

## Tratamiento de la talla baja

B. SOBRADILLO\*

El mejor conocimiento de los factores que regulan el crecimiento así como la disponibilidad ilimitada de hormona de crecimiento (GH), a partir de su producción por técnicas de DNA recombinante, ha revolucionado los conceptos y las expectativas tanto de la población como de los profesionales implicados en el tema.

Cuando descartamos la existencia de un proceso patológico como causa de la talla baja, no sólo el niño y sus familiares quedan más o menos desilusionados y preguntándose si no se podría conseguir una talla superior, sino que es una pregunta que también nos la hacemos los pediatras.

El Dr. Sánchez Franco (1) en datos recogidos del consumo de GH en 1988 en varios países europeos encuentra las siguientes cifras:

País	Pacientes/10 <sup>6</sup> Hab.
Alemania	37,7
España	152,4
Francia	99,6
Holanda	67,5
Italia	88,8
Reino Unido	36,9

Analizando las causas de estas diferencias nos hemos de preguntar si:

1. ¿La incidencia del déficit de GH en nuestro país es 4 veces superior a la de Alemania o Reino Unido? ¿Existen diferencias raciales, teniendo nuestra población una secreción de GH inferior? Si esto es así, tal vez deberíamos proponer patrones de secreción normal de

GH para cada población, al igual que existen los patrones de crecimiento.

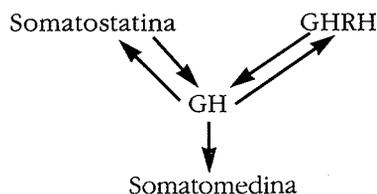
Otra posibilidad sería, que en nuestro país se consulta antes por la talla baja, y por lo tanto se diagnostican casos que en otros países no lo hacen por consultar los pacientes, exclusivamente cuando es muy llamativo, y quedando los déficits parciales sin diagnosticar.

2. ¿Tratamos con GH un número muy superior de niños no deficientes en GH? Esto nos indicaría que damos más importancia a la estatura, deseando una población más alta que la actual.

En cualquier caso, hemos de recapacitar sobre las implicaciones del uso indiscriminado de la GH, por lo que se ha intentado buscar otros productos más económicos, más fáciles de administrar y por supuesto exentos de efectos secundarios.

Vamos a revisar las diferentes posibilidades terapéuticas que se han ensayado o podrían utilizarse teóricamente y los resultados encontrados con algunos de ellos.

La hipótesis más aceptada actualmente sobre la producción, regulación de la secreción y mecanismo de actuación de la hormona de crecimiento, en términos bastante simplificados:



\* Profesor Titular de Pediatría. Universidad País Vasco. Unidad Endocrinología Infantil. H. Basurto. Bilbao

\* Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

En la que la somatostatina y el GHRH actuarían frenando y estimulando alternativamente la secreción de GH y ésta actuaría sobre las diferentes estructuras dianas a través de la somatomedina.

Si nos basamos en este esquema muy simplificado, vemos que podríamos actuar teóricamente a diferentes niveles:

1. Frenando la secreción de somatostatina
2. Estimulando la secreción de GHRH
3. Administrando GHRH
4. Estimulando la secreción de GH
5. Administrando GH
6. Estimulando la secreción de Somatomedina
7. Administrando Somatomedina.

Se han ensayado diferentes tratamientos para la talla baja tanto medicamentosos como quirúrgicos:

### 1. *GHRH*

Considerando que un gran número de casos de déficits de hormona de crecimiento, son realmente debidos a una alteración hipotalámica, el tratamiento con la hormona estimuladora de la GH sería el apropiado en muchos casos.

Pero la GHRH parece ser que actúa no sólo sobre la liberación de la GH, sino que tiene una acción estimuladora de la liberación de la somatostatina, cuando alcanzan unos determinados niveles. No obstante se han hecho muchos intentos de tratamiento con esta hormona, modificando la forma de administración (2, 3): perfusión continua, administración intermitente o discontinua, una única dosis diaria, varias dosis diarias, etc., pero las respuestas al tratamiento son inferiores a las conseguidas con GH, siendo quizás el mayor

problema, que cuando se administra durante cierto tiempo, dejan de responder al tratamiento.

Otra posibilidad es administrar GHRH y simultáneamente frenar la actividad de la somatostatina.

No obstante no parece tener ventajas ni económicas, ni una mayor facilidad para su administración sobre la GH.

### 2. *Somatomedina*

El IGF I (Insulin-like growth factor) es un péptido hormonal, que tiene una acción anabólica estimulando la multiplicación y diferenciación celular así como la síntesis proteica. A partir de su síntesis, uno de los objetivos de los científicos, es investigar acerca de su posible utilización terapéutica. Se han realizado investigaciones sobre los efectos metabólicos (4) a corto plazo de su administración intravenosa, así como sus efectos secundarios, y al parecer tiene una afectación nefrotóxica importante, no obstante aún está en investigación.

Su mayor indicación terapéutica sería en la resistencia a la GH (5), no obstante, si su administración estuviera exenta de efectos negativos, tal vez fuera útil en muchos casos de déficit de GH, al igual que utilizamos en otras patologías el producto del órgano diana, como por ejemplo en el hipotiroidismo secundario, en el que es perfectamente eficaz la hormona tiroidea.

Ha de transcurrir aún cierto tiempo antes de poder conocer a fondo si existe realmente posibilidad de tratamiento con dicha hormona.

### 3. *Aminoácidos*

La utilización de productos como la arginina y la ornitina como pruebas diagnósticas de la liberación de hormona de crecimiento, hizo pensar en su

posible utilización como tratamiento, que actuaría estimulando la liberación endógena de la GH. No obstante, su única aplicación sigue siendo como tests diagnósticos.

#### 4. Neurotrasmisores

Asimismo se han empleado en los tests farmacológicos de diagnóstico del déficit de GH, por su acción estimuladora de la liberación de GH. Entre otros se utilizan agonistas dopaminérgicos como la L-Dopa, bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos como el propanolol y agonistas alfa2-adrenérgicos como la clonidina. Estos últimos podrían actuar en la secreción de GH a través de la inhibición de la secreción hipotalámica de la somatostatina (6). De todos ellos, la clonidina ha sido el fármaco más utilizado como tratamiento de la talla baja (7, 8), en un intento de estimular de forma constante la liberación de GH, acelerando el crecimiento. Se ha utilizado en déficits de GH, retrasos de crecimiento intrauterino, retrasos constitucionales del crecimiento y de la pubertad, etc., sin embargo, no se han confirmado los efectos beneficiosos obtenidos en los resultados preliminares.

#### 5. Anabolizantes

En algunos procesos como el Síndrome de Turner o el retraso constitucional del crecimiento, se ha visto su utilidad, en algunos casos (como en el S. de Turner) asociado a la GH y en otras ocasiones aisladamente. El más empleado ha sido la oxandrolona (9, 10), pudiéndose

utilizar también la testosterona a bajas dosis o la fluoxymesterona (11).

#### 6. Tratamiento quirúrgico

Los pacientes afectos de displasias óseas han sido los que primero se han beneficiado de las técnicas quirúrgicas de alargamientos óseos, consiguiendo no sólo una estatura superior, sino también una corrección de las incurvaciones óseas existentes. En los últimos años el perfeccionamiento que ha sufrido esta tecnología ha hecho que se realicen alargamientos óseos, en tallas bajas de otras etiologías. No obstante hay que tener en cuenta que se trata de un procedimiento cruento no exento de complicaciones, aunque éstas hayan disminuido con las mejoras incorporadas.

Llama la atención los grandes esfuerzos realizados actualmente para conseguir un tratamiento eficaz y seguro para lograr corregir las tallas bajas. Pero además de intentar lograr un sustituto de la GH, que sea eficaz, más económico, la finalidad siempre es la misma: lograr eliminar las tallas bajas de la población. Cosa imposible, ya que por definición la talla baja es un concepto relativo, al compararlo con la estatura del resto de la población. Por lo tanto, si consideramos como individuos con talla baja, a todos los que se encuentren por debajo del P3, y consiguiésemos que alcanzasen una estatura mayor, crearíamos una población nueva, con patrones de crecimiento normal más altos, persistiendo individuos por debajo del nuevo P3.

#### BIBLIOGRAFIA

1. SÁNCHEZ FRANCO, F.: *Estado actual del tratamiento con hormona de crecimiento*. Endocrinología 1991. 38, Supl. 1: 42-49.
2. ROCHICCIOLI, P. E.; TAJBER, M. I.; UBOLDI, F.; COUDE, F. X.; MORRE, M.: *Effect of overnight constant infusion of human growth hormone releasing hormone (1-44) on 24 hour GH secretion in children with partial GH deficiency*. J. Clin. Endocrin. Metab. 1986. 63: 1100-1107.

3. SMITH, P. J.; BROOK, G. D.; RIVIER, J.; VALE, W.; THORNER, M. O.: *Nocturnal pulsatile growth hormone releasing hormone treatment in growth hormone deficiency*. Clin. Endocrinol. 1986. 25: 35-44.
4. GULAR, H. P.; ZAPP, J.; FROESCH, E. R.: *Short-term metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults*. N. Engl. J. Med. 1987. 317: 137-140.
5. GEFFNER, M. E.; GOLDE, D. W.; LIPPE, M.; KAPLAN, A.; BERSCH, N.; LI, C. H.: *Tissues of the Laron dwarf are sensitive to insulin-like growth factor I but not to growth hormone*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. 64: 1042-1046.
6. DEVESA, J.; ARCE, V.; LOIS, N.; TRESGUERRES, J. A.; LIMA, L.: *Alfa2-adrenergic agonism enhances the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone through an inhibition of hypothalamic somatostatin release in normal men*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. 71: 1581-1588.
7. CASTRO-MAGANA, M.; ANGULO, M.; FUENTES, B.; CASTELAR, M. E.; CAÑAS, A.; ESPINOZA, B.: *Effect of prolonged clonidine administration on growth in children with constitutional growth delay*. J. Pediatr. 1986. 109: 784-798.
8. PINTOR, C. y cols.: *Clonidine accelerates growth in children with impaired growth hormone secretion*. Lancet. 1985. 1: 1482-1483.
9. BUYUKGEBIZ, A.; HINDMARRSH, P. C.; BROOK, C. G. D.: *Treatment of constitutional delay of growth and puberty with oxandrolone compared with growth hormone*. Arch. Diss. Child. 1990. 65: 448-449.
10. JOSS, E.; ZUPPINGER, K.: *Oxandrolone in girls with Turner's syndrome*. Acta Paediatr. Scand. 1984. 73: 674-679.
11. STANHOPE, R.; BOMMEN, M.; BROOK, G. D.: *Constitutional delay of growth and puberty in boys. The effect a short course of treatment with fluoximesterone*. Acta Paediatr. Scand. 1985. 74: 390-393.