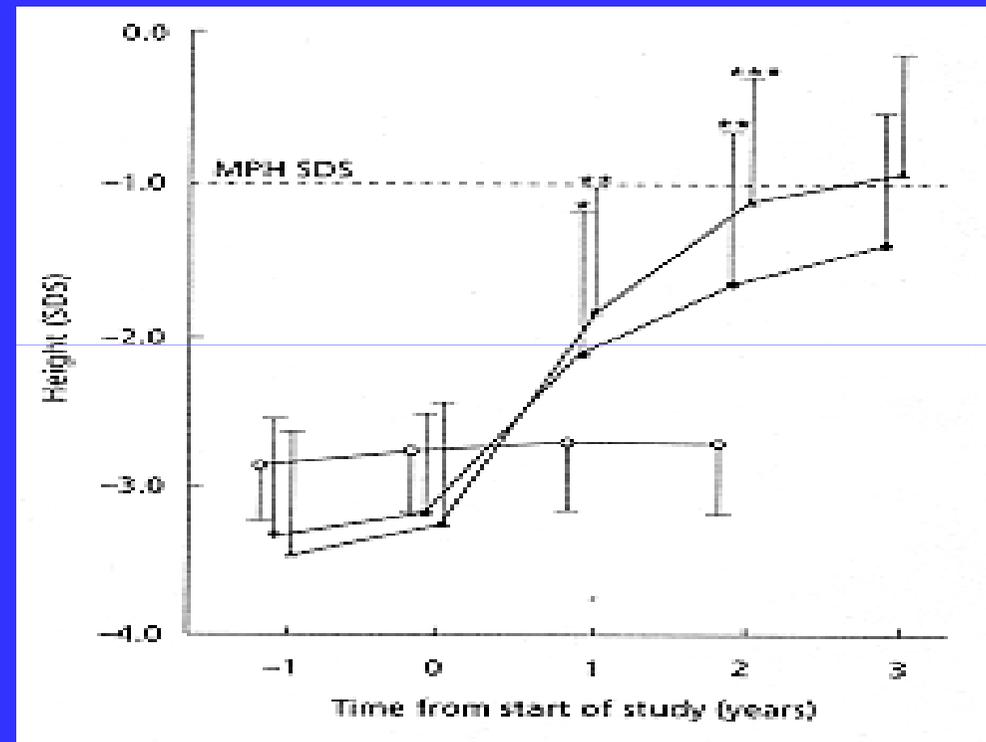
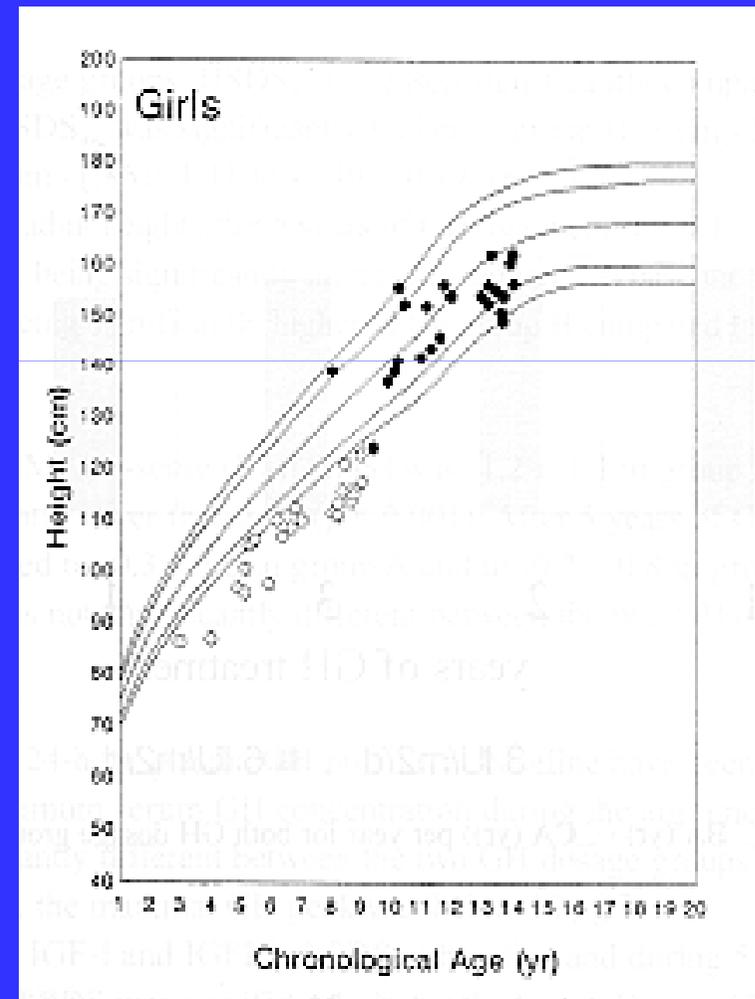
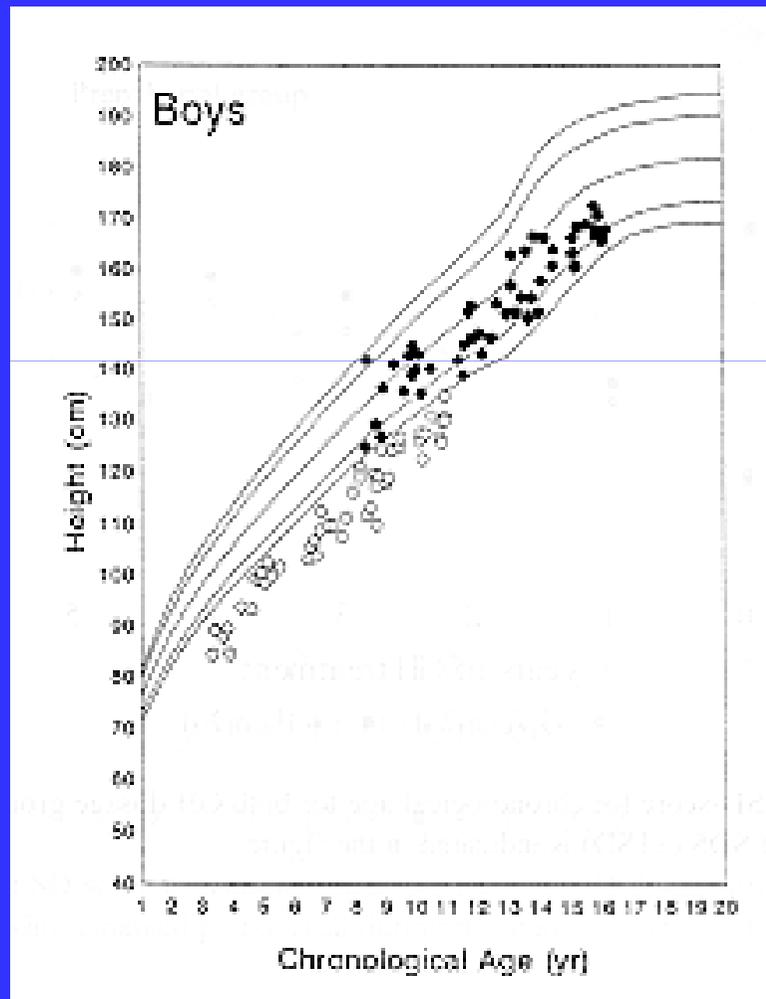
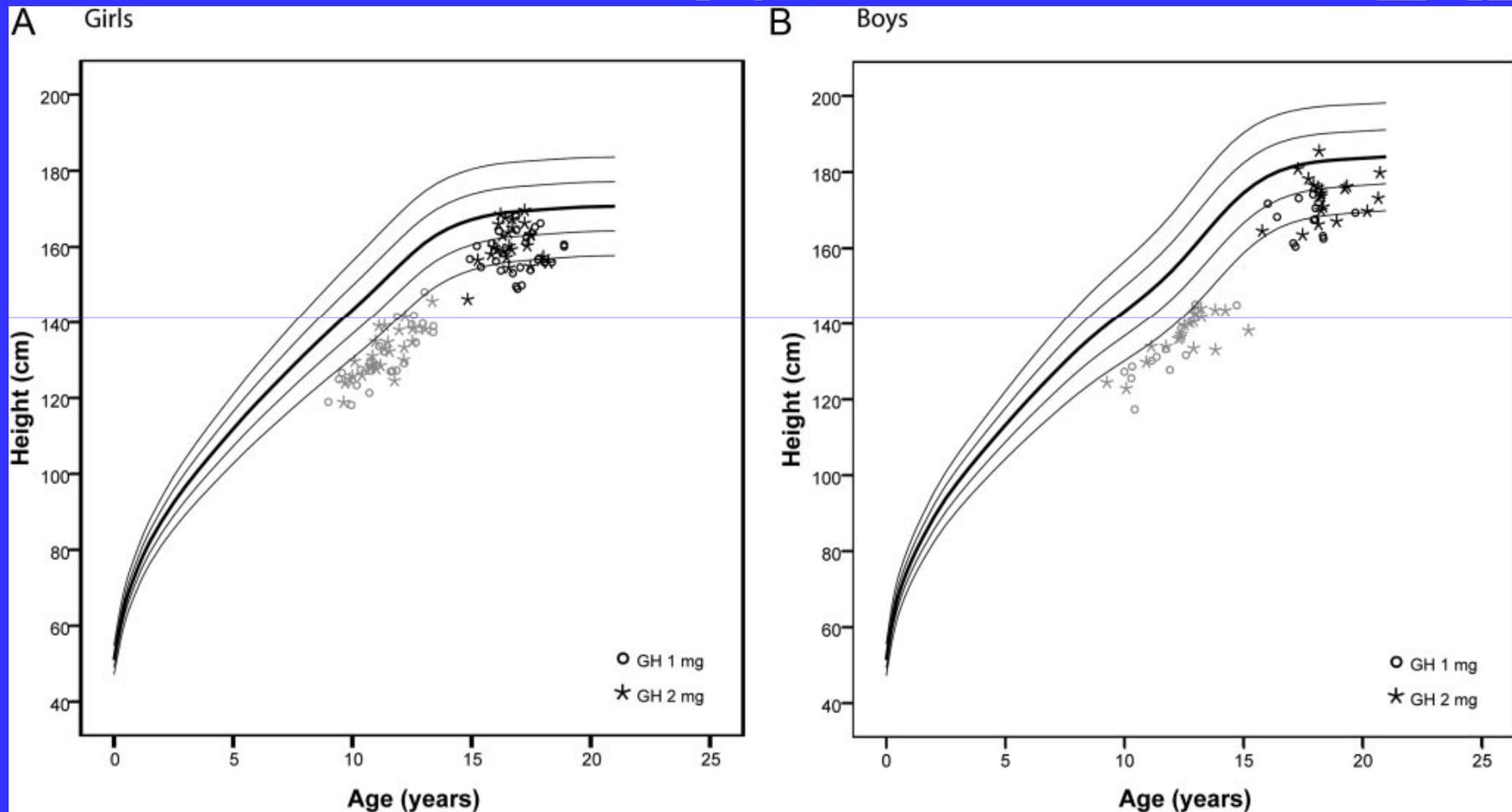


Fig.6.2 Height expressed as standard deviation score (SDS), and the mid-parental height SDS during two to three years of study in untreated children (O) and children given GH at 3 IU/m²/day (▲) or 6 IU/m²/day (●). Values are given as means (SD). **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001 compared to the untreated group. Adapted with permission from Boguszewski *et al.* [16].

RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO Tratamiento con rhGH



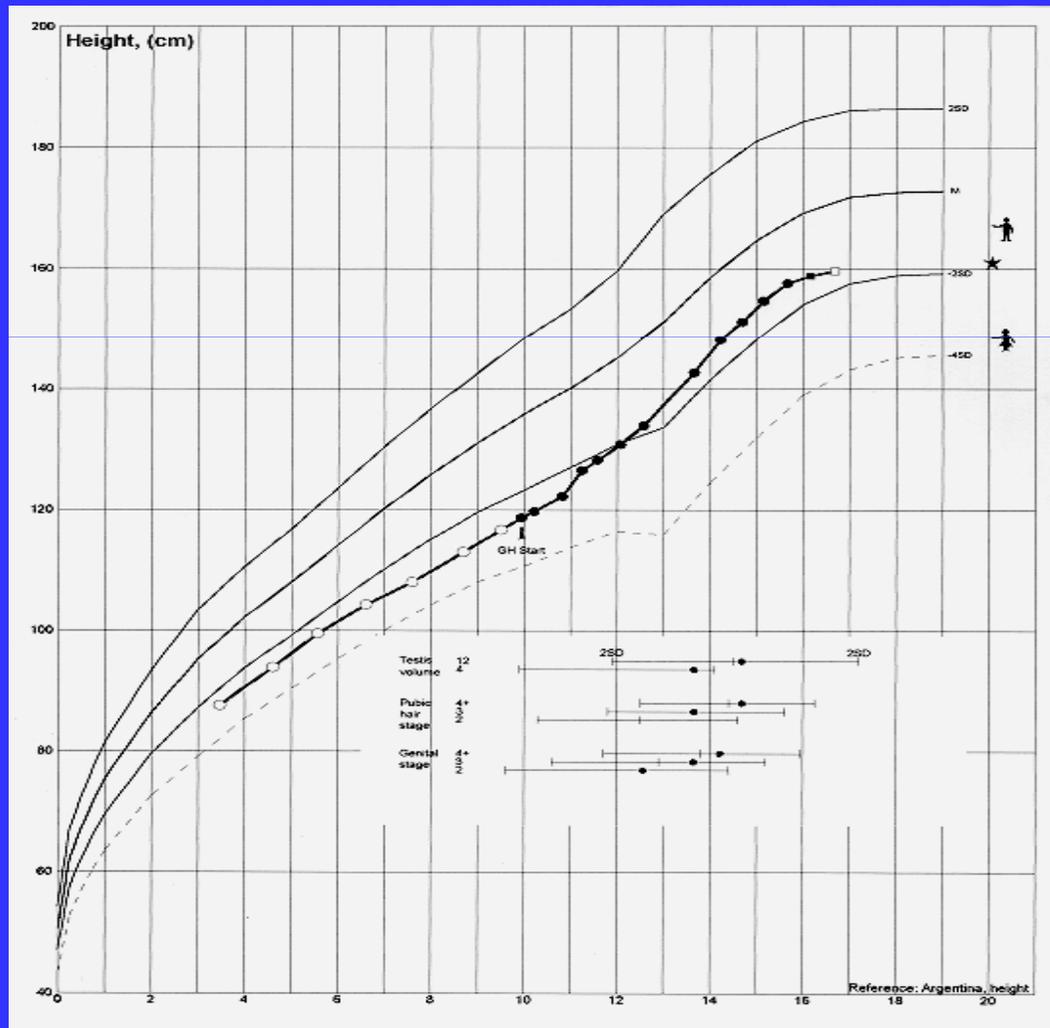
RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO Tratamiento con rhGH



Annemieke J. Lem, Danielle C. M. van der Kaay, Maria A. J. de Ridder, Willie M. Bakker-van Waarde, Flip J. P. C. M. van der Hulst, Jaap C. Mulder, Cees Noordam, Roel J. Odink, Wilma Oostdijk, Eelco J. Schroor, Eric J. Sulkers, Ciska Westerlaken, and Anita C. S. Hokken-Koelega
JCEM - 2012

RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Tratamiento con rhGH



RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Tratamiento con Hormona de Crecimiento (rhGH)

- El tratamiento con rhGH a la dosis de 30-45 $\mu\text{G}/\text{Kg}/\text{día}$ contribuye a la normalización de la estatura y un crecimiento acorde a la talla objetivo genética. La diferencia entre las dos dosis es importante a corto plazo pero escasa a largo plazo.
- El pronóstico de la estatura adulta y el SDS de talla para edad ósea aumentan significativamente bajo tratamiento, a pesar de una mayor aceleración inicial de la maduración esquelética
- El tratamiento con rhGH no afecta la edad de inicio puberal
- Se demostró una correlación negativa entre edad cronológica y ósea al inicio del tratamiento y el incremento de estatura en SDS bajo tratamiento
- La respuesta, a corto plazo, al tratamiento con rhGH es mayor en niños con baja actividad somatotrófica y resistencia a la insulina relativamente elevada.
- El tratamiento con rhGH incrementa la concentración sérica de IGF-1.

RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Tratamiento con rhGH

➤ CI

Previo al tratamiento: por debajo de los de niños normales. En relación con el perímetro cefálico

2 años post tratamiento: incremento significativo, sin relación con la ganancia en talla

➤ Atención

Previo al tratamiento: por debajo de los de niños normales, en relación con el perímetro cefálico y las características del parto

2 años post tratamiento: sin cambios

➤ Adaptación emocional

2 años post tratamiento: mejoría en la conducta y la autoestima

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

⌘ EN LOS NIÑOS

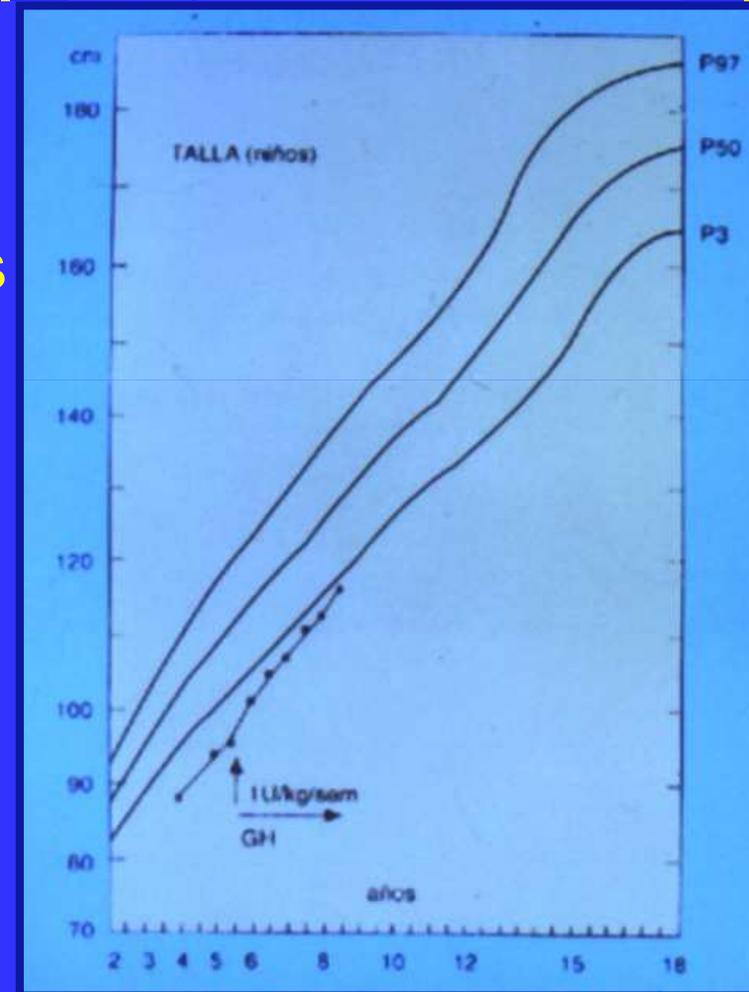
- ☒ Insuficiencia hipofisaria
- ☒ **Retardo de crecimiento**

- Síndrome de Turner
- **Insuficiencia renal crónica**
- Retardo de crecimiento intrauterino
- Síndromes genéticos
- Retardo de crecimiento constitucional
- Bajos normales

Insuficiencia Renal Crónica - Retardo en el crecimiento

Posibles causas

- Deficiente aporte energético
- Alteraciones hidro-electrolíticas
- Acidosis
- Osteodistrofia renal
- Anemia
- Alteraciones hormonales
cuali y cuantitativas

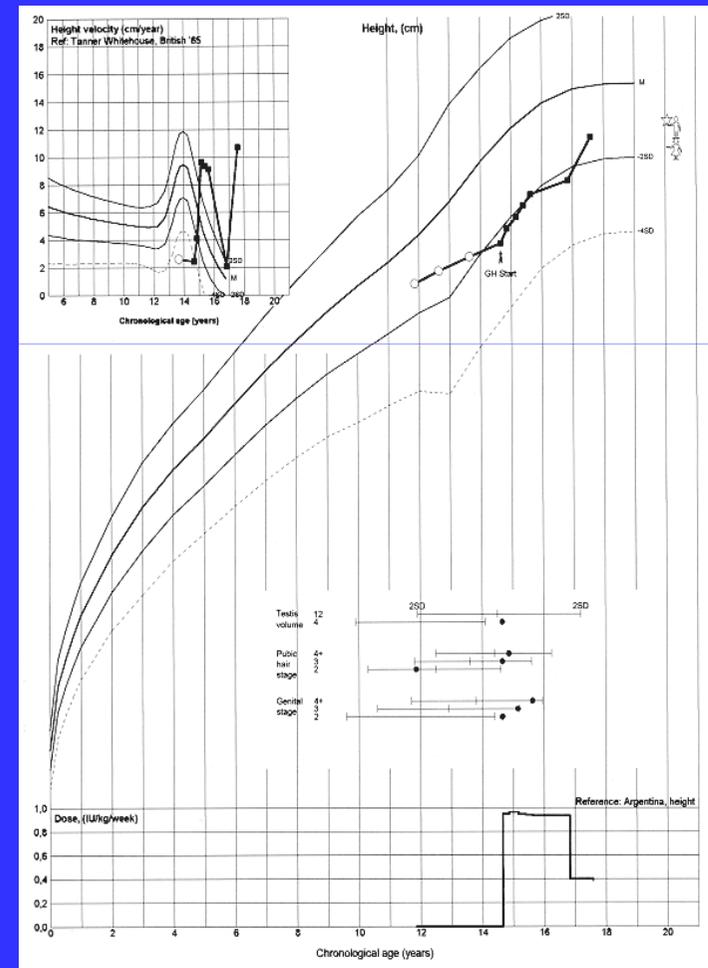
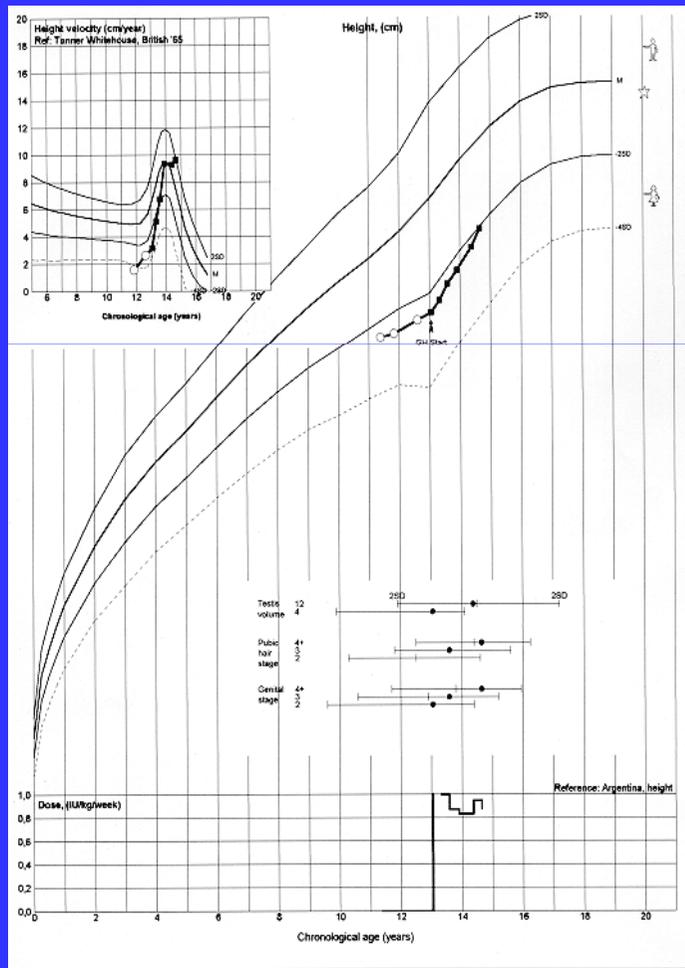


Fisiopatología del Retardo de Crecimiento en Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC)

I - Generalidades

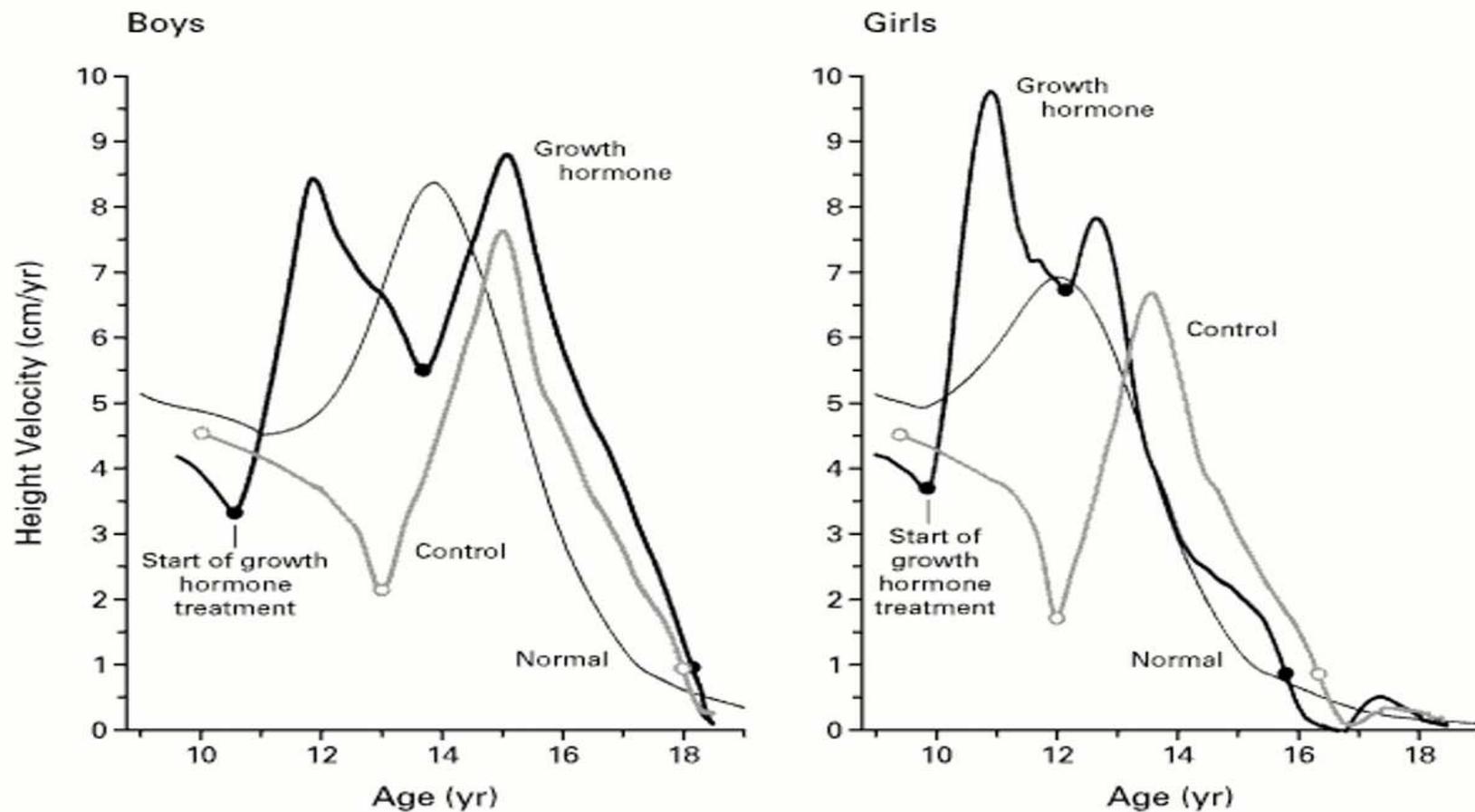
- ⌘ El deterioro del Crecimiento en los primeros años de vida es nutrición dependiente
- ⌘ La velocidad de crecimiento se deteriora cuando el GFR es inferior a $25 \text{ mL/ min/ } 1,73 \text{ m}^2$
- ⌘ En el paciente urémico el crecimiento de recuperación (catch-up) está inhibido
- ⌘ La pubertad se retrasa y el “estirón puberal” es menor

Retardo de Crecimiento en Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) Tratamiento



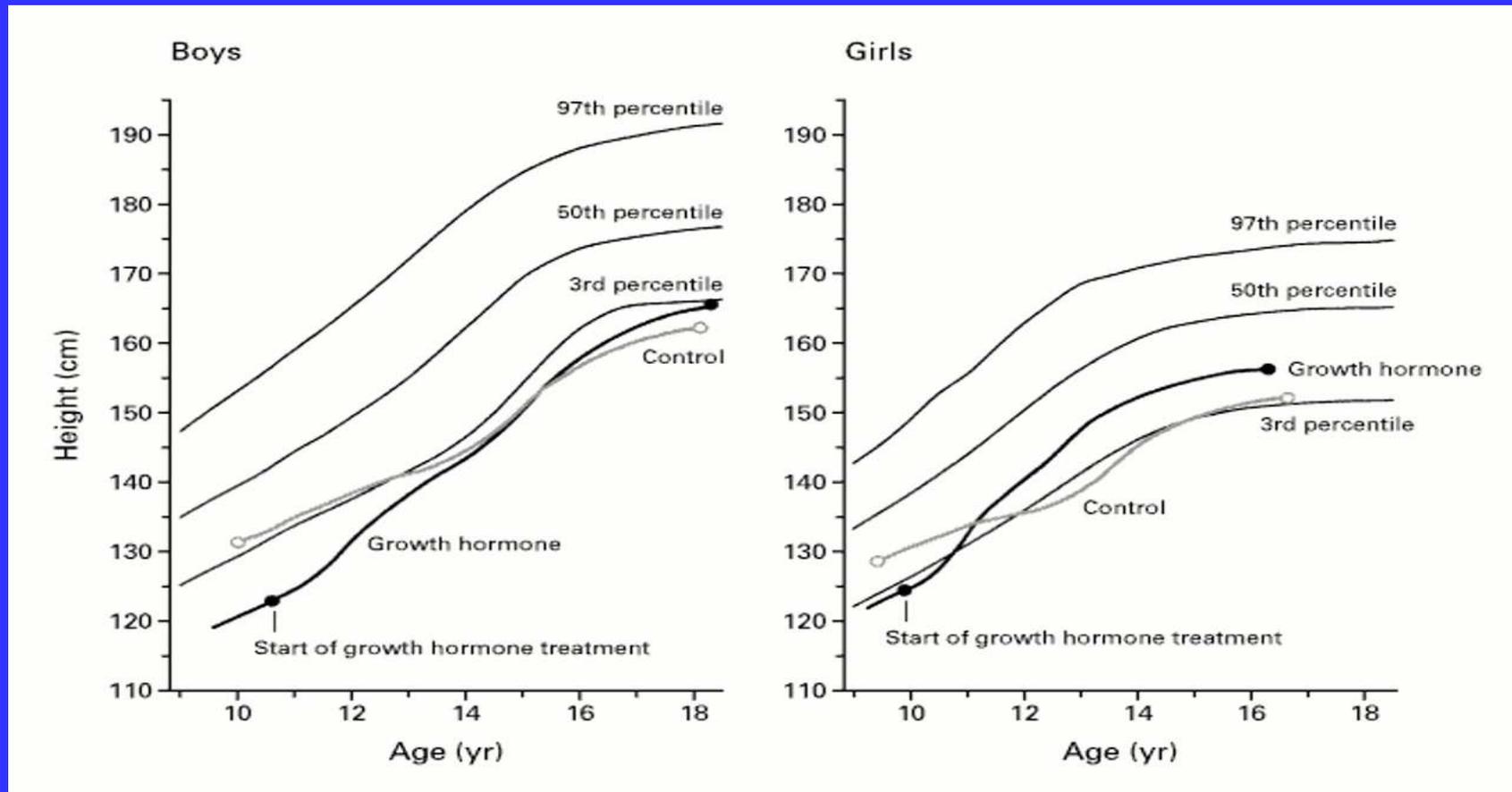
Retardo de Crecimiento en Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC)

Tratamiento



Retardo de Crecimiento en Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC)

Tratamiento



INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

⌘ EN LOS NIÑOS

- ☒ Insuficiencia hipofisaria
- ☒ **Retardo de crecimiento**

- Síndrome de Turner
- Insuficiencia renal crónica
- Retardo de crecimiento intrauterino
- **Síndromes genéticos**
- Retardo de crecimiento constitucional
- Bajos normales

Síndrome de Leri-Weill

- ❖ Clínica:
 - ❖ Deformidad de Madelung
 - ❖ Mesomelia
 - ❖ Talla baja.
- ❖ Haploinsuficiencia del gen *SHOX*, autosómica dominante.



Sindrome de Prader Willi Labhart



De Eiholzer U. Prader-Willi Syndrome Savage MO Ed. Endocrine Development. Karger 2001

Sindrome de Prader Willi Labhart



Síndrome de Prader-Willi (PWS)

Para Pacientes con SPW no existe un tratamiento etiológico

- Debe intentarse
- Controlar la obesidad – Prevención de la diabetes
- Disminuir los problemas de conducta
- Fomentar la actividad física
- Desarrollo de los caracteres sexuales a edad oportuna
- Mejorar el crecimiento

Síndrome de Prader Willi Labhart

Tratamiento con Hormona de Crecimiento

Table 1 – Summary of studies describing the effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and muscle function in children with Prader–Willi syndrome (12).

Study (ref)	Patients, n (age in years)	Dose of GH quoted	Results
Lee <i>et al.</i> , 1993 (8)	5 (5.4–13.0)	0.05 mg/kg/day	Total body fat decreased (mean 18%) and LBM increased (12.8–24.3%) significantly in three patients after 12 months of GH.
Angulo <i>et al.</i> , 1996 (9)	30 (2–16)	0.2–0.3 mg/kg divided into 3 or 5 doses/week	Significant decrease in weight SDS from 3.5 to 2.4 after 2 years of GH.
Lindgren <i>et al.</i> , 1997 (4)	15 (3–12)	0.1 IU/kg/day (0.033 mg/kg/day)	Percentage body fat decreased by 25% and muscle area of thigh increased significantly after 12 months of GH.
	12 (3–12)	0.2 IU/kg/day (0.066 mg/kg/day)	Percentage body fat decreased by 30% and muscle area of thigh increased significantly after 12 months of GH.
Davies <i>et al.</i> , 1998 (13)	25 (4–10)	20 IU/m ² /week (0.03 mg/kg/day)	Significant decrease in fat mass and increase in LBM (mean, 4 kg) after 6 months of GH. Children with the greatest percentage body fat benefited the most. Several parents reported greater energy and activity in their children.
Eiholzer <i>et al.</i> , 1998 (14)	12 (0.6–14.6)	24 IU/m ² /week (0.04 mg/kg/day) in a subset of patients	Weight for height was reduced in obese patients and increased in younger, underweight patients after 12 months of GH. Physical performance improved.
Sipilä <i>et al.</i> , 1998 (15)	19	0.1 IU/kg/day (0.033 mg/kg/day)	Weight for height and total body fat decreased after 12 months of GH.
Thacker <i>et al.</i> , 1998 (16)	7 (5–14)	0.2 mg/kg/week (0.04 mg/kg/day)	Many parents noted improved muscle mass and exercise tolerance in their children after 6 months of GH.
Carrel <i>et al.</i> , 1999 (6)	35 (4–16)	1 mg/m ² /day (0.03 mg/kg/day)	Significant decrease in fat mass (mean, 8%) and increase in LBM (mean, 5 kg) after 12 months of GH. Improvements also in respiratory muscle strength, physical strength and agility.
Carrel <i>et al.</i> , 2001 (11)	46 (6–17)	0.3, 1.0 and 1.5 mg/m ² /day (0.01, 0.03, 0.045 mg/kg/day)	Initially 24 months on 1 mg/m ² /day, followed by varying doses for 1 year. Doses > 0.3 mg/m ² /day were needed to maintain improved body composition, strength and agility.

LBM, lean body mass; SDS, standard deviation score.

Baja talla de origen nutricional

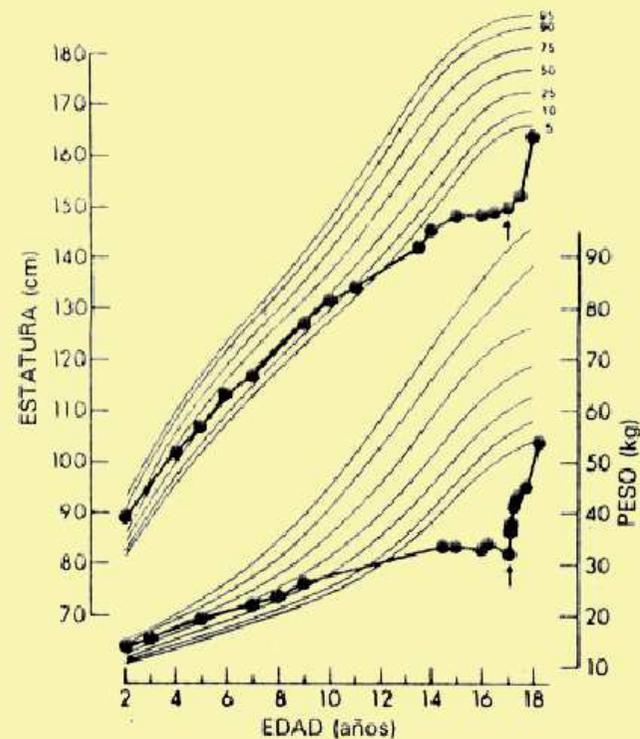
Orgánicas:

- ❖ Síndrome de malabsorción
- ❖ Enfermedad Celíaca
- ❖ FQP
- ❖ Enfermedad inflamatoria crónica del intestino (Crohn)
- ❖ Deficiencia de minerales
- ❖ SIDA
- ❖ Síndr. de Intestino Corto

No orgánicas:

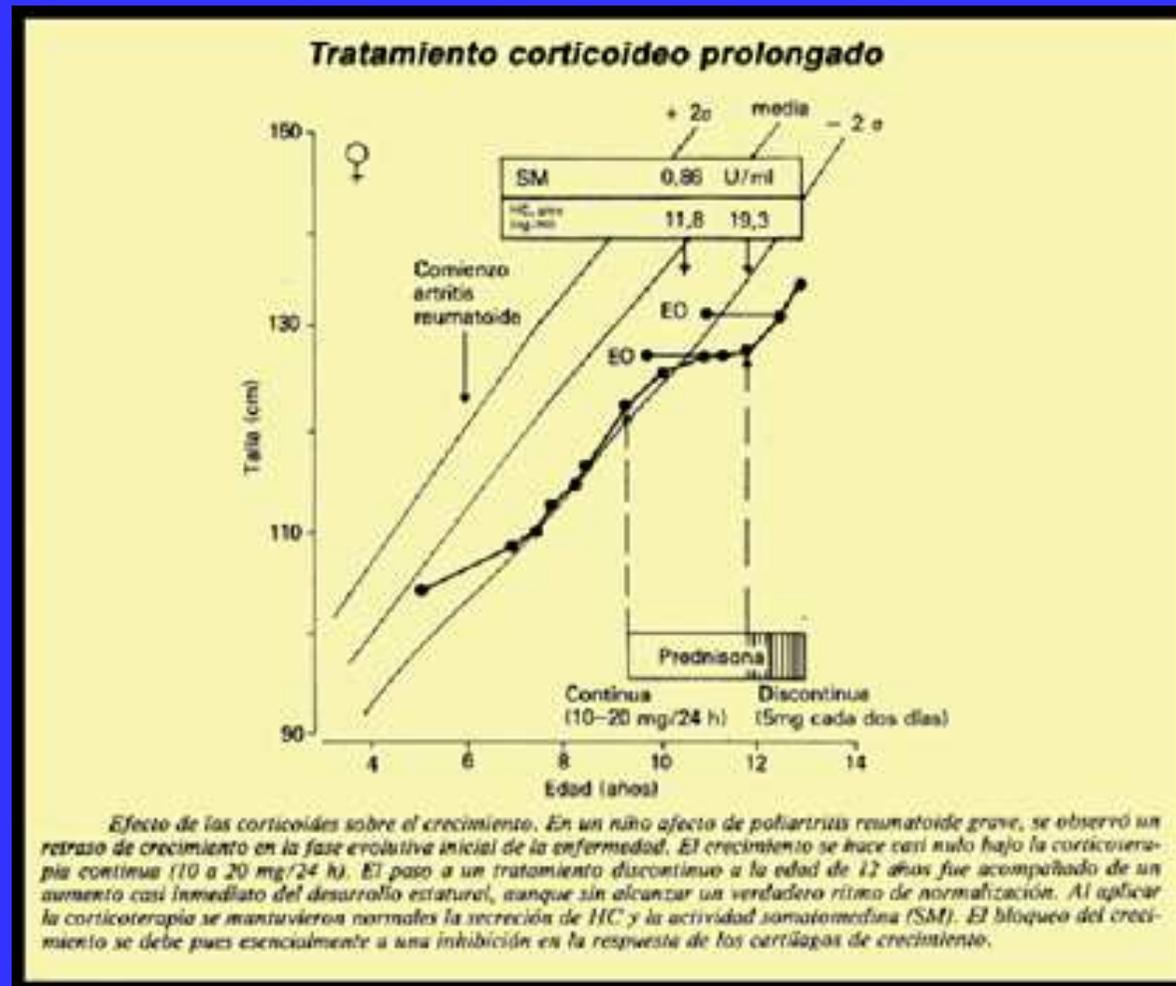
- ❖ Falta de disponibilidad de alimentos
- ❖ Prácticas alt. de alimentación
 - ❖ Vegetariana, etc
- ❖ Dietas relac. con la salud
 - ❖ Evitar obesidad.
- ❖ Tratamiento de obesidad
 - ❖ Hipercolesterolemia

Causas no endocrinas de retardo de crecimiento



Patrón de descenso de la velocidad de incremento del peso y la talla en un adolescente con «miedo a la obesidad» que le condujo a una restricción severa de la alimentación. Las flechas indican el inicio del retorno a una ingesta alimentaria normal, que siguió de una aceleración de la velocidad de incremento del peso y la talla (Pugliese MT, Lifshitz F, Grad G, y cols.: Fear of obesity: a cause of short stature and delayed puberty. N Engl J Med 309:513, 1983).

Exposición prolongada a glucocorticoides



INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

→ EN LOS NIÑOS

- ❖ Insuficiencia hipofisaria
- ❖ **Retardo de crecimiento**

- Síndrome de Turner
- Insuficiencia renal crónica
- Retardo de crecimiento intrauterino
- Síndromes genéticos
- Retardo de crecimiento constitucional
- Tratamiento con glucocorticoides
- **Bajos normales**

- ❖ Pubertad Precoz

BAJA TALLA IDIOPATICA

Tratamiento con rhGH

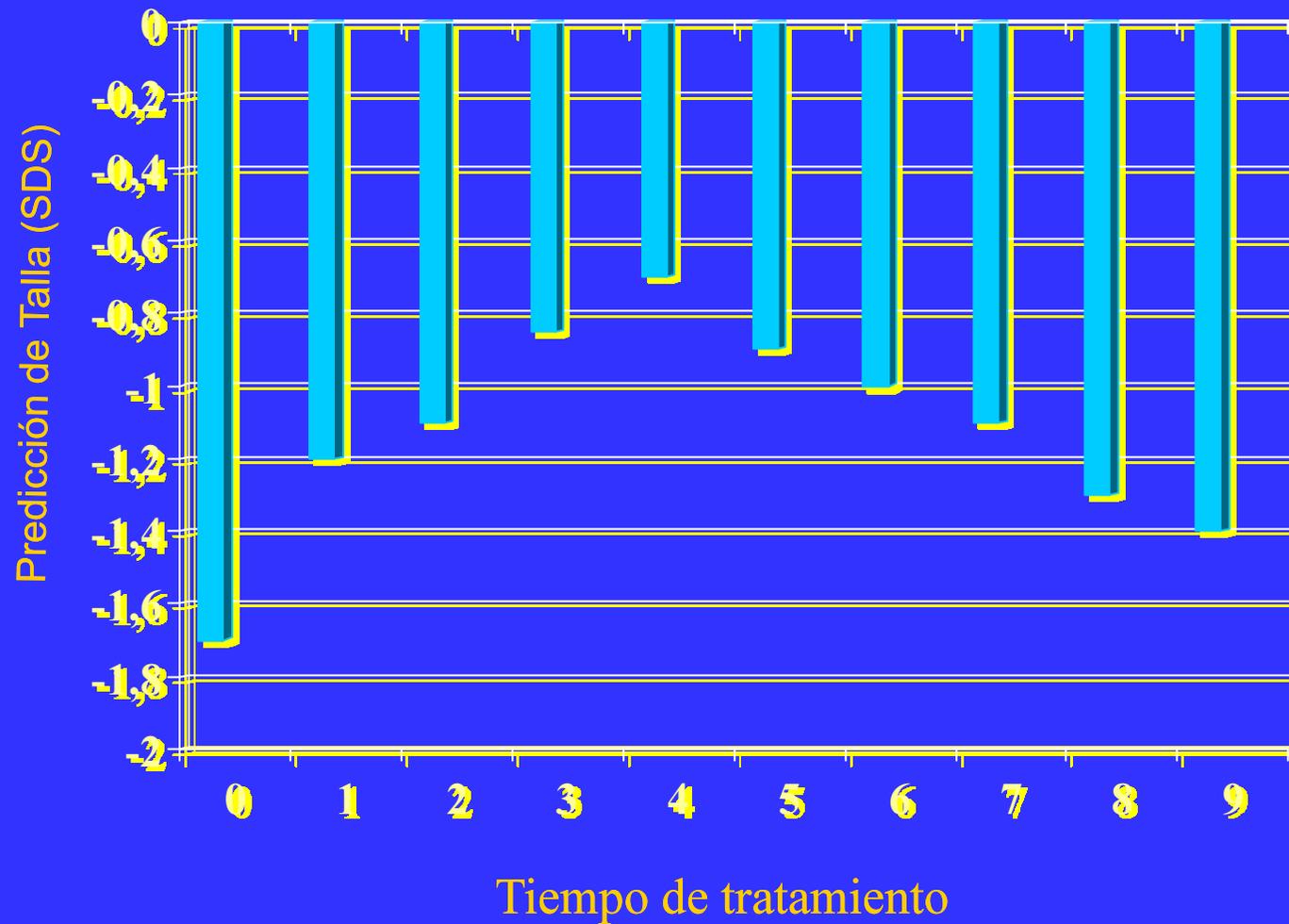
Autor	n	EC inicio(a)	SDS inicio	SDS final
Loche	7	10,5	-2.5	-1.6
Wit	12	11.2	-3.5	-2.4
Guyda	109	11.5	-2.8	-1.9
Hindmarsh	16	8.4	-2.2	-1.3
Bernasconi	71	12.0	-2.8	-1.7
Coste	81	10.5	-3.4	-1.2
Zadik	16	6.2	-3.3	-1.2
McCaughey	8	6.2	-2.5	-1.2 *
Buchlis	36	11.9	-2.9	-1.5
Hintz	121		-2.7	-1.4
(n:80)				

GRUPOS NO TRATADOS

wit	27	10.5	-3.0	-2.4
Hindmarsh	7	7.6	-2.3	-1.9
McCaughey	20	6.2	-2.3	-2.1
Buchlis	68	12.5	-2.9	-2.1

* dosis mas altas

Niños con baja talla idiopática Tratamiento con rhGH



INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO

⌘ EN LOS ADULTOS

- ☒ Insuficiencia hipofisaria
- ☒ Cardiomiopatía dilatada
- ☒ Osteoporosis
- ☒ Tratamiento con corticoides
- ☒ Estados hipercatabólicos
- ☒ Envejecimiento
- ☒ Falla en la lactancia
- ☒ Modulación del estado inmunológico

Insuficiencia Hipofisaria en el Adulto

- ❖ Aumento de adiposidad global: BMI
- ❖ Aumento de grosor de pliegues
- ❖ Aumento de grasa tóraco-abdominal (TAC, RMN)
- ❖ Menor masa magra
- ❖ ↑ Intolerancia a glucosa
- ❖ ↓ Sensibilidad a Insulina
- ❖ ↑ de LDL y ↓ HDL
- ❖ Aumento de Triglicéridos

rhGH y CARDIOLOGIA

Posibles beneficios

↑ masa ventrículo Izquierdo

↓ Resistencia periférica

↑ contractilidad

Efectos cardioprotectores

Posibles efectos adversos

Retención líquida

HTA

Hiperglucemia

Hiperinsulinemia

Hipertrofia cardíaca

Arritmias

Tratamiento con Hormona de Crecimiento

Existen indicaciones claras y bien definidas pero...

Cuándo es ético efectuar un tratamiento si las evidencias científicas acerca de su eficacia no son suficientemente claras ?

Entonces debe plantearse:

- Cuáles son los objetivos del tratamiento?
- Cómo se puede determinar si los objetivos son alcanzados?
- Cuál es la relación costo/beneficio?
- Cuál debe ser la participación de los padres y del paciente en la decisión del tratamiento?
- Cuál es la influencia de la decisión terapéutica sobre el estado de salud "integral" del paciente?
- Quién debe afrontar los costos del tratamiento?

USO RACIONAL DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

Responsabilidades de la /del Pediatra

- Identificar tempranamente a los pacientes con baja estatura y/o alteraciones del crecimiento
- Identificar diagnósticos diferenciales
- Sospechar deficiencia de hormona de crecimiento
- Identificar pacientes que pueden beneficiarse con el tratamiento con rhGH
- Derivar el paciente oportunamente al especialista
- Facilitar el acceso a la financiación del tratamiento
- Colaborar con la información adecuada que requieren el paciente y sus padres
- Controlar el cumplimiento del tratamiento

USO RACIONAL DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (rhGH)

Responsabilidades de la /del Pediatra Especialista (Pediatra Endocrinóloga/o)

- Confirmar el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento
- Confirmar otros diagnósticos que pueden ser beneficiados con el tratamiento con hormona de crecimiento
- Informar a los padres y al paciente acerca de los beneficios y las limitaciones del tratamiento con rhGH
- Indicar el tratamiento con rhGH. Determinar la dosis, frecuencia, vía de administración, etc.
- Facilitar el acceso a la financiación del tratamiento
- Aconsejar y controlar el oportuno tratamiento de deficiencias asociadas
- Controlar el adecuado cumplimiento del tratamiento, la efectividad y posibles efectos adversos
- Indicar la suspensión del tratamiento en el momento oportuno
- Mantener una comunicación fluida con el pediatra y otros probables especialistas
- Aconsejar la oportuna derivación del paciente a un especialista de adultos

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez



- División de Endocrinología
- Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE)

Gallo 1360

Buenos Aires (C1425EDF)

Tel: 011-4963-5931

Fax: 011-4963-5930

Email: cedie@cedie.org.ar