

## Terapéutica con hormona de crecimiento

### *Grow hormone therapy*

La terapéutica con hormona de crecimiento humana (hCH) se inició hace ya más de medio siglo y en 1958 Raben<sup>1</sup> publicó los datos demostrando la efectividad en un paciente con insuficiencia hipotálamo-hipofisaria tratado con esta hormona, en esos años, extraída de hipófisis humanas. Rápidamente se generalizó este tratamiento y se organizaron sistemas de recolección de hipófisis para obtener hormona de crecimiento suficiente para hacer frente a la demanda, la cual recién fue cubierta cuando la producción de esta hormona, gracias a los avances de la ingeniería genética, no encontró límites. La hormona de crecimiento recombinante humano (rhGH), además de la disponibilidad, ofreció muy altos índices de eficiencia y seguridad en la indicación hasta ese momento aprobada. Ello llevó a la búsqueda de la efectividad como promotora del crecimiento y eventualmente beneficios metabólicos en pacientes con retardo de crecimiento, manifestación de otras patologías. Así es que, con el correr del tiempo, fueron aprobadas las indicaciones para pacientes con síndrome de Turner, con deleciones del gen SHOX, el síndrome de Noonan, el síndrome de Prader Willi, los afectados por una insuficiencia renal crónica y para aquellos niños que habiendo nacido con bajo peso o talla de acuerdo a la edad gestacional no recuperaron la estatura a niveles aceptables.<sup>2</sup> Hace unos pocos años la rhCH fue incluida también en Estados Unidos de Norteamérica y en Europa, en el armamento terapéutico para promocionar el crecimiento de niños bajos, sin una causa aparente, con o sin antecedentes familiares.<sup>3</sup>

Previo a decidir la indicación terapéutica con rhGH, ésta debe ser precedida en todos los pacientes por un diagnóstico adecuado, el cual requiere la intervención del pediatra y de un especialista.<sup>4</sup> Luego de iniciar el tratamiento debe continuarse con un monitoreo cercano del paciente para asegurar la efectividad así como la seguridad de la droga. Aquí también la intervención del médico de cabecera sigue siendo fundamental.

Con la experiencia acumulada surgieron, en diversos ámbitos, las cavilaciones acerca de la efectividad del tratamiento con hCH en las diferentes indicaciones no solo por la influencia sobre la estatura sino analizando ésta en relación a los costos individuales para el paciente o económicos y la relación con los beneficios obtenidos.<sup>5</sup> Dentro de este contexto se buscan hoy día los indicadores

que a corto plazo demuestren esta efectividad y puedan deslindar rápidamente aquellos pacientes en los cuales el tratamiento es inefectivo. En lo que se refiere estrictamente a la estatura, el beneficio que otorga este tratamiento, largo y costoso, se observa recién cuando los pacientes alcanzan la estatura final, aunque diversos métodos, basados principalmente en la antropometría, permiten inferir en el corto o mediano plazo, los efectos a largo plazo.<sup>6</sup> La edad de inicio, la severidad de la deficiencia de la hormona de crecimiento, la dosis de rhCH utilizada, la talla objetiva genética y la adherencia del paciente al tratamiento son todos factores que influyen sobre el éxito terapéutico.

Los mayores beneficiarios son los niños con una deficiencia de hormona de crecimiento claramente demostrada y que inician el tratamiento sustitutivo a una edad temprana, a una dosis adecuada que hoy se considera que está alrededor de 35 µg/kg/día. En estos pacientes la ganancia total en estatura final ronda alrededor de los 2 DE.<sup>7,8</sup> En pacientes con otros trastornos que afectan el crecimiento, aparte de requerir dosis mayores, los beneficios de la terapéutica con hormona de crecimiento suelen ser menos dramáticos aunque, en la mayoría, aún lo suficiente como para justificar el esfuerzo físico, emocional y económico.<sup>9</sup> Por otra parte debe tenerse en cuenta que el límite está dado no solo en la ganancia de la estatura sino en el beneficio que este efecto y otros, otorga al mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes.<sup>10</sup> Para determinados agrupamientos diagnósticos, en especial en aquéllos donde la deficiencia de la hormona de crecimiento no es la causa, las respuestas individuales de cada paciente al tratamiento son una variable importante a destacar. Identificarlas requiere observación detallada y decisión para modificar la actitud y consejo frente al paciente y sus padres.

Respuestas no adecuadas sean por insuficientes o excesivas deben ser detectadas tempranamente a fin de poder replantear el diagnóstico, la terapéutica y eventual pronóstico, adecuar la dosis o eventualmente suspender temporaria o definitivamente el tratamiento.<sup>11,12</sup>

El tratamiento del paciente adulto,<sup>13</sup> cuando ya excede la incumbencia del pediatra, presenta una problemática similar, de difícil resolución. La certificación diagnóstica de la deficiencia de GH, excepto cuando ya viene de la infancia o se basa

en hechos concretos, es controvertida. La dosis segura basada en el peso o superficie corporal es menor a la utilizada en la infancia. Demostrar la efectividad se torna aún más difícil. Diversos estudios demuestran beneficios a corto y mediano plazo pero faltan aquéllos que justifiquen un tratamiento a través de toda la vida.

Si bien el tratamiento con hgCH es un problema particular para cada paciente las implicancias sociales y económicas que conlleva obligan a todos aquellos involucrados a pensar y decidir conductas acordes a las necesidades individuales de cada paciente y a las prioridades de la sociedad en su conjunto. El médico juega un papel fundamental en la relación con el paciente, su familia y las instituciones responsables de la financiación. ■

Dr. Juan Jorge Heinrich  
jheinrich@intramed.net

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.462>

1. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18:901-3.
2. Kirk J. Indications for growth hormone therapy in children. *Arch Dis Child* 2012; 97(1):63-8.
3. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jul 18;(3):CD004440.
4. Rosenbloom AL. Pediatric endo-cosmetology and the evolution of growth diagnosis and treatment. *J Pediatr* 2011; 158(2):187-93.
5. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E, Welch K, Bryant J. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 42:1-209.
6. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95(3):1229-37.
7. Blethen SL, Baptista J, et al. Adult height in growth hormone deficient children treated with biosynthetic GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:418-20.
8. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency; analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2047-54.
9. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (1):CD003887.
10. Gardner M, Sandberg DE. Growth hormone treatment for short stature: a review of psychosocial assumptions and empirical evidence. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011;9(2):579-88.
11. Hughes IP, Harris M, Choong CS, Ambler G, Cutfield W, Hofman P, Cowell CT, Werther G, Cotterill A, Peter SW, Davies PSW. Growth hormone regimens in Australia: analysis of the first 3 years of treatment for idiopathic growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Clin Endocrinol* 2012; 77: 62-71.
12. Bang PS, Ahmed F, Argente J, Backeljauw Ph, Bettendorf M, Bona G, Coutant R, Rosenfeld RG, Walenkamp MJ, Savage MO. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clin Endocrinol* 2012; 77: 169-81.
13. Monson JP. Indications for GH replacement in adolescents and young adults. *J Endocrinol Invest* 2005;28(Suppl 5):52-5.

## Uso de la oximetría de pulso en recién nacidos para la pesquisa de cardiopatías congénitas

### *Pulse oximetry screening for congenital heart defects in newborn infants*

Hace varios años que, periódicamente, se han publicados estudios<sup>1-7</sup> tratando de definir la utilidad de la oximetría de pulso como método de pesquisa universal de cardiopatías congénitas potencialmente graves en recién nacidos (RN). En ocasiones, algunas cardiopatías no presentan manifestaciones clínicas que permitan identificarlas durante los primeros días de vida.

El empleo de la oximetría es sobre todo en las cardiopatías dependientes del *ductus* arterioso que mientras se mantenga permeable permite en las que son cianóticas (transposición completa de los grandes vasos y obstructivas derechas) que la sangre llegue a oxigenarse desde la aorta hacia la

arteria pulmonar. Asimismo, en las cardiopatías obstructivas izquierdas (hipoplasia del ventrículo izquierdo, atresia o estenosis aórtica crítica y el síndrome de coartación de aorta),<sup>1</sup> la permanencia del *ductus* mantiene la perfusión periférica adecuada, a través del envío de la sangre desde el circuito pulmonar a la aorta distal a la obstrucción.

En todas estas situaciones, mientras el *ductus* permanece permeable y con buen flujo sanguíneo, el RN puede no presentar signos clínicos evidentes, en especial en las primeras horas de vida. Sin embargo, a veces la permeabilidad del *ductus* se mantiene por mayor tiempo y el RN puede ser dado de alta sin sospechar la patología subyacen-

te. Esto ocasiona un mayor riesgo en la evolución ya que algunos días después cuando el *ductus* se cierra, reingresa generalmente en grave estado lo cual disminuye las posibilidades de sobrevida.

La oximetría de pulso puede detectar disminución en la saturación de oxígeno periférica como primer signo de estas cardiopatías, permitiendo un diagnóstico precoz antes de que aparezcan los signos y síntomas.

Esto ha cobrado una mayor importancia práctica debido a que ya desde hace muchos años en la mayoría de las maternidades se efectúa el alta temprana, antes de las 48 horas e incluso en el primer día de vida. Por lo tanto, contar con un método que permita detectar estas patologías en los primeros días, idealmente antes del alta de la maternidad, significaría un avance importante.

Una revisión sistemática y meta análisis reciente<sup>8</sup> abarca una búsqueda exhaustiva y selecciona 13 estudios de un total de 552, que incluyen 229 421 RN. El más importante de éstos es del mismo grupo y fue publicado en 2011 con más de 20 000 RN de 6 maternidades del Reino Unido.<sup>9</sup>

Los resultados más importantes del meta análisis fueron: sensibilidad de 76,5% (IC 95% 67,7-83,5) y especificidad de 99,9% (IC 95% 99,7-99,9) con un índice de falsos positivos de 0,14% (IC 95% 0,06-0,33). Además, remarcan que este último fue significativamente más bajo cuando la pesquisa se realizó luego de pasadas las primeras 24 h de vida: 0,05% (IC 95% 0,02-0,12)  $p=0,0017$ , sin alterar la especificidad.

No se encontraron diferencias significativas entre la pesquisa efectuada en el pie (pos ductal) contra la realizada en el pie y en la mano derecha (pre y pos ductal) simultáneamente.

Es importante remarcar que en todos los estudios incluidos las pruebas positivas fueron verificadas por ecocardiografía y las negativas por la consulta de los registros de anomalías congénitas, los datos de mortalidad o el seguimiento clínico hasta el año de edad.

Llegado a este punto conviene repasar algunas condiciones básicas que debe reunir un método de pesquisa para que su resultado sea de utilidad práctica y con adecuado nivel de costo-beneficio.

1. Debe tratarse de una patología de significativa gravedad que, con un diagnóstico y tratamiento precoz, mejore sustancialmente su pronóstico.
2. El método debe ser de fácil implementación, accesible para todos los candidatos a la pesquisa y de un costo que lo haga factible.

3. Se requiere que haya un sistema de seguimiento adecuado para los casos en que la pesquisa resulte positiva.

Las dos primeras condiciones son inherentes al método en sí mismo y creemos que se cumplen con holgura en nuestro medio, donde el uso de la oximetría de pulso se ha hecho una práctica habitual aún en lugares con escasos recursos, precisamente por ser de fácil implementación.

Debemos prestar atención a que el método, al tener una altísima especificidad, es muy bueno para decir que un RN *no* tiene la patología buscada (prueba negativa), pero que es menos confiable cuando resulta positivo (sensibilidad 76%). Esto quiere decir que algunos de los pacientes de este grupo no tendrán cardiopatía y esto obliga a prestar especial atención a la tercera de las condiciones, ya que se requiere poder implementar lo necesario para confirmar o descartar el hallazgo.

En estos casos debe hacerse un examen cardiológico y una ecocardiografía por personal idóneo antes de otorgar el alta institucional a estos pacientes pues, de confirmarse la sospecha, las medidas de control y terapéutica (infusión de prostaglandinas para mantener la permeabilidad del *ductus*) muchas veces deben implementarse de inmediato, ya que de esta manera se evita el deterioro severo que pueden presentar estos RN y se mejora sustancialmente el pronóstico de los mismos.

Creemos que las diferentes realidades de nuestro medio hacen que la implementación de esto último sea más compleja en algunos lugares donde el acceso a una consulta con un cardiólogo pediatra puede no ser fácil de concretar con la rapidez requerida.

En resumen y como dicen los autores del meta análisis, con los datos surgidos de estos estudios no quedan dudas de la utilidad de esta pesquisa para todos los RN, por lo que las maternidades deberían arbitrar los medios para cristalizar la puesta en práctica de la misma.

También vale considerar que es mejor que la oximetría se realice luego de las 24 h de vida ya que, al disminuir el número de falsos positivos, generará una menor cantidad de consultas cardiológicas.

En la práctica de nuestro servicio fue sencillo implementar la pesquisa, que es realizada por la enfermera junto a los controles periódicos rutinarios, siempre después de las 24 h de vida. Se constata la saturación en la mano derecha y en un pie y, siguiendo las recomendaciones de la mayoría

de los trabajos, se toman como puntos de corte una saturación menor a 95% o una diferencia mayor al 3% entre el valor pre y pos ductal. ■

*Dr. Ernesto Lupo*

Servicio de Neonatología, Departamento de Pediatría  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
ernesto.lupo@hiba.org.ar

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.463>

1. Richmond S, Reay G, Abu H. Routine pulse oximetry in the asymptomatic newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002; 87: F83-8.
2. Reich J, Miller S, Brogdon B, et al. The use of pulse oximetry to detect congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 142: 268-72.
3. Koppel RI, Druschel C, Carter T, et al. Effectiveness of pulse oximetry screening for congenital heart disease in asymptomatic newborns. *Pediatrics* 2003; 111: 451-5.
4. Thangaratinam S, Daniels J, Ewer AK, Zamora J, Khan KS. The accuracy of pulse oximetry in screening for congenital heart disease in asymptomatic newborns: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007; 92: F176-80.
5. de Wahl Granelli A, Wennergren M, Sandberg K, et al. Impact of pulse oximetry screening on detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39 821 newborns. *BMJ* 2009; 338: a3037.
6. Meberg A, Andreassen A, Brunvand L, et al. Pulse oximetry screening as a complementary strategy to detect critical congenital heart defects. *Acta Pediatr* 2009; 98: 682-6.
7. Riede FT. Effectiveness of neonatal pulse oximetry screening for detection of critical congenital heart disease in daily clinical routine: results from a prospective multicenter study. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 975-81.
8. Thangaratinam S, Brown K, Zamora J, Khan KS, Ewer AK. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2459-64.  
Ewer AK, Middleton LJ, Furnston AT, et al. Pulse oximetry screening for congenital heart defects in newborn infants (PulseOx): a test accuracy study. *Lancet* 2011; 378: 785-94.