

MESA REDONDA: CONTROVERSIAS EN PEDIATRÍA

Tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en determinadas patologías que cursan con hipocrecimiento sin un déficit claro establecido del mismo factor: Puntos a favor y en contra

E. Blanca Joves, M^a C. Agustín Morales, J.M. Fernández García

Departamento de Pediatría. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO (CIR)

Esta situación patológica del crecimiento fetal es responsable de aproximadamente el 20% de los casos de talla corta en el adulto. En la mayoría de los casos la secreción de hormona de crecimiento es normal⁽¹⁾, aunque hay casos en los que constata alteraciones en su secreción o en los test de provocación; en todos estos casos se suele ver respuesta positiva a la administración de GH. La mayoría de los CIR (88% según Albertsson) alcanzan su recuperación pondoestatural en los dos primeros años de vida, con un incremento de estatura que comienza sobre los dos meses de edad. El resto están en riesgo de constituir una talla corta adulta⁽²⁾. Según las conclusiones de un grupo de expertos el tratamiento con hormona de crecimiento el tratamiento si se inicia en la infancia debe prolongarse hasta colocar al niño en su carril genético (aquí puede interrumpirse y luego reiniciarlo si hubiera empeoramiento) o si se empieza en la peripubertad debe continuarse hasta agotar las posibilidades del cartilago de crecimiento⁽³⁾.

A favor

Según la mayoría de las fuentes consultadas, parece que el tratamiento es eficaz, mejorándose la talla con respecto a los controles. Seleccionando los casos adecuados a tratar, sobre todo niños que no tienen recuperación estatural a los dos años de vida, mejoraremos un porcentaje importante de tallas cortas adultas.

En contra

Hay estudios de 2-3 años de evolución que confirman catch-up en el crecimiento. Hacen falta estudios más concluyentes a largo plazo que valoren los efectos en la talla final. Asimismo debemos tener en cuenta que se producen en el metabolismo hidrocar-

bonado alteraciones sobre todo en forma de aumento de la glucemia. Es un campo con un gran volumen de personas a tratar por lo que pensamos que se debe hacer una buena selección de casos a tratar, valorando el coste-beneficio.

SÍNDROME DE DOWN

Este hipocrecimiento de origen cromosómico tiene ya al nacimiento la longitud disminuida (alrededor de 0.5 desviaciones estándar o DS); a los tres años es de 2 DS. La media de talla final es de 153 cm en hombres y de 143cm en niñas⁽⁴⁾. Ha sido comprobada en algunas series un déficit de la somatomedina IGF-1 que mejoraría con hormona de crecimiento⁽⁵⁾.

A favor

Podríamos intentar su tratamiento en casos muy seleccionados, con gran disturbio en el crecimiento o sin el mismo que planteara problemas de índole social a la familia. Si hay un trastorno de factores GH dependientes podemos mejorar el crecimiento dándole el factor que necesita.

En contra

No parece que mejore el desarrollo mental, una de las finalidades de su instauración en este síndrome. Tampoco hay muchos estudios sobre sus efectos en el crecimiento; mejora el crecimiento pero al dejar de darla la curva de crecimiento declina. Hacen falta estudios a más largo plazo para saber si realmente mejoramos la estatura o estamos acelerando la intrínseca del propio individuo. Socialmente, valorando la relación coste-beneficio, no parece que aporte beneficios sustanciales la aplicación de este tratamiento. La talla no es una prioridad en la mayoría de los casos que dificulte la integración social en esta patología.

SÍNDROME DE TURNER

Su crecimiento se caracteriza por tendencia a un leve retraso intrauterino (con una desviación estándar por debajo de la media), con pérdida continua de talla en época prepuberal (sobre todo a partir de los 7 años) y falta de estirón puberal, con talla final de 143 cm. Se pierden unos 20 cm respecto a la talla diana (6).

La causa del hipocrecimiento es desconocida; parece que depende de múltiples factores (pérdida del brazo corto del cromosoma X con el gen SHOX, la falta de hormonas sexuales, disminución de la GH y/o insensibilidad a la misma, etc).

A favor

El tratamiento con GH favorece el aumento de talla; el estudio de Rosenfeld en 1998 (estudio longitudinal) da una ganancia de talla de hasta 10.3 cm. Si se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz la talla adulta superior a 150 cm puede ser alcanzable en la mayoría de los casos según este estudio. Las ganancias de talla tan variables que se dan según estudio podrían optimizarse mediante el empleo de estrógenos añadidos al tratamiento de manera tardía (sobre los 14 años); también teniendo en cuenta las variables más influyentes en la talla adulta, como la talla diana, índice ponderal, retraso en la edad ósea y la edad de inicio del tratamiento.

En contra

Hay gran variabilidad entre las series, con gran disparidad en cuanto a resultados. Esto puede ser debido a la naturaleza del problema, no exclusivamente dependiente de la GH. Además los estudios realizados suelen tener fallos de forma; no se hacen con grupos control; son grupos históricos con lo cual sobreestimamos el tratamiento; también se hacen con tallas proyectadas y predichas de los propios pacientes.

El uso tardío de los estrógenos acompañando a la GH puede hacer perder masa ósea adulta; además la no feminización hasta periodos más tardíos puede tener consecuencias negativas en la personalidad y conducta social del paciente.

No se ha comprobado que se mejore el desarrollo cerebral.

Creamos expectativas exageradas sobre el tratamiento.

Provoca hiperinsulinismo sin alteraciones en la glucosa lo que indica una resistencia relativa a la insulina; esto podría tener consecuencias negativas a largo plazo.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC)

Son varias los posibles factores de fallo de crecimiento en la IRC; la malnutrición, acidosis metabólica, osteodistrofia renal, anemia, alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico (7). También se han observado unos niveles elevados de IGFBP 3 como factor patogénico importante (menos la 1 y 2); interfieren sobre la actividad de los IGF (factores de crecimiento parecidos a la insulina) compitiendo con sus receptores.

Dos serían los periodos más importantes en la afectación del crecimiento por la magnitud en las repercusiones sobre la talla; los dos primeros años de vida y la etapa prepuberal tardía-puberal (8). En nuestra comunidad tenemos un protocolo para la utilización de GH en pacientes con IRC, con los siguientes criterios de inclusión: criterios de IRC, edad mayor de 2 años, eutirodismo, situación prepuberal, talla inferior a P3, velocidad de crecimiento inferior a p25 durante 1 año o más y 1 año o más de retraso de maduración ósea.

A favor

El tratamiento con GH es efectivo en muchos casos, pudiéndose llegar a alcanzar la talla diana adulta. Actuaría de manera fisiopatológica restaurando los niveles de IGF-I libres. Según Cabrol (1998) de una estatura que llegaría a ser de -2 DS con GH se podría alcanzar un rango normal de estatura en época adulta.

También como efectos interesantes hay que destacar la estimulación de la secreción de eritropoyetina y no afectación de la tolerancia a la glucosa.

En contra

Hay más factores patogénicos que los GH dependientes en la baja talla.

Si que aumentaría los niveles de glucosa en pacientes trasplantados.

En cuanto a los criterios de inclusión para tratamiento parecen demasiado restrictivos. Deberían ser más flexibles. Habría que valorar la repercusión del tratamiento sobre el enfermo y su enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vicens Calvet E, Seijo G, Potau N, De los Llanos Moreno M, Carrascosa A: The effectiveness of recombinant growth hormone in height deficiency due to intrauterine growth retardation. *Med Clin Barc* 1999; **112**(16):601-605.

2. Albertsson Wikland K, Boguszewski M, Kalberg J: Children born small for gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1998; **49** Suppl 2: 7-13.
3. Chaussain JL et group d'investigation de l'essai CNT 89.401 (Pharmacie et Upjhon): L'experience francaise. Traitement par l'hormone de croissance de petites tailles secondaires a un RCIU. Resultats a 6 ans d'un essay multicentrique francais. Libro de abstracts. IV seminario de hormonas polipeptidicas, pp. 30-31. Granada, 18-21 marzo 1999.
4. De Sanctis V, Pinamonti A: Manual of disease-specific growth charts and body standard measurements. Pharmacia - Upjhon; 1997:62-65.
5. Anneren G, Tuvemo T, Carlsson Skwirut C, Lonnerholm T, Bang P, Sara VR: Growth hormone treatment in young children with Down syndrome: effects on growth and Psychomotor development. *Arch Dis Child* 1999; **80**(4): 334-338.
6. Lopez Siguero JP: Hipocrecimiento de origen cromosómico y sindrómico. En: Hipocrecimiento. Quinto curso de formación de postgrado. Palma de Mallorca; 1999: 125-133.
7. Cabrol S, Houang M, Le Bouc Y: Physiopatology of the somatotropin axis in chronic renal failure. *Arch Peditr* 1998; **5** Suppl 4: 348-353.
8. Schaefer F, Seidel C, Binding A: Pubertal growth in chronic renal failure. *Pediatr Res* 1990; **28**: 5-10.