

# Cuan segura es la terapia de crecimiento

Aunque por décadas se ha estado utilizando hormona de crecimiento (HC) para tratar niños con estatura baja por deficiencia de la misma, y adultos más recientemente también deficientes, todavía emanan de tiempo en tiempo preocupaciones en torno a la seguridad a largo plazo de esta terapia.

A modo de recuento, para los años de 1960 se utilizó HC extraída de la pituitaria de cadáveres toda vez que es una hormona especie específica. Es decir, el humano no responde a la HC de otras especies excepto exactamente a la producida por la pituitaria anterior en el hombre. A mediados de la década de los 80 se reportaron los primeros casos de la enfermedad fatal neurodegenerativa conocida como Creutzfeldt-Jakob causada por la contaminación con priones en lotes de pituitarias donadas. Afortunadamente, ya se habían estado realizando estudios con HC de origen recombinante (HCr) que rápidamente irrumpieron como una buena alternativa para pacientes de estatura baja por la deficiencia de HC.

Así pasamos de una época de marcada carencia a una de suministro ilimitado. Esto brindó la oportunidad para realizar ensayos clínicos controlados permitiendo a la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) aprobar su uso en otras poblaciones de pacientes con estatura baja. Al día se reconocen varias indicaciones con buena respuesta a la HCr :

## Indicaciones para Tratamiento con Hormona de Crecimiento

- Deficiencia de Hormona de Crecimiento
- Estatura Baja Idiopática
- Nacido Pequeño para Edad Gestacional
- Síndrome de Turner
- Insuficiencia Renal Crónica
- Síndrome de Prader-Willi
- Síndrome de Noonan
- Deficiencia de SHOX
- Síndrome de Intestino Corto
- Síndrome de Emaciación por SIDA

El costo de la terapia anual por paciente fluctúa entre los \$10,000-\$30,000 al año.

La seguridad a largo plazo de HCr todavía es un enigma no empecemos a decir que la misma lleva cerca de tres décadas en el mercado. A nivel del mundo varias compañías fabrican el producto pero la mayoría de ellas no ha efectuado un seguimiento prospectivo por tiempo suficiente. La realidad es que estudios en pacientes con exceso en la producción de HC, como es la acromegalia, no tratados muestran una tasa de mortalidad mayor y aumento en riesgo de desarrollar cáncer versus los sujetos tratados. De hecho estudios en EEUU y Reino Unido han encontrado que pacientes tratados con HC obtenida de pituitarias y de origen recombinante tuvieron un mayor riesgo de desarrollar tumores primarios y

secundarios.

Además, se desconoce el impacto que pueden tener diferentes dosis de HCr. Estas fluctúan desde 25 ug/Kg/día hasta 69 ug/Kg/día.

## Estudios de Seguridad

En el año 2009 la comunidad Europea dio inicio a un estudio a los fines de evaluar la población de 8 países y sobre 30,000 individuos tratados con HC durante los años de 1985 al 1997 (‘‘Safety and Appropriateness of GH Treatments in Europe’’ [SAGhE]). Tendremos que aguardar al menos dos años más para conocer los resultados de finales del SAGhE.

Más recientemente, el reporte Francés, liderado por el doctor Jean-Claude Carel, sobre el tema fue publicado. El mismo consistió en la evaluación retrospectiva de alrededor de 7,000 niños con deficiencia idiopática de HC, estatura baja idiopática y nacido pequeño para edad gestacional. Estos sujetos fueron seguidos por espacio de 17 años y comparados con niños cuyo crecimiento fue normal. Los niños tratados con HC tuvieron un aumento en la tasa de mortalidad por un 33% comparado a los controles no tratados. En específico se observó un aumento hasta de tres veces en el riesgo de fallecer específicamente de tumores de hueso y hemorragia cerebrovascular en aquellos que excedieron dosis de 50 ug/Kg/día.

Por otro lado, el Segundo Reporte de SAGhE por doctor Sävendahl de 2,500 niños cuyos datos provienen de registros en tres países Europeos arrojó un 76% de fallecimientos atribuidos a accidentes o suicidios. Interesantemente, en este grupo ninguno de los pacientes murió de cáncer o enfermedad cardiovascular.

Tras revisar los datos al día de hoy el equivalente al FDA en Europa (‘‘European Medicines Agency’’ [EMA]) declaró ‘‘el balance beneficio-riesgo en el uso de estas medicinas continua siendo positivo’’.

- . Recomiendan se continúe el uso de estas medicinas a las dosis apropiadas y para las indicaciones aprobadas.

La FDA por otro lado se ha pronunciado diciendo que estos resultados están inconclusos identificando debilidades en el diseño de estudio lo cual limita la interpretación de los hallazgos.

A pesar de lo anterior, los endocrinólogos pediátricos continuamos recetando la terapia con HC para los pacientes con problemas de crecimiento. Esto consciente de que la Sociedad de Endocrinología Pediátrica le advirtió de los resultados publicados por el grupo del doctor Carel. No obstante, irrespectivo del debate, reconocemos que un ensayo clínico prospectivo o aleatorio controlado empleando un registro nacional sería deseable para pacientes que reciben HC en todo el mundo. Esto pondría fin a la controversia en lo que respecta a seguridad a largo plazo. Algo similar a lo que nuestros colegas hematólogos/oncólogos pediátricos realizan.

## Referencias:

1. Ruttimann, J. *Is growth hormone therapy safe?* *Endocrine News*. 2012, March 37(3):21-23
2. Carel J-C, Ecosse E, Landier, et al. *Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature.: Preliminary report of the French SAGhE study.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, Feb;97(2):416-25
3. Sävendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, et al. *Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: Preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, Feb;97(2):E213-7

Francisco Nieves-Rivera, MD  
Endocrinólogo Pediátrico

**Author**  
frannieves