

Tratamiento con hormona del crecimiento en niños pequeños para su edad gestacional al nacer. Efecto en la talla adulta

EMILIO GARCÍA-GARCÍA, M. ÁNGELES VÁZQUEZ-LÓPEZ Y ANTONIO BONILLO-PERALES
Servicio de Pediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería. España.
ggej@hotmail.com; mariaa.vazquez.sspa@juntadeandalucia.es; antonio.bonillo.sspa@juntadeandalucia.es

Puntos clave

- Los niños pequeños al nacer para su edad gestacional que no muestran crecimiento recuperador constituyen una importante proporción de individuos con talla baja.
- El tratamiento con hormona del crecimiento en estos niños facilita un crecimiento recuperador en los primeros años que es proporcional a la dosis administrada.
- La aceleración de la edad ósea que produce la hormona condiciona que la ganancia de talla adulta sea modesta cuando se compara con controles no tratados.
- Los resultados en la talla adulta no dependen tanto de la dosis administrada y sí se influyen más por la duración del tratamiento.
- El tratamiento, a las dosis utilizadas, es bien tolerado, pero es necesario seguimiento a largo plazo de los niños tratados para vigilar posibles efectos secundarios tardíos.



Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3584-90.

Se trata de un ensayo aleatorizado y doble ciego que compara 2 grupos de 54 niños prepúberes en tratamiento con 2 dosis diferentes de hormona del crecimiento (GH) (0,033 y 0,067 mg/kg/día). La edad media al inicio del tratamiento es de 8 años y el período de tratamiento también de casi 8 años. Este estudio cuenta, además, con un grupo control de 15 pacientes no tratados. La adjudicación al grupo control no es aleatorizada sino que se trata de pacientes cuyos pediatras no participaron en el ensayo clínico. Estos controles cumplen los criterios de inclusión del ensayo, pero no son totalmente semejantes a los tratados: hay mayor proporción de prematuros (la edad gestacional es significativamente más baja, de 34,3 semanas frente a 36,5 en los tratados) y también de niñas). Todos los niños son de longitud corta al nacer para su edad gestacional.

Los autores concluyen que la talla adulta no es significativamente diferente en los 2 grupos tratados con GH: $-1,1$ SDS (*standard deviation store* o escala de desviación estándar) en los que recibieron la dosis baja y $-0,9$ SDS en los que recibieron la alta. Tampoco es diferente la talla adulta corregida por la talla diana (diferencia entre el SDS de la talla diana y el SDS de la talla adulta) ($-0,2$ frente a $-0,4$ SDS). Ambos grupos tratados normalizan la talla (el 85% de los individuos obtenía una talla en rango normal y el 98% en rango diana). No hay diferencias en los resultados en los subgrupos de niños con o sin déficit parcial de GH. Por el contrario, el grupo control alcanza una talla adulta significativamente más baja ($-2,3$ SDS, $-1,2$ SDS al corregir por talla diana), unos 8 cm menor que la alcanzada por los tratados. Las variables predictoras de la talla adulta fueron la talla diana, la talla al inicio del estudio y la diferencia edad cronológica - edad ósea al inicio del estudio. En los 2 grupos tratados la pubertad se inició a edad normal.

Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:1587-93.

Este es un ensayo aleatorizado no ciego que compara 91 niños tratados con GH a dosis de 0,067 mg/kg/día con 33 niños no tratados. Inicialmente se planificó para contar con el doble de tratados que de controles, pero hubo muchas pérdidas en el seguimiento. Se trata de pacientes prepúberes o que inician la pubertad (en estadio I o II de Tanner) todos mayores, las niñas de 10,5 años y los niños de 12,5 años. La

duración media del tratamiento fue de 2,7 años. Ser pequeño para la edad gestacional también se define por la longitud al nacer.

La talla adulta en el grupo tratado es 0,6 SDS mayor que en el grupo control (unos 4 cm) ($-2,1$ frente a $-2,7$ SDS). El 47% de los niños tratados alcanza una talla adulta en rango normal. La ganancia de talla correlaciona con la duración del tratamiento y con el retardo de la edad ósea previo al tratamiento.

Discusión

Definición de niño pequeño al nacer para su edad gestacional

La definición de niño nacido pequeño para su edad gestacional (PEG) se basa en los siguientes datos: una buena estimación de la edad gestacional (lo ideal sería a través de una ecografía en el primer trimestre del embarazo), los datos antropométricos obtenidos al nacimiento de forma precisa (peso, longitud y perímetro craneal) y los datos poblacionales de referencia¹.

Ser PEG se define cuando el peso o la longitud al nacer se encuentra por debajo de 2 SDS, es decir, o el peso o la longitud al nacer están más de 2 desviaciones estándar por debajo de la media de los recién nacidos de su población de la misma edad gestacional y sexo. Esta definición tiene como gran limitación que no incluye variables influyentes como el tamaño de la madre, la raza (en las poblaciones multiétnicas) y la paridad (si se trata de partos gemelares o múltiples)¹.

Estos neonatos se pueden clasificar en 3 grupos: PEG por peso, por longitud y por ambos parámetros, y un subgrupo de aquellos con el perímetro craneal pequeño¹.

Crecimiento espontáneo en los niños pequeños al nacer para su edad gestacional

La gran mayoría, el 80-90%, de los niños PEG muestra un crecimiento recuperador. El peso se recupera en los primeros 6 meses. La talla generalmente lo hace en el primer año, otras veces se completa en el segundo, aunque en los muy prematuros puede ocurrir en el tercer o cuarto año, o más tarde¹⁻³. El crecimiento recuperador puede no darse o ser muy pobre en los muy prematuros, aquellos con mucho retardo en longitud al nacer, en los sindrómicos y en otros sin que se conozca la causa, permaneciendo bajos para siempre¹.

La talla adulta media de los individuos con antecedente de PEG es -1 SDS, es decir, una desviación estándar bajo la media poblacional, suponiendo el 20-30% de los individuos bajos. El riesgo de ser bajos en la edad adulta es 5-7 veces el de los nacidos adecuados a su edad gestacional³.

Ninguna determinación hormonal es predictora del crecimiento recuperador ni de la talla adulta. La IGF1 (*insulin growth factor 1*) y su proteína transportadora IGFBP3 se encuentran en un rango muy amplio de valores, indicando diversos grados de insuficiencia y resistencia a la GH¹. Las únicas variables predictoras de talla adulta en los niños no tratados son la talla parental (sobre todo la materna ejerce mayor influencia) y la longitud al nacer^{3,4}. No influyen el sexo, la edad gestacional ni el peso al nacer³.

Composición corporal de los niños pequeños al nacer para su edad gestacional

Respecto de los niños nacidos adecuados a su edad gestacional, éstos presentan disminución de la masa magra y aumento de la adiposidad abdominal. Los que presentan una ganancia ponderal rápida son lo que tienen riesgo aumentado en edades posteriores de obesidad abdominal, resistencia a la insulina e hipertensión sistólica, pero no de dislipemia ni de trastornos del metabolismo hidrocarbonado. En la edad adulta esto se traduce en aumento del riesgo de enfermedad coronaria y cerebrovascular¹.

Pubertad y adrenarquia en los niños pequeños al nacer para su edad gestacional

En los PEG de ambos sexos el crecimiento puberal está ligeramente acortado, pero es el hipocrecimiento prepuberal el mayor determinante de la talla baja adulta². La pubertad se inicia ligeramente antes que en el resto de la población. En las chicas la menarquia ocurre 5-10 meses antes¹. Las chicas que tienen una ganancia ponderal rápida en la primera infancia tienen más riesgo de adrenarquia precoz y pubertad adelantada¹.

La edad ósea es un mal predictor del momento de la pubertad y de la talla adulta en esta población¹.

Tratamiento con hormona del crecimiento en niños pequeños al nacer para su edad gestacional

La mayoría de los estudios sobre el efecto de la GH en niños PEG se ha realizado con dosis sustitutivas de GH (0,033 mg/kg/día, la que se utiliza en el déficit de esta hormona) o con dosis doble (0,067 mg/kg/día).

El tratamiento con GH se aprobó por la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos en 2003 para niños PEG que llegan a 4 años de edad con talla menor de -2,5 SDS (y más de 1 SDS bajo la talla media parental), con una velocidad de crecimiento bajo la media (es decir, sin crecimiento recuperador), a dosis de 0,035 mg/kg/día. En Estados Unidos, la Food and Drug Administration lo aprobó para estos niños en 2001 a partir de los 2 años de edad y a dosis doble^{1,4}. En Europa no está aprobado el uso de mayores dosis.

Efectos de la hormona del crecimiento a corto plazo

En los primeros años de tratamiento, la GH aumenta la velocidad de crecimiento de estos niños, sobre todo en el primero. El principal predictor de respuesta en el primer año de tratamiento con GH es la dosis que es responsable del 35% de la variabilidad². Cuando se usa la dosis doble, la velocidad de crecimiento se duplica en el primer año y se mantiene aumentada el segundo y tercero, de forma que a los 3 años de tratamiento la talla ha aumentado 2 SDS^{3,4}. Con la dosis sustitutiva se tardarían 5,5 años en aumentar 2 SDS la talla². Otros factores menos importantes son la edad, el peso y la talla media parental, entre todos llegan a explicar el 52% de la variabilidad de la respuesta sobre la velocidad de crecimiento³. La discontinuación del tratamiento con GH se sigue de una desaceleración del crecimiento. Así, un tratamiento con la mitad de período administrando dosis doble y la segunda mitad suspendido llega a una ganancia similar de talla que si se

administra la dosis simple durante todo el tiempo⁴. Es la dosis media de GH y no el método de administración el factor que influye en la ganancia de talla³.

Efectos metabólicos de la hormona del crecimiento

La GH mejora la composición corporal (aumenta la masa muscular y disminuye el tejido adiposo), el perfil lipídico y la presión arterial sistólica y diastólica^{3,4}.

Efecto sobre la talla adulta

La mayoría de los estudios que siguen el efecto del tratamiento con GH hasta la talla adulta no son controlados, y calculan la ganancia de la talla como diferencia entre la talla adulta y el pronóstico de talla previo (basado en la edad ósea). El problema es que los métodos de pronóstico de talla son muy imprecisos, sobre todo en estos niños. Estos estudios prepostintervención propugnan unas ganancias de talla entre 0,5 y 2 SDS, es decir entre 4 y 15 cm. Los principales predictores de la talla adulta son la talla media parental y la duración del tratamiento (los mejores resultados los consiguen con 8 años o más de terapia). Los efectos son similares en los subgrupos de niños con o sin déficit parcial de GH³.

Ensayos controlados y aleatorizados que aportarían las mejores evidencias sobre la eficacia de la GH en la talla adulta, son muy escasos y cuentan con importantes limitaciones. En el primer ensayo de los comentados anteriormente, el holandés, la principal limitación es que el grupo control no es aleatorizado y tiene mayor proporción de prematuros que los grupos tratados, lo que puede haber influido en la consecución de una menor talla adulta por parte de los controles. En el estudio francés, el segundo comentado, el principal sesgo es que un tercio de los controles perdió seguimiento, presumiblemente los que mejor crecieron. Aunque los individuos en este estudio tienen una edad muy circunscrita, se trata de la franja etaria que con más frecuencia consulta por talla baja, los preadolescentes, por lo que el estudio tiene gran interés clínico.

Al margen de las limitaciones de ambos ensayos, parece claro también que los mejores beneficios se consiguen cuando la duración del tratamiento es larga, lo que implica un aumento de los costes. La dosis es un factor menos importante en la ganancia de talla a largo plazo, ya que la edad ósea también se acelera de forma dependiente de la dosis. Así, cuando se utiliza la dosis doble frente a la sustitutiva, la talla adulta mejora sólo 0,4 SDS, que vienen a ser unos 3 cm⁵. El grupo holandés propone que si el niño es muy bajo (talla menor de -3 SDS) se comience con la dosis doble para conseguir un buen crecimiento recuperador y se mantenga la dosis simple hasta la talla adulta⁵.

Seguridad del tratamiento con hormona del crecimiento

En la mayoría de los niños tratados, la pubertad empieza a tiempo y progresa normalmente. Ni las diferentes dosis ni estrategias cambian el inicio, la duración de la pubertad ni la ganancia de talla en ella³.

La GH produce una elevación de la insulina transitoria y clínicamente no significativa, y un 8% de los niños tratados puede llegar a presentar transitoriamente intolerancia hidrocarbonada⁴.

Los riesgos a largo plazo de este tratamiento no se conocen. Se recomienda monitorizar los valores de IGF1 para no sobrepasar los rangos de normalidad por el riesgo teórico de carcinogénesis asociado a valores altos³.

Conclusión

En los niños PEG que no muestran crecimiento recuperador y llegan a los 4 años de edad con una talla muy baja (menor de -2,5 SDS) se puede utilizar GH a dosis de 0,035 mg/kg/día con objeto de mejorar su talla adulta. Debemos ser realistas a la hora de prever los beneficios, que serán modestos y requerirán tratamiento durante muchos años, a la vez que cautos, puesto que no se conocen los efectos secundarios a largo plazo de este tratamiento en este grupo de niños.

Bibliografía



1. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:804-10.
2. Boguszewski MC, Boguszewski CL. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:792-9.
3. Simon D, Léger J, Carel JC. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:525-37.
4. Poduval A, Saenger P. Safety and efficacy of growth hormone treatment in small for gestational age children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:376-82.
5. De Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics.* 2005;115:e458-62.