

Hormona de crecimiento. Uso y abuso

Enrique Caro Cruz

Desde que la GH (Growth Hormone) pudo obtenerse en «cantidades industriales» y, dadas sus propiedades metabólicas, ha proliferado su uso, convirtiéndose a veces en abuso, generando falsas expectativas terapéuticas y aplicaciones quizá poco ortodoxas. La GH (1) es un polipéptido de 191 aa, con dos puentes disulfuro y estructura helicoidal. Se segrega por las células somatotropas del Lóbulo anterior de la Hipófisis en forma de pulsos, en número de cinco a seis diarios, con claro predominio nocturno en cuanto a su amplitud y altura. A partir del nacimiento toma el control del crecimiento humano, sin que desaparezcan su secreción ni efectos metabólicos a lo largo de toda la vida. Su regulación (1) es compleja, estableciéndose un mecanismo de feed-back a nivel hipotalámico, que puede resumirse entre la acción estimuladora del GHRF (Growth Hormone Releasing Factor) e inhibitoria de la SOMATOSTATINA, GHIF o Growth Hormone Inhibiting Factor, ambos hipotalámicos.

Tipos de GH

Inicialmente la disponibilidad de GH era escasa: sólo existía la extraída de hipófisis humanas (pit-hGH), con el riesgo potencial de transmisión de enfermedades producidas por virus lentos. Posteriormente, a finales de los ochenta, apareció la met-hGH, hormona biosintética obtenida de células procariontas (E. Coli), con una secuencia de 192 aa por una metionina extra en el extremo terminal. En la actualidad se dispone de preparados biosintéticos recombinantes (r-hGH), con la secuencia original de 191 aa, procedentes de células procariontas o eucariotas (células de mamífero), con pequeñas diferencias farmacocinéticas en-

tre ellas, sin repercusión en su acción biológica en la terapia del crecimiento (2).

Acciones de la GH

La GH tiene acciones variadas (tabla 1) que incluyen efectos directos sobre el metabolismo e indirectos sobre el crecimiento óseo, tanto en la infancia como en la edad adulta, mediados por la secreción hepática de Somatomedinas o Insulin Like Growth Factors (IGF I y II) (3).

Tabla 1. Acciones de la GH

1. Directas:
— Metabolismo proteico
— Lipolítica
— Metabolismo H. de Carbono
2. Indirectas
— Crecimiento óseo (IGF)

Acción anabólica

Los efectos de la GH como sustancia anabólica, cuya administración en sujetos normales da como resultado el aumento de la retención de nitrógeno, fue observada en los años 50 (4). Desde entonces se ha establecido su utilidad en casos de desgaste catabólico, asociados a traumatismos o cirugía, ampliándose posteriormente a grandes quemados, sepsis, etc. En general disminuye el catabolismo de las proteínas musculares y aumenta la masa muscular, siendo estos efectos más evidentes si se administra simultáneamente una dieta rica en proteínas.

Acción lipolítica

La GH produce un aumento significativo de los

ácidos grasos libres, tanto en casos de déficit de dicha hormona como en no deficitarios (4). En los niños tratados, en los que se detecta previamente un aumento de la masa corporal adiposa, se produce una redistribución de las grasas, con disminución de la grasa abdominal a expensas de localizaciones más periféricas, posiblemente por disminución del tamaño del adipocito. En individuos sanos, la administración de dosis altas durante una semana, produjo una disminución de las tasas de colesterol con aumento de triglicéridos; tras seis meses de tratamiento a dosis más bajas, no se observaron efectos sobre ambos.

Acción sobre el metabolismo de los H. de C.

Los efectos antiinsulínicos de la GH son conocidos desde los años treinta (4). En los casos de tratamiento con GH aparece un aumento de la producción hepática de glucosa, así como de la glucosa basal y de los niveles plasmáticos de insulina, lo que también se observa en pacientes con acromegalia en los que se puede desarrollar incluso una diabetes mellitus. En adultos con déficit de GH, la administración de dicha hormona produce un aumento de los niveles de glucosa, insulina y péptido C.

Acción sobre los niveles de somatomedinas

La GH actúa en el hígado y otros tejidos estimulando la biosíntesis de una sustancia mediadora de naturaleza proteica, de unos 70 aminoácidos (1), que guarda gran relación estructural con la proinsulina, de ahí su denominación actual: IGF-I (insulin-like growth factor I), que predomina sobre el inicial de somatomedina C (Sm-C). Su síntesis depende no sólo de una adecuada secreción de GH, sino también de un correcto estado nutricional y de la normalidad de las funciones hepáticas, renal y tiroidea.

Otros efectos de la GH

Metabolismo hidroelectrolítico

Se han descrito aumento de la retención de Na

con incremento del agua corporal (volumen plasmático y volumen extracelular) en pacientes acromegálicos y en los tratamientos con GH en casos de déficit, posiblemente por efecto directo de la GH en la resorción tubular de Na (5).

Turnover óseo

En la infancia, el crecimiento esquelético es consecuencia de los efectos de la ICF I en el cartilago de crecimiento (5). En adultos, la GH estimula la actividad osteoblástica, con un aumento de la masa ósea y de los niveles plasmáticos de osteocalcina.

Deficiencia de hormona de crecimiento

I. Infancia

En el niño (6), el Déficit de GH viene determinado por la presencia de las siguientes circunstancias:

1. *Talla baja patológica*, expresada generalmente en las gráficas de Tanner bajo el P3 para su edad y sexo y/o - 2 SDS.
2. *Velocidad de crecimiento anormal*, es decir, inferior a unos 5 cm./año o, preferiblemente inferior al P 25 para su edad.
3. *Retraso significativo de la edad ósea* (expresada según el atlas de Greulich y Pyle o el método TW2), inferior a 2 años sobre la edad cronológica o un cociente Edad ósea/Edad cronológica inferior 0,8.
4. *Niveles bajos de GH*, para lo que no tiene ninguna significación una determinación aislada, puesto que, al ser la secreción pulsátil, los valores son muy variables a lo largo de las 24 horas, por lo cual se necesitan dos pruebas dinámicas con valores seriados, en los que el pico debe ser inferior a 10 ng./ml. para ser considerado anormal (7).

La dosis habitual en la infancia es de 0,5 UI/Kg./semana, pudiendo aumentarse de 0,6-0,8 incluso a 1 IU/Kg./semana, repartiéndose en 6 a 7 dosis diarias, vía subcutánea, rotando convenientemente el lugar de inyección para evitar lipoatrofia.

Dentro de las *indicaciones «inadecuadas»* (o al

menos discutidas) para el uso en la infancia, existen circunstancias de baja talla en la infancia como son la Talla Baja Familiar y el Retraso Constitucional de Crecimiento y Pubertad, en los que la demanda social puede exigir «medidas para crecer»; sin embargo, la experiencia demuestra que, aunque temporalmente se produzcan aumentos de talla, a la larga disminuye la velocidad de crecimiento, para volver al carril de crecimiento genético. En todo caso, los efectos anabólicos de la GH pueden hacer aumentar la Edad ósea del sujeto, con pérdida final del potencial de talla, por lo que se puede reforzar la frecuente inadaptación social inicial, incluso generando casos de depresión. Una adecuada psicoterapia puede evitar un tratamiento costoso, de larga duración e inútil.

En cuanto a los *efectos secundarios*, puede aparecer un *hipotiroidismo* de patogenia poco clara, pero que debe ser corregido con tiroxina. La posibilidad de *leucosis* u otros *tumores* (poliposis y carcinoma gastrointestinal), que resultan más frecuentes en pacientes acromegálicos; la reunión de expertos en Bethesda (USA) de 1987, estudió los 15 casos aparecidos en pacientes tratados con GH hasta el año anterior, encontrando una frecuencia similar a la de la población normal (2).

II. Edad adulta

Los usos de la Hormona de Crecimiento durante la edad adulta (8) se resumen en la tabla 2:

1. *Déficit de GH*.—Los pacientes que inician este déficit en la madurez, presentan unos *síntomas* que incluyen niveles de vitalidad, energía y capacidad de trabajo más bajos, están más aislados socialmente y son más débiles que los individuos sanos, presentando una menor sensación de bienestar. La composición corporal está alterada de forma característica: la grasa corporal está aumentada, en particular alrededor del abdomen, mientras que la masa muscular y la masa ósea están disminuidas. La piel del paciente está seca y arrugada, y parece haber envejecido prematuramente. Ocasional-

mente puede producirse una hipoglucemia espontánea y, en pacientes afectos de diabetes insulino dependientes, la sensibilidad a la insulina aumenta de forma notable. La deficiencia de GH puede desarrollarse aislada o en el curso de un hipopituitarismo, por lo que deben investigarse las demás hormonas. El hallazgo clásico es la pérdida de la función hipofisaria en el siguiente orden: GH, FSH/LH, TSH y ACTH, aunque pueden presentarse variaciones en el orden y la afección puede ser parcial (exclusiva de GH).

Tabla 2. Posibles aplicaciones de la GH en adultos

1. — Déficit de GH
— Asociado a panhipopituitarismo
— Acromegalia:
Intervenida
Radiada
2. Estados catabólicos severos
— Cirugía
— Sepsis
— Traumatismos
— Nutrición parenteral
3. Otros
— Osteoporosis
— Ulceras diabéticas
— Obesidad
— Atletas
— Envejecimiento

De Díez, J. J., y GÓMEZ PAX, A.

Para el *diagnóstico* deben demostrarse niveles bajos de GH mediante tests de provocación (insulina, glucagón, arginina). Igual que en la infancia (9), una cifra basal de GH no es de utilidad. El test de provocación debe determinar varios valores que compongan una curva, en la que interesa el «pico máximo», sobre cuyo valor basal no existe consenso: < 10 mU/ml. en USA o < 5 mU/ml. en Europa. Deben determinarse también los niveles de IGF I, teniendo en cuenta que dependen en extre-

mo del estado nutritivo del paciente. Últimamente se consideran más valiosas las determinaciones de proteínas transportadoras (Binding Protein) de GH e IGF I (GHBP e IGFBP respectivamente). Finalmente se investiga en la excreción urinaria de la GH, tanto en niños como en adultos, al menos como test de sospecha del déficit.

En adultos es importante la evaluación radiológica de la hipófisis (TAC o RMN) y la exploración de los campos visuales.

Para el tratamiento se usan *dosis* algo menores que en la infancia, 0,3 a 0,5 UI/Kg /semana, dividiendo la dosis total en 6 a 7 administraciones diarias, vía subcutánea, rotando el lugar de inyección.

Entre los *efectos del tratamiento* se aprecia la normalización de la composición corporal, con una reducción y redistribución del tejido adiposo, reducción del peso corporal, incremento significativo de la masa magra corporal, fundamentalmente por aumento del volumen muscular. No se afectan los triglicéridos, pero parece existir una disminución de la tasa de colesterol-LDL. Se incrementa el contenido mineral óseo (12), con aumento paralelo de los marcadores plasmáticos del recambio óseo. Se restaura el balance hídrico, fundamentalmente a expensas del agua extracelular, mejora la capacidad para el ejercicio y finalmente el bienestar psicológico y, en definitiva, la calidad de vida.

Dentro de los *efectos adversos* se encuentra en primer lugar el edema, atribuible al efecto antinatriurético, que posiblemente sea dosis-dependiente y, por tanto, se minimiza al reducir la dosis. Un pequeño grupo de pacientes desarrolló dolor articular y alguno presentó el síndrome del túnel carpiano. A pesar de que la GH tiene efectos antagónicos con la insulina, no se ha observado ningún signo de deterioro del metabolismo de la glucosa en pacientes afectados de déficit.

2. *Estados catabólicos severos.*—Entre los efectos metabólicos de la GH, se incluye una oxidación preferencial de los lípidos en relación con las proteínas, en tanto que en las situaciones catabólicas es habitual la presentación de

un balance nitrogenado negativo y una reducción de la masa magra (2).

Existen diversas situaciones clínicas que comparten el incremento de catabolismo y en las que se constata el efecto anabolizante de la GH (10). ROE y KINNEY (11) encontraron en la década de los sesenta disminución de las pérdidas nitrogenadas en pacientes quirúrgicos a los que se administró GH humana de origen hipofisario (pit-hGH). Recientemente ha podido observarse que la administración de r-hGH a voluntarios normales sometidos a nutrición parenteral, minimizaba la pérdida de peso, inducía balance nitrogenado positivo e incrementaba la oxidación de lípidos, siendo estos efectos independientes de un aporte calórico adecuado, puesto que se presentaban de forma análoga al reducir al 30% el aporte energético. Así mismo, resultó evidente la superioridad de la GH sobre un placebo en la inducción de balance nitrogenado positivo en pacientes quirúrgicos y su efecto real en cirugía mayor, fundamentalmente abdominal, como ha sido constatado por Vara Thorbeck en nuestro país (12). Situaciones similares han sido publicadas en diversos estados de predominio catabólico: quemaduras, sepsis, fracturas, etc., por lo que podemos concluir que la Hormona de Crecimiento puede ser útil como tratamiento de apoyo en pacientes quirúrgicos, sépticos, etc., con soporte nutricional intensivo, en los que resulta crucial obtener balance nitrogenado positivo (13).

3. *Otros usos.*—Con la *edad*, la composición del cuerpo humano experimenta cambios profundos. Aumenta la adiposidad, disminuyendo la masa magra, y la masa y fuerza musculares (8). La masa ósea se incrementa desde el nacimiento hasta los 30 años, disminuyendo de forma progresiva durante el resto de la vida, estimándose en un 0,2% la pérdida anual a partir de los cincuenta años. También decae la función renal al disminuir el flujo plasmático, la filtración glomerular, la capacidad de concentración-dilución de orina y la síntesis de renina y calcitriol. Las funciones gastrointestinales experimentan regresiones, se atrofian los centros germinales esplénicos y se producen al-

teraciones en la inmunidad humoral y celular. La pérdida de masa ósea contribuye al aumento de frecuencia de fracturas (cadera) o aplastamientos vertebrales con la edad. El aumento de osteocalcina tras la administración de GH sugiere una neoactivación de la osteoformación, aunque los estudios finales son poco concluyentes, y no parece que la GH sea el tratamiento de elección en los pacientes con *osteoporosis* senil.

En cuanto a la GH, no se altera su concentración en la hipófisis adulta; sin embargo, su secreción pulsátil se encuentra disminuida: los pulsos nocturnos son menos pronunciados. También decrecen los niveles de IGF-I, de forma que a los 70 años son aproximadamente la mitad que a los 20 años. Las mujeres adultas tienden a presentar unos niveles de IGF-I superiores a los varones y en la secreción integrada de GH, la amplitud de los pulsos y la fracción segregada en cada pulso, se correlaciona positivamente con los niveles circulantes de estradiol (15). Esta circunstancia no existe en relación con los niveles de testosterona.

Dado que la GH estimula el crecimiento de la epidermis y tejido conjuntivo, se ha usado en forma de ungüento en pacientes con *úlceras diabéticas* (16), consiguiéndose la desaparición después de inducir la formación de tejido de granulación.

La utilidad del tratamiento en la *obesidad*, ha quedado en entredicho (17), ya que en sujetos obesos sometidos a una moderada restricción calórica se conservó la masa magra, sin incrementar la pérdida de peso.

En adultos jóvenes se ha encontrado un aumento de la fuerza isométrica del cuádriceps, aumento de la masa muscular y de la capacidad para el ejercicio, lo que ha inducido en su empleo en *atletas* (18), dado que además no se detecta como sustancia prohibida en los controles de doping. No hay estudios amplios en este sentido y no resulta coherente su recomendación en el deporte.

En definitiva, existe un amplio consenso y experiencia en el tratamiento con GH en situaciones donde auténticamente se detecta el déficit. Así en la infancia en los raros casos deficitarios el incremento de talla es espectacular, sin que se detecten complicaciones o efectos secundarios que desaconsejen su uso terapéutico. En los déficits del adulto se va acumulando experiencia y parece próxima su admisión dentro de las indicaciones aceptadas por el Comité de expertos de nuestra Comunidad. Los estados catabólicos resultantes de una patología concreta también son susceptibles de mejora con GH, sin que esa evidencia se registre cuando el ser humano se somete a exigencias propias de una sociedad que hace años abandonó paulatinamente el culto al alma, sustituyéndola por el culto al cuerpo y pretende detener el curso natural hacia la ancianidad, mantener una estética en el peso o incrementar su fortaleza física. ◀

Enrique Caro Cruz, *Especialista en Pediatría.*

Bibliografía

1. HINTZ, R. L.; ROSSENFELD, R. G.: *Trastornos del crecimiento*. Ancora. S. A. Barcelona, 1987.
2. ARTENGE, J.; POZO J., y HERNÁNDEZ, M.: «Indicaciones terapéuticas de la Hormona de crecimiento en la infancia». *An. Esp. Ped.*, 1992; 36, S50:125-133.
3. FERNÁNDEZ-TRESCUERRES, J. A.: *Fisiología Endocrina*. Eudera, S. A. Madrid, 1989.
4. DIEZ, J. J., y GÓMEZ-PAN, A.: «Nuevos aspectos fisiológicos y farmacológicos de la hormona de crecimiento (II). Aplicaciones terapéuticas en adultos». *Rev. Clin. Esp.*, 1993; 192:280-287.
5. BENTGENSEN, B. A.: *Introducción al Déficit de Hormona de Crecimiento en Adultos*. Growth & Metabolic Service. Pharmacia, 1994.
6. GARACORRI, J. M.: «Hipocrecimiento: Metodología diagnóstica». *An. Esp. Ped.*, 1992; 36, 5:41-55.
7. RANKE, M. B., y STOLECKE, H.: *Diagnóstico del Déficit de Hormona de Crecimiento*. Ancora. S. A. Barcelona, 1994.
8. DIEZ, J. J., y GÓMEZ-PAN, A.: «Nuevos aspectos fisiológicos y farmacológicos de la hormona de crecimiento (II). Aplicaciones terapéuticas en adultos». *Rev. Clin. Esp.*, 1993; 192:334-342.
9. RANKE, M. B.: *Diagnóstico Endocrinológico funcional en niños y adolescentes*. Díez de Santos, S. A. Madrid, 1992.
10. Oxford Clinical Communications for Pharmacia Kabi Peptide Hormones. 16 th International Symposium of Growth and Growth disorders. Lisbon. October 1993.
11. ROE, C. F.; KINNEY, J.: «The influence of human growth hormone on energy sources in convalescence». *Surg Forum*, 1962, 13:369-371.
12. BINNERTS, A.; SWART, C. R.; WILSON, H. P., et al.: «Effects of growth hormone administration in growth hormone deficient on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well on body composition». *Clin. End.*, 1992; 37:79-87.
13. VARA THORBECK, R.: *VIII Congreso de Investigaciones Quirúrgicas*. Granada, 1994.
14. MANSON, J.; WILMORE, D. W.: *Growth Hormone in the surgical patient*, en Underwood, L. E., ed. Human Growth Hormone. Progress and challenges. New York. Basel: Marcel Dekker, 1988; 255-272.
15. HO, H. Y.; EVANS, W. S.; BLIZZARD, R. M., et al.: «Effects of sex and age on the 24 hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations». *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 1987; 65:51-58.
16. WAAGO, H.: «Local treatment of ulcers in diabetic foot with human growth hormone». *Lancet*, 1987; 1:1.485.
17. CLEEMONS, D. R.; SNYDER, D. K.; WILLIAMS, R.; UNDERWOOD, L. E.: «Growth hormone administration conserves lean body mass during dietary restriction in obese subjects». *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 1987; 64:878-888.
18. CRIST, D. M.; EGAN, P. A.; WATERS, P. M.: «Body composition response to exogenous GH during training in highly conditioned adults». *J. Appl. Physiol.*, 1988; 65:579-584.