

# Tratamiento con GH en niños con talla baja sin déficit de esta hormona

## Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature.

Hintz R, Attie K, Baptista J, Roche A, for the Genentech Collaborative Group. N Engl J Med 1999; 340: 507-7

### Objetivo

Evaluar el efecto sobre la talla adulta del tratamiento prolongado con hormona de crecimiento (GH) en niños con talla baja idiopática sin déficit de hormona.

### Diseño

Ensayo clínico no randomizado. Se evaluó la talla adulta alcanzada por los niños tratados con GH.

### Lugar

Estudio multicéntrico realizado en 14 centros de Estados Unidos.

### Pacientes

Entraron en el estudio 121 pacientes y sólo se analizaron los datos de los 80 que alcanzaron la talla adulta. Todos eran prepúberes y tenían una talla debajo del percentilo 3, una velocidad de crecimiento para su edad inferior al percentilo 50 y un nivel máximo de GH post estímulo de, al menos, 10ug/L.

### Intervención

Los 121 niños recibieron GH a una dosis de 0.3mg/kg/semana. Un total de 80 pacientes completaron dos a diez años de tratamiento y alcanzaron la talla adulta.

Fuente de financiamiento: Genentech y subsidios del Public Health Service.

### Medición de los resultados principales

Se evaluó la talla final alcanzada y se la comparó con la talla adulta predicha al inicio del tratamiento según la información correspondiente a grupos históricos no tratados.

### Resultados principales

De los 121 niños que iniciaron el estudio sólo pudo evaluarse a los 80 que lo completaron. La talla media adulta de los 80 niños tratados fue mayor que la talla adulta predicha al inicio del tratamiento, no alcanzando la talla blanco media. Sin embargo las respuestas individuales fueron muy variables y 63 pacientes (79%) alcanzaron una talla adulta mayor que la predicha. La diferencia media entre la talla alcanzada y la predicha fue de 5 + 5.1cm para los varones y de 5.9 + 5.2cm para mujeres; habiéndose registrado una diferencia mayor a 5cm entre la talla adulta y la talla predicha en el 51% de los varones tratados y en el 61% de las mujeres. Comparando con los resultados en los niños con baja talla idiopática no tratados, el aumento medio en la talla adulta de los niños tratados fue 9.2cm para los varones y de 5.7cm para las mujeres.

### Conclusiones

La administración prolongada de GH puede aumentar la talla adulta por encima de la talla adulta inicialmente predicha y por encima de la talla adulta alcanzada por los niños de controles históricos no tratados.

## COMENTARIO

Este estudio trata de demostrar que la utilización de GH mejora la talla adulta de los niños con talla baja idiopática. De los 80 niños evaluados, el 53% alcanzó una talla adulta mayor a 5cm respecto de la talla predicha inicialmente. Sin embargo, 31% de los 121 niños iniciales no continuaron el tratamiento. ¿Será que la talla baja no alcanza a ser un estímulo suficiente para aceptar este tratamiento? ¿Es una respuesta de 53% (o sólo de 35%) lo suficientemente buena como para justificar el empleo de un tratamiento crónico, costoso y por vía inyectable a niños, en principio, normales?

En general, un paciente con talla baja tiene antecedentes familiares de talla baja o de retardo puberal. Se ha observado que estos niños pueden, espontáneamente, aumentar su talla final en más de un desvío estándar con respecto a la talla de la primera consulta; mientras que en aquellos con retardo puberal (edad ósea atrasada) este aumento puede ser de más de dos desvíos estándar<sup>1</sup>. Por otro lado hay que tener en cuenta que el error en la predicción de la talla adulta de un niño bajo no es despreciable (estudios que han utilizado controles históricos o no randomizados sobreestiman un 30% los beneficios del tratamiento<sup>2</sup>); por lo tanto, ¿cómo evaluar que el tratamiento es justificable?

La velocidad de crecimiento es un parámetro muy importante a evaluar. Si ésta está por debajo del percentilo 25 y la talla se aleja cada vez más de la media normal se justifica medir la GH. Si el niño crece normalmente y pre-

senta una talla que no se aleja de la media, lo más probable es que no posea déficit de esta hormona.

En Argentina se tratan con GH sólo los niños con déficit documentado de GH y las niñas con síndrome de Turner. Se está evaluando la posibilidad de tratar los niños con talla baja asociada a patología renal. La Academia Americana de Pediatría solo acepta este tratamiento para los pacientes con déficit de hormona, para las que expresan el síndrome de Turner y para los niños con talla baja con patología renal pretransplante<sup>3</sup>.

El tratamiento ha llevado a que los pacientes con déficit de GH alcancen tallas normales, sin llegar muchas veces a la talla blanco parental<sup>4-5-6</sup>. En los pacientes con síndrome de Turner, la respuesta fue variable, pero se han descrito ganancias de talla adulta sobre la predicha o proyectada de 5, 8 a 16cm variando esta respuesta con la edad de inicio de tratamiento (edades más tempranas y mayores dosis de GH se asocian a mayor ganancia de talla)<sup>7-8-9</sup>. En cuanto a la ganancia de talla en niños con baja talla sin déficit de hormona la mayoría de los estudios concluyeron que el tratamiento con GH producía un moderado aumento de la velocidad de crecimiento, que podía estar acompañado de una aceleración de la edad ósea y que la altura final de los no tratados no era significativamente diferente a la de los tratados<sup>10-11-12</sup> (-1.5 desvíos estándar para los varones no tratados; -1.6 para las mujeres no tratadas y -1.7 para los tratados).

### Dra. Titania Pasqualini

Sección de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires.

### Referencias

- Price DA. 1996. Spontaneous adult height in patients with idiopathic short stature. *Horm Res* 45 (Suppl 2):59-63.
- Taback SP, Guyda HJ, Van Vliet G. 1999. Pharmacological manipulation of height: qualitative review of study populations and design. *Clin Invest Med* 22: 53-59.
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs and Committee on Bioethics: Considerations related to the use of recombinant human growth hormone in children: 1997. *Pediatrics* 99: 122-129.
- Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K, Maes, Lindberg A. 1997. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res* 48: 62-71.
- Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, LaFreanchi S, Johanson A. 1997. Adult height in GH-deficient children treated with biosynthetic growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 418-420.
- Cutfield W, Lindberg A, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. 1999. Final height in idiopathic growth hormone deficiency. *Acta Paediatrica* 88 (Suppl): 72-75.
- Rosenfeld RG, Attie KM, France J, et al. 1998. Growth hormone therapy in Turner syndrome: Beneficial effect on adult height. *J Pediatr* 132: 319-313.
- Haeusler G, Schmitt K, Blumel P, Ploch E, Waldhor TH, Frisch H. 1996 Growth hormone in combination with anabolic steroids in patients with Turner syndrome: effect on bone maturation and final height. *Acta Paediatr* 85: 1408-1414.
- Sas TCJ, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Hoonweg-Nijman JGG, Vulsma T, Massa GG, Rouwé CW, Reeser HM, Gerver WJ, Gosen JJ, Rongen-Westerlaken C, Drop SLS. 1999. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: Results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 4607-4612.
- Guyda HJ. 1996. Growth hormone treatment of non growth hormone deficient subjects: The International Task Force (ITF) Report. *Clin Pediatr Endocrinol* 5: 11-18.
- Buchli JG, Irizarry L, Crotzer BC, Shine BJ, Allen L, MacGillivray MH. 1998. Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1075-1079.
- Rekers-Mombarg LTM, Wit J-M, Massa GG, et al. 1996. Spontaneous growth in idiopathic short stature. *Arch Dis Child* 75: 175-180.