

Consideraciones acerca del uso de la hormona del crecimiento humano obtenida por ingeniería genética

SALVADOR VILLALPANDO-HERNANDEZ

Las expectativas de crecimiento de los pacientes con baja talla debida a deficiencia de hormona del crecimiento se vieron parcialmente satisfechas a partir de 1958. En ese año, Raben¹ demostró que la administración de extractos pituitarios homólogos aceleraba el crecimiento estatural y el anabolismo proteico. En varios países se organizó la recolección de hipófisis humanas y consecuentemente la distribución de la hormona de crecimiento.

La mayor parte de las preparaciones así obtenidas produjeron resultados clínicos satisfactorios. En México, el Banco de Hormonas del Instituto Mexicano del Seguro Social, produjo el preparado "IMSS-hGH", con una calidad comparable a la de otros países (Cuadro I). El problema fue que en todas las agencias en donde se preparaba la hormona la demanda siempre fue mayor que la disponibilidad. Asimismo se observó que anticuerpos específicos eran capaces de neutralizar la respuesta de crecimiento estatural, en algunos casos.

Desde 1979, varios laboratorios de los Estados Unidos de Norteamérica y de Europa lograron recombinar DNA codificador de la hormona del cre-

cimiento en plásmidos de *E. coli* y así clonarlo. Lo anterior hizo posible producir esta hormona con capacidad industrial. Las pruebas clínicas se iniciaron en doce hospitales universitarios norteamericanos en 1981 y los resultados se conocieron en 1986. Dichos estudios demostraron que la hormona biosintética es equipotente en comparación con la extraída de la hipófisis humana, pero que se desarrollaban mayores concentraciones de anticuerpos. Los títulos de anticuerpos contra los componentes de la pared bacteriana resultaron bajos. Aun cuando hasta el momento no se ha hecho énfasis en ello, quedan por resolver algunas interrogantes que pueden resultar inquietantes. Un ejemplo es el riesgo potencial de introducir, junto con la hormona, sustancias que pudieran tener inconvenientes a largo plazo, como oncogenes u otras similares. Por ahora, el preparado biosintético ya pasó los controles de seguridad, que se imponen oficialmente en varios países, incluyendo los Estados Unidos de Norteamérica.

Hasta 1985, parecía lejos que la hormona de crecimiento biosintética ocupara el lugar que tenía en el mercado la de origen humano, principalmente por la seguridad de que su costo sería elevado. Un acontecimiento inesperado vino a cambiar esta perspectiva. Un paciente, que había recibido hormona del crecimiento extraída de hipófisis distri-

¹ Académico numerario. Subjefatura de Investigación, Jefatura de Servicios de Enseñanza e Investigación, Subdirección General Médica. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cuadro I

Velocidad de crecimiento en respuesta al tratamiento con distintos preparados de hGH

Autor y país	Crecimiento Cm/Año	Dosis UI/Semana	Técnica de Extracción
Seip, 1966 (Suecia)	10.0	12 U/m ² SC	Roos
Ferrández, 1970 (Suiza)	8.1	12	Wilhelmi
Aceto, 1973 ² (E.U.A.)	8.5	6	Raben
Guyda, 1975 ³ (Canadá)	9.3	10	Raben
Milner, 1979 ⁴ (Inglaterra)	9.9	20	Wilhelmi
De Aguiar-Pupo, 1980 ⁵ (Brasil)	5.5	12	Wilhelmi
Comisión Distribuidora de Hormonas IMSS, 1983 (México)	9.1	6	Raben

buidos por la Agencia Nacional Pituitaria de los Institutos de Salud de los Estados Unidos, falleció y durante la autopsia se encontró que la causa de la muerte era la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central atribuida a la acción de un virus de desarrollo lento. Pocos meses después se encontraron dos nuevos casos. Un cuarto caso fue diagnosticado retrospectivamente en Inglaterra. El temor así originado dio como resultado que todos los países productores de la hormona del crecimiento, entre ellos México, dispusieron que se suspendiera la administración de tales preparaciones. Esto aceleró el otorgamiento de las licencias para comercializar la hormona biosintética en algunos países.

La evidencia disponible concuerda en que el preparado biosintético es clínicamente útil y la disponibilidad, teóricamente, es ilimitada. Tres compañías farmacéuticas se encuentran en el proceso de obtener en México el registro para su comercialización. Sin embargo, quedan por responder dos cuestiones de capital importancia. La primera tiene que ver con el costo, y la segunda con el control de su prescripción. En la Unión Norteamericana y en Europa, el tratamiento de un niño durante un año cuesta el equivalente a 12 000 dólares, que al tipo de

cambio vigente en marzo de 1988 representa cerca de 30 millones de pesos; ya que el tratamiento dura, en promedio, tres años, la erogación por paciente sería de 90 millones de pesos, cantidad que sólo está al alcance de un sector muy limitado de la población. Las instituciones de salud, especialmente las de seguridad social, se verían en un compromiso económico muy serio para resolver este problema, ya que la diferencia selectiva de hormona de crecimiento sólo representa un porcentaje muy pequeño de los problemas de salud que tienen que resolver. Quizá resultaría menos gravoso para los países en desarrollo regresar a la producción de hormona de origen humano, siempre y cuando los problemas de bioseguridad fuesen resueltos. Algunos estudios han demostrado que el proceso de purificación elimina todas las partículas virales al menos dos pasos antes de la purificación final. Por otra parte, después de las primeras cuatro, no se han informado nuevos casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, a pesar de que varios miles de niños fueron tratados en el mismo periodo con lotes de hormona preparada de manera similar o con los mismos lotes que recibieron los pacientes que fallecieron. Hasta el presente no se ha hecho una evaluación global que refrende el uso clínico de la preparación hipofi-

saria. El segundo problema lo constituye el control de la venta de la hormona, ya que aunque los riesgos y efectos colaterales son menores, se podrían cometer abusos o usos no éticos. Es posible que el costo alto y la demanda baja sean una limitante para tal eventualidad.

La impresión final es que la hormona de crecimiento biosintética ofrece, a un costo ciertamente muy elevado, una alternativa razonable para el tratamiento de pacientes con el diagnóstico incuestionable de hipopituitarismo. Es necesario contar con la información epidemiológica, química y microbiológica para reevaluar la bioseguridad de los preparados de hipófisis humana, que de ser adecuada, permitirá que en países de recursos económicos limitados se pudiera usarla en número mayor a menor costo.

Referencias

1. RABEN MS: *Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone*. J Clin Endocrinol Metab; 1958, 18:901.
2. ACETO T; FRAISER SD; HAYLES AB; MEYER-BAHLBURG HFL; PARKER ML; MUNSCHAWER R; DICHIRO G: *Collaborative study of the effects of human growth hormone in growth hormone deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 1972; 35:483.
3. GUYDA H; FRIESEN H; BACLEY J; LEBOEUF G; BECK JC: *Medical Research Council of Canada therapeutic trial of human growth hormone: first 5 years of therapy*. Can Med. Assoc J, 1975; 112:1301.
4. MILNER RDG; RUSSEL-FRASER T; BROOK CGD; COTES PM; FARQUHAR JW; PARKIN J; PREECE MA; SNODGRASS GJAI; STUART-MASON A; TANNER JM; VINCE FP: *Experience with human growth hormone in Great Britain: The report of the MRC Working Party*. Clin Endocrinol, 1979; 11:115.
5. DE AGUILAR-PUPO A; CARVALHO-CARREIRO AC; TSUNECHIRO-FUKUI R; MIASIRO N; ROSSIDASILVA ME; GODOY-DE VASCONCELOS FA: *Tratamento de pacientes com deficiência de somatotrofina empregando hormônio de crescimento preparado Brasileiro*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 1980; 2)).
6. LENKO HL; LEISTI S; PERHEENTUPA J: *The efficacy of growth hormone in different types of growth failure. An analysis of 101 cases*. Europ J Pediatr, 1982; 138: 241.
7. MARTIAL JH; HALLEWELL RA; BAXTER JD; GODMAN HM: *Human growth hormone: Complementary DNA cloning and expression in bacteria*. Science, 1979; 205: 602.
8. OLSON KC; FENNO J; LIN N: *Purified growth hormone from E. coli, is biologically active*. Nature, 1981; 293: 408.
9. KAPLAN SL; AUGUST GP; BLETHEN SL; BROWN PR; HINTZ RL y col.: *Clinical studies with recombinant-DNA-derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children*. Lancet, 1986; 1: 697.
10. RAITI S.: *Human growth hormone and Creutzfeldt-Jakob disease*. Ann Int Med, 1985; 103: 288.