

# Tratamiento combinado con análogos de GnRH y GH\*

L. Castro-Feijóo, C. Quinteiro, J. Campbell, P. Cabanas, T. Arévalo, J. Barreiro y M. Pombo

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Crecimiento y Adolescencia. Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Santiago de Compostela.

Una de nuestras principales funciones, como médicos, es la de responder con un tratamiento efectivo a la necesidad del paciente que presenta un problema de salud. Generalmente, la respuesta terapéutica que ofrecemos va precedida de un análisis completo, muchas veces complejo, de la patología que lo aqueja. Luego de indagar en el origen del problema, su etiopatogenia y, actualmente, también basados en la que se ha denominado medicina de la evidencia, intentamos dar alternativas de tratamiento que permitan la recuperación del paciente y/o una mejor calidad de vida.

El trabajo diario nos demuestra que, en muchas oportunidades, nuestro conocimiento es dispar, ya que desconocemos el origen, el por qué del problema que debemos tratar y, sin embargo, algunas veces somos capaces de ofrecer un tratamiento efectivo.

En Pediatría y en especial en Endocrinología Pediátrica existe un elemento fundamental de estudio para los profesionales que trabajamos en estas áreas que es asimismo motivo de preocupación para el niño, su familia y la sociedad en la que se desenvuelve. Nos referimos al crecimiento, que no sólo define en sí mismo una de las características fundamentales del niño y del adolescente, sino que es reflejo de muchas de las patologías que éste pueda presentar y motivo de reclamo de un tratamiento eficaz en aquellas situaciones en que esté alterado.

El crecimiento longitudinal es un proceso biológico complejo, resultado de múltiples interacciones entre factores endógenos (genéticos, hormonales, procesos metabólicos, receptividad de los tejidos diana) y factores exógenos (nutrición, actividad física e influencias psicosociales), los cuales se influyen entre sí, de manera recíproca y continua, de tal forma que la máxima talla adulta que se puede alcanzar está genéticamente determinada, pero la expresión de esta potencialidad depende básicamente del estado de salud y nutrición del individuo<sup>1,2</sup>.

Su evaluación constituye el eje alrededor del cual gira la valoración del niño en la clínica pediátrica, precisamente por ser una etapa de la vida caracterizada por un crecimiento constante. Siendo un indicador muy sensible de su estado de salud, de su nutrición y de sus antecedentes genéticos. Las desviaciones de la normalidad pueden ser la primera manifestación de un proceso patológico subyacente congénito o adquirido; por lo que se necesita disponer de una correcta comprensión del crecimiento y de los diferentes trastornos que pueden alterarlo.

La valoración del crecimiento se basa en el análisis de los cambios que se producen a lo largo del tiempo, en el tamaño, la forma y la composición del organismo. Se trata de un proceso tan complejo que es imposible estudiarlo con precisión en su totalidad. Por eso, para evaluar los aspectos más importantes se ha seleccionado un conjunto de parámetros o medidas, denominadas indicadores de crecimiento, cuyo análisis permite hacer una estimación aproximada de la forma en que se producen los cambios somáticos<sup>2</sup>.

Desde el punto de vista clínico nos valemos de diferentes herramientas para su estudio, tales como las medidas antropométricas, determinaciones bioquímicas, pruebas funcionales y actualmente las técnicas de diagnóstico por imagen y los estudios moleculares<sup>2</sup>. Pero además, también es necesaria la valoración del nivel de desarrollo o grado de madurez alcanzado para darnos una idea aproximada de la "edad biológica". No hay ningún método que aisladamente permita abordar con precisión la maduración, aunque la valoración conjunta de los datos aportados por el estudio de la maduración ósea, la maduración sexual y determinados marcadores bioquímicos es lo más útil y lo que habitualmente utilizamos en la clínica<sup>2</sup>.

Asimismo, el conocimiento de los elementos que conforman el eje de la hormona de crecimiento, tanto desde el punto de vista fisiológico como genético, nos permitirá comprender la patología relacionada con sus alteraciones<sup>3-5</sup>. Este sistema o eje fisiológico involucrado en el crecimiento ha sido motivo de importantes investigaciones

\*Trabajo realizado con ayuda del FIS, FIDEP y los laboratorios Pfizer, Ipsen Pharma y NovoNordisk.

en los últimos años, que están sentando las bases para lo que en el futuro constituirá una nueva forma de enfocar desde el punto de vista etiopatogénico, clínico y terapéutico las patologías relacionadas con el crecimiento<sup>6-8</sup>.

El crecimiento puede alterarse por defecto (hipocrecimiento) o por exceso (hipercrecimiento). Usualmente es el retraso de crecimiento, el que genera mayor preocupación y uno de los principales motivos de consulta en la edad pediátrica<sup>6</sup> por lo que resulta fundamental el poder discriminar el origen etiológico del déficit de crecimiento, para así poder proceder al tratamiento en aquellos individuos en quienes es factible.

La terminología utilizada para denominar los problemas de retraso de crecimiento es variada. Tradicionalmente, en la práctica clínica, se han clasificado en dos tipos, las variantes normales (talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento) y las patológicas<sup>9,10</sup>. Nosotros, sin embargo, preferimos clasificar la talla baja en talla baja patológica y talla baja idiopática<sup>10</sup>. Las patológicas pueden ser debidas a retraso del crecimiento intrauterino, alteraciones del eje de la GH, o por otras hormonas que influyen en el crecimiento tales como las hormonas tiroideas, los glucocorticoides, los esteroides sexuales, entre otros. Las alteraciones a nivel del eje de la GH pueden estar a diferentes niveles: déficit de síntesis, de secreción, insensibilidad de los receptores, tanto de la GH como de los IGFs. Denominamos talla baja idiopática a aquellas situaciones en las que desconocemos la causa de la misma<sup>11-13</sup> y su definición se basa en la exclusión de otras causas de talla baja así como en los siguientes criterios: longitud normal ( $\geq 2$  SDS) para edad gestacional al nacer, proporciones corporales normales, ausencia de enfermedades crónicas, trastornos psicoafectivos, nutrición adecuada, ausencia de deficiencias endocrinas y un tiempo de crecimiento o maduración que puede ser lento o normal<sup>12-15</sup>.

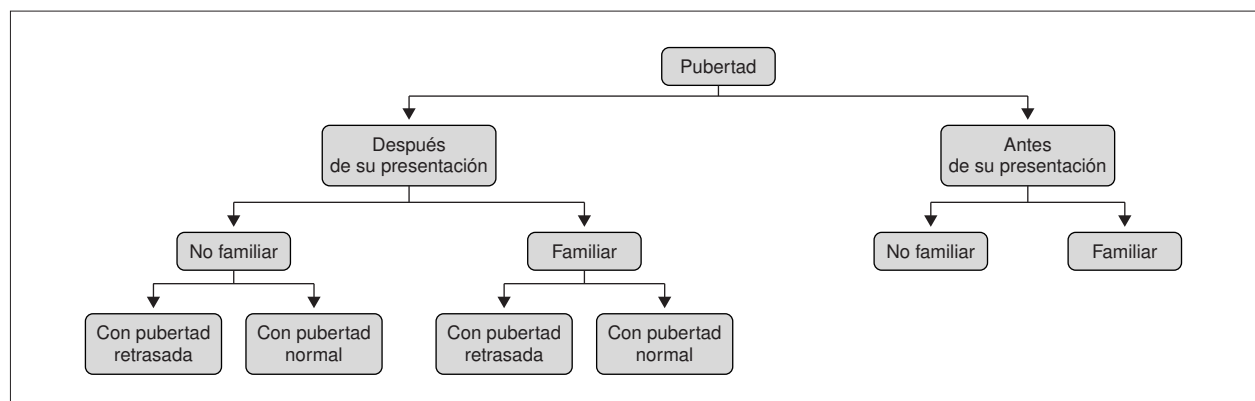
Clasificaremos a los niños con talla baja idiopática en función de dos conceptos (fig. 1): antes de la pubertad, en función de si la talla del paciente se encuentra dentro

o por debajo del rango genético o talla diana; se le denominaría talla baja familiar y no familiar, respectivamente. Después del inicio de la pubertad, además, en función de si iniciaron la pubertad a su hora o con retraso. Según esta propuesta la talla baja familiar y la no familiar podrían asociarse con una pubertad normal o retrasada.

Ateniéndonos a esta nueva clasificación los niños con talla por debajo del rango genético e inicio de la pubertad retrasada representarían lo que clásicamente se conoce como retraso constitucional del crecimiento y del desarrollo, mientras que los niños con talla baja dentro del rango genético y pubertad normal serían el grupo de talla baja familiar<sup>13</sup>.

La causa del fallo de crecimiento en la mayoría de los casos de talla baja en quienes no se ha demostrado una deficiencia de GH es difícil de precisar. Los últimos años se han caracterizado, sin embargo, por un emergente desarrollo de los métodos diagnósticos con la finalidad de identificar entre la amplia población con talla baja a aquellos con talla baja patológica, dando un impulso muy interesante al desarrollo de la endocrinología. Destacan, entre ellos, los avances en genética molecular que han permitido la localización y caracterización en el ser humano de los genes que codifican proteínas implicadas en la regulación hormonal del crecimiento, como la hormona de crecimiento hipofisaria (GH), el factor de transcripción hipofisario número 1 (POU1F1), el profeta del Pit 1 (Prop 1), el factor de transcripción Hex1, LHX3, LHX4, la hormona hipotalámica liberadora de GH (GHRH), el receptor de GHRH (rGHRH), el receptor de GH (rGH), y los IGFs, en especial IGF-1, entre otros<sup>6-8,16,17</sup>.

El comprender los mecanismos que determinan el crecimiento y sus variaciones resulta inquietante, siendo un importante generador de hipótesis de trabajo para los diferentes grupos de investigación que trabajamos en esta área. Dilucidar y encontrar respuestas a las situaciones tanto de hipocrecimiento como hipercrecimiento permitirá, seguramente, no sólo su entendimiento sino el desarrollo de nuevas posibilidades terapéuticas.



**Figura 1.** Talla baja idiopática: clasificación en relación a la pubertad.

## TALLA BAJA IDIOPÁTICA. ¿ES UN PROBLEMA?

Entre las alteraciones del crecimiento, como ya hemos señalado, es la talla baja la que ocupa mayor atención en cuanto a la investigación de su etiología y posibilidades de tratamiento. Siendo prioritario establecer los parámetros auxológicos que la definen, su patogenia y evaluar la influencia de la carga genética vinculados tanto al crecimiento, la maduración esquelética, como al desarrollo puberal en este tipo de pacientes.

En los últimos años los avances en medicina molecular y genética, nos permiten aproximarnos en muchos casos a la causalidad de estos problemas de crecimiento, entre ellos la talla baja idiopática. Si bien, es este apenas un camino que se inicia y, falta aún tiempo para relacionar causa-efecto de los resultados y aún más, para el aporte de soluciones prácticas.

Los pacientes con talla baja idiopática podrían secretar GH de forma normal y sin embargo, tener un defecto en la capacidad de respuesta de las células blanco a la GH. Este fallo podría ocurrir en el receptor de GH o en los mediadores intracelulares de la señal de GH. Mutaciones en heterocigosis en el gen del receptor de GH han sido descritas en algunos niños diagnosticados de talla baja idiopática. Estos pacientes presentan una respuesta normal o exagerada a las pruebas de estimulación de GH, con IGF-1, IGFBP3 y GHBP en límites inferiores de la normalidad. En cualquier caso, en algunos de ellos podría estar presente una forma leve de insensibilidad a la GH en relación con mutaciones en heterocigosis en el gen *RGH* en contraposición a las mutaciones en homocigosis encontradas en pacientes con insensibilidad completa<sup>8</sup>, en este sentido Goddard et al<sup>18,19</sup> señalan que las mutaciones en heterocigosis del gen *RGH* pueden representar el 8% de las causas de talla baja en los sujetos con talla baja idiopática.

Ya hemos señalado que la talla baja se ha definido como una situación en la cual la talla de un individuo está 2DS por debajo de la talla media que le corresponde por edad sexo y grupo poblacional y que actualmente el término "idiopático" es utilizado para describir la talla baja en la cual se desconoce su etiopatogenia<sup>10</sup>. Ahora bien: ¿qué implicaciones tiene en la vida de los pacientes?, ¿se debe tratar o no la talla baja idiopática?, ¿cuándo es un problema?, ¿depende del contexto socio-económico en el que se desenvuelva el paciente y su familia?, ¿podemos decir que existen alternativas terapéuticas?, ¿cuál es la relación coste-beneficio?, ¿a quién tratar y cómo? Constituyen el trasfondo de la controversia del tratamiento de la talla baja idiopática. Situación que se torna aún más compleja si tomamos en consideración la propia definición de la entidad que pretendemos tratar y las posibles alternativas terapéuticas a utilizar<sup>20</sup>.

Son muchas las preguntas, las respuestas poco satisfactorias. Nuestra opinión es que realmente si es un problema desde el mismo momento en que el niño y su familia

manifiestan su insatisfacción en relación a la talla, consultan por ello y quieren una solución. No obstante, consideramos que ante los actuales requerimientos sociales y culturales marcados, sin duda, por la relación entre estética, imagen y éxito, es importante el que definamos con objetividad que paciente debería ser subsidiario de tratamiento farmacológico. Por ello, resultan fundamentales los estudios abocados a la búsqueda de las causas que expliquen qué de normalidad y qué de anormalidad hay en ese "cajón de sastre" que es la talla baja idiopática. Y además, en cuanto al tratamiento no sólo la investigación de la efectividad, sino la identificación de factores predictores de la respuesta a los mismos.

El hecho ineludible de que la talla baja idiopática condiciona sin duda una talla adulta baja, que existen alteraciones en el eje GH-IGF aún por dilucidar, y que a ello se añade en muchos pacientes el trastorno psicoemocional no siempre fácil de definir<sup>21</sup>, han llevado a la comunidad científica no sólo a intentar aclarar la etiopatogenia de esta entidad, sino a buscar una alternativa de tratamiento para esta situación de hipocrecimiento.

## TALLA BAJA IDIOPÁTICA Y TRATAMIENTO

Como sabemos, usualmente el tratamiento de la talla baja se ha orientado a aquellos casos en los que se ha demostrado un déficit de GH. Después de 30 años el tratamiento con hormona de crecimiento está bien establecido en estos casos. La talla al comienzo de la pubertad es una importante variable con una influencia significativa en la talla adulta, además otras variables tales como el peso al nacer y los regímenes terapéuticos utilizados son también importantes factores que afectan la talla final de los niños tratados en niños con déficit de GH<sup>22</sup>.

El inicio de la pubertad en niños con talla baja representa una fase crítica, ya que conlleva el proceso de fusión de las epífisis, determinante en el crecimiento lineal que conduce al final del proceso de crecimiento o talla adulta<sup>23,24</sup>.

Se ha demostrado que los niños con pubertad ausente o retardada como resultado del déficit de GH y de gonadotrofinas combinados presentan alturas superiores a los niños con déficit de GH aislado que han tenido una pubertad espontánea. Por otro lado, también está bien establecido que una presentación precoz de la pubertad puede condicionar una afectación del crecimiento. Acorde con esto, se ha referido que el tratamiento con dosis elevadas de GH en niños con talla baja idiopática pueden acelerar la edad ósea e inducir un desarrollo adelantado de la pubertad, que podría comprometer el potencial beneficio sobre el crecimiento<sup>25</sup>. La aceleración de la maduración ósea por la GH es debida, en parte, a su conocida acción estimulante sobre la secreción gonádica. Este efecto también podría ser consecuencia de una estimulación de los receptores de la GH y del IGF-I a nivel de los cartílagos de crecimiento. Además, es posible que una ac-

ción directa a nivel hipotalámico constituya el origen de un avance de la puesta en marcha de la pubertad. Los datos anteriores apoyan lo observado en los niños con déficit aislado de GH, ya que la mayoría de los autores actualmente consideran que dosis de GH más elevadas que las habituales durante la pubertad acortarían la duración de ésta sin incrementar la talla final<sup>26</sup>.

Otra idea terapéutica interesante, para lograr incrementar la ganancia total de talla durante la pubertad, viene dada por la administración combinada de GH y análogo de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRHa). Con este tipo de actuación se inhibe la secreción de gonadotrofinas y esteroides sexuales, que se sabe tienen una acción directa sobre el cierre de los cartílagos de crecimiento, enlenteciendo el desarrollo puberal y la maduración ósea, pero manteniendo los niveles de IGF-I. En el momento presente constituye un hecho completamente probado que los estrógenos son esenciales para el cierre de las epífisis, tal como demuestran los informes de pacientes con mutaciones del receptor de los estrógenos alfa<sup>27</sup>, la deficiencia de la aromatas<sup>28</sup> o el empleo de inhibidores específicos de este complejo enzimático<sup>29,30</sup>.

Lo cierto es, que algunos de los datos indicarían que el tratamiento con GH podría incrementar la talla adulta en el paciente con talla baja idiopática. De hecho, basados en algunos de estos estudios, en EE.UU. la FDA (Food and Drug Administration) ha aprobado recientemente (Julio 2003) el tratamiento con GH en la talla baja idiopática<sup>31,32</sup>.

Sin embargo, hasta el momento, los posibles beneficios del tratamiento sobre la talla final en el individuo con talla baja idiopática, según los resultados aportados por diferentes autores, continúan siendo controversiales. En gran medida por tratarse de estudios sin grupos de control apropiados, con muestras heterogéneas, realizados en poblaciones diferentes, en las que en muchos de los casos no se recogen la talla genética (talla de los padres); por lo que los resultados obtenidos ofrecen una gran variabilidad.

## NUESTRO APORTE EN EL ESTUDIO DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Nuestro interés en el estudio de la talla baja idiopática no es reciente; ocupando en los últimos años un alto porcentaje de nuestros esfuerzos en investigación. En este sentido, dos aspectos han constituido nuestra prioridad: una orientada a buscar su etiopatogenia y la otra a encontrar una alternativa terapéutica eficaz para esta situación de hipocrecimiento.

La primera línea de investigación ha estado orientada al estudio de las alteraciones moleculares a nivel del eje GH-IGFI que podrían presentar los pacientes con talla baja idiopática. En un inicio, decidimos estudiar el gen del receptor de GH que, como ya hemos señalado, podría estar implicado en su etiopatogenia. Nuestros hallaz-

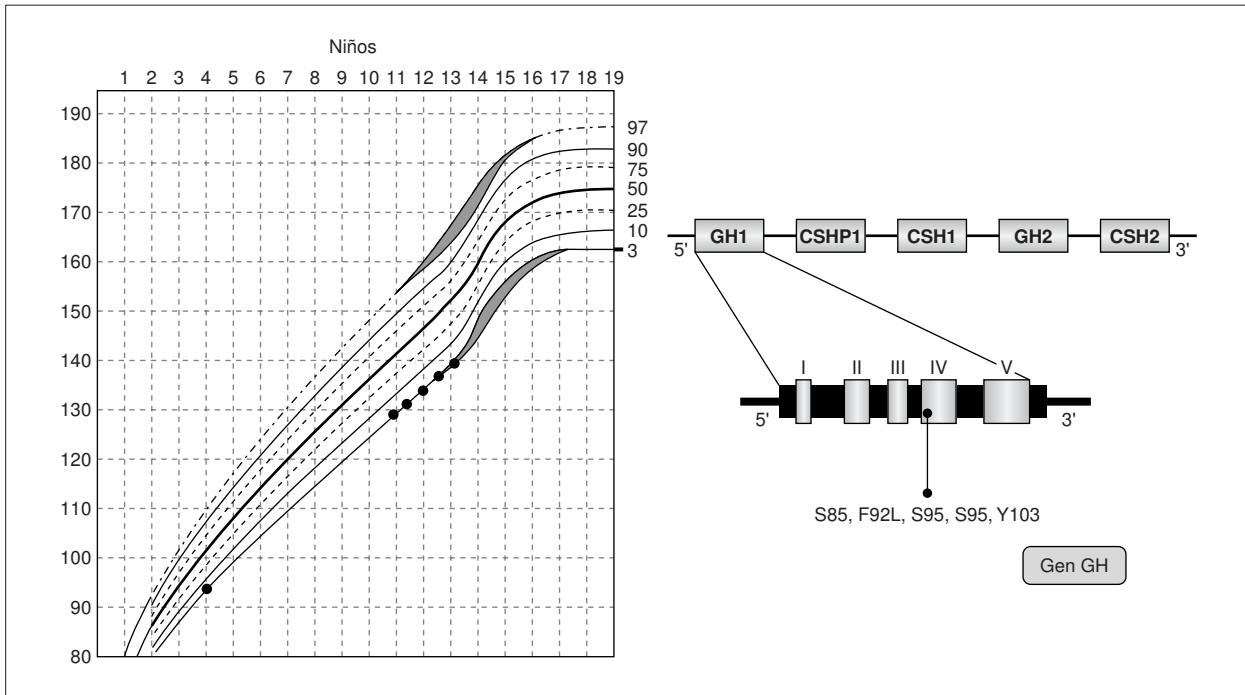
gos en este sentido han sido interesantes ya que en un grupo seleccionado de pacientes con criterios diagnósticos de talla baja idiopática familiar hemos encontrado 2 mutaciones: -R386C: arginina (CGT) por cisteína (TGT) en el exón 10a y R161C: arginina (CGC) por cisteína (TGC) en el exón 6, ambas en heterocigosis. La identificación de estas alteraciones en los pacientes estudiados y en miembros de sus familias con tallas inferiores al percentil 3 sugiere, en principio, una asociación de dichas mutaciones con su talla baja. Recordemos que Goddard et al<sup>33,34</sup> señalan que las mutaciones en heterocigosis del gen *RGH* pueden representar el 8% de las causas de talla baja en los sujetos con talla baja idiopática. En el análisis molecular del gen *RGH* también hemos encontrado alelos con la delección del exón 3 (*RGHd3*), que codifica para una isoforma más pequeña del RGH (*RGHf1*) recientemente descrito como un polimorfismo presente en el 25% de los alelos en la población normal<sup>35</sup>.

Actualmente, no sólo estamos aumentando el número de pacientes estudiados por talla baja idiopática, sino que hemos ampliado el estudio de genes al gen de la GH en este grupo de niños seleccionados con criterios auxológicos de talla baja familiar. Nos basamos, para esto último, en un hallazgo interesante que tuvimos al efectuar el screening de pacientes que cumplían criterios para el ensayo clínico relacionado con el tratamiento de la talla familiar, del que hablaremos posteriormente. En uno de los pacientes (fig. 2) que presentaba una desviación poco significativa de su curva de crecimiento, con un SDS de talla < P3 y pruebas de estimulación de GH e IGF-1 disminuídas; se realizó el análisis genético-molecular mediante PCR de toda la secuencia codificante del gen *GHI* para la búsqueda de mutaciones puntuales y en la técnica Southern blot a fin de descartar grandes delecciones encontrado:

– Una conversión génica entre *GHI* y *GH2* a nivel del exón 4 con los siguientes cambios en heterocigosis<sup>36</sup> (fig. 2):

- Codón 85: TGC?TCA. S85. No cambia el aminoácido.
- Codón 92: TTC?CTC. F92L. Cambia una Fenilalanina por una Leucina.
- Codón 95: AGT?AGC. S95. No cambia el aminoácido.
- Codón 103: TAC?TAT. Y103. No cambia el aminoácido.

Las pequeñas conversiones, como las observadas en este caso, no han sido descritas para el gen *GHI*, pero podría ser la causa del retraso del crecimiento en este niño, ya que el gen *GH2* no es necesario para un crecimiento normal y hemos comprobado, además, que su madre que tiene una talla baja (SDS -2,62) presenta esta misma alteración molecular, mientras que su hermano que no heredó el alelo afecto tiene una talla normal. Cabe señalar, que este paciente ha recibido tratamiento



**Figura 2.** Gráfica de crecimiento y representación esquemática de los hallazgos encontrados en el gen GH 1 en un paciente con sospecha diagnóstica inicial de talla baja idiopática.

con GH con una respuesta al tratamiento satisfactoria encontrándose actualmente en un P15 de talla, superior al de su hermano, que no presenta la mutación.

Este hecho, nos hizo plantearnos la posibilidad de que posiblemente otros genes diferentes al gen del receptor de GH podrían estar implicados en la talla baja idiopática, iniciando así el estudio del gen de la GH en el grupo seleccionado de pacientes con diagnóstico de talla baja familiar. Hasta el momento, de este grupo de 30 pacientes, se han estudiado 21. Los hallazgos resultan francamente interesantes, así vemos que en 6 de ellos no encontramos cambios asociados con alteraciones en el gen de la GH. Sin embargo, hemos observado que 14 (3 en heterocigosis y 11 en homocigosis) presentan el cambio P1 del intrón 4 (c.456 + 90T > A), que ha sido asociado con una menor secreción de GH<sup>37</sup>. Además hemos encontrado en 6 de ellos otros cambios, algunos no descritos con anterioridad (Thr3Ala, c.10 + 52A > G, c.10 + 56A > T, c.11-100C > T, c.11-52 T > C, Thr 149 Thr) cuya implicación clínica es desconocida.

Estos resultados en una muestra de niños diagnosticados de talla baja familiar y caracterizada por su homogeneidad, aunado a los cambios moleculares encontrados tanto a nivel del gen de GH como del gen RGH, nos hacen plantearnos que en la talla baja idiopática también podría existir el denominado “sinergismo de heterocigosidad”, que ha sido comentado por la Dra. Quinteiro en el artículo “utilidad de la genética molecular en la Endocrinología Pediátrica”.

La otra línea de investigación en la que estamos trabajando plantea la búsqueda de un tratamiento que permita al paciente con talla baja idiopática, con un crecimiento que presuponga una talla final menor al percentil 3 (P3) de la población, la posibilidad de mejorar su talla adulta. Nosotros consideramos que los pacientes con talla baja familiar podrían beneficiarse del tratamiento con análogos de gonadotrofinas y/o hormona de crecimiento; esta hipótesis ha sido planteada también por otros equipos, como ya hemos comentado, sin que hasta el momento los resultados sean concluyentes debido a la heterogeneidad de los grupos estudiados<sup>31,38-43</sup> y a la ausencia de grupos controles.

La posibilidad de un tratamiento efectivo para la talla baja idiopática y la controversia que generó a nivel de la comunidad científica a nivel internacional, nos llevó al diseño de un estudio con grupo control en el que evaluaríamos la eficacia de dos modalidades de tratamiento, uno con aGnRH, el otro un tratamiento combinado con aGnRH y GH.

Iniciamos entonces un estudio piloto, abierto, prospectivo, aleatorizado y paralelo con tres grupos de tratamiento. Los sujetos a estudiar son pacientes puberales de ambos sexos con diagnóstico de talla baja familiar que debían cumplir los siguientes criterios: Inclusión: edad cronológica (EC) de  $11,5 \pm 1$  año en niñas y  $12,5 \pm 1$  años en niños (G2 y/o P2 y volumen testicular  $\geq 4$ cc para niños; S2 y/o P2 para niñas). Con velocidad de crecimiento  $\leq$  P50, pronóstico de talla adulta  $<$  P10 (Mark2-TW2),



SD de talla < P3 (Tanner). Talla materna y/o paterna  $\leq$  P3 (Tanner). Test de secreción de GH: normal. Edad ósea  $\pm$  1 año de EC. Edad gestacional: 37-42 semanas. Talla y peso al nacer  $\geq$  P3 (Gaidner-Pearson). Deben dar el consentimiento informado y no cumplir ningún criterio de exclusión: presencia de cualquier otra endocrinopatía asociada, enfermedad maligna, talla baja debida a patología orgánica del eje hipotálamo-hipofisario, pacientes que en los dos años anteriores al estudio estuvieran tratados con rhGH o esteroides sexuales, displasias óseas del eje axial, cromosopatías, presencia de enfermedades crónicas (diabetes, talasemia, nefropatía, hepatopatía, cardiopatía, etc.), pacientes que hayan sido tratados con esteroides a dosis altas, pacientes en los que se prevea el no seguimiento del protocolo o que participen en otro ensayo clínico, pacientes con tratamiento concomitante que pudiese interferir con la evaluación de la eficacia.

Para el inicio del estudio se obtuvo tanto la autorización del Comité Ético de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela como de la DGFP del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Nos fijamos tres objetivos principales de investigación:

- Determinar la opción terapéutica que consiga el mejor SDS de talla final en niños afectados de talla baja familiar.
- Establecer cuáles son los parámetros que puedan predecir mejor la respuesta posterior al tratamiento con rhGH y/o análogos GnRH (aGnRH).

- Describir alteraciones moleculares a nivel del eje GH-IGF-1 en un grupo de pacientes afectados de talla baja familiar.

Se seleccionaron 30 pacientes que cumplen los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión los cuales han sido distribuidos aleatoriamente en tres grupos (10/grupo):

Grupo I: control (sin tratamiento).

Grupo II: tratamiento con análogos de gonadotropinas (aGnRH).

Grupo III: tratamiento con rhGH + análogos de gonadotropinas.

La pauta de tratamiento es: rhGH: 0,9 UI/kg/semana y de análogos de GnRH (aGnRH): 0,06 mg/kg/28 días.

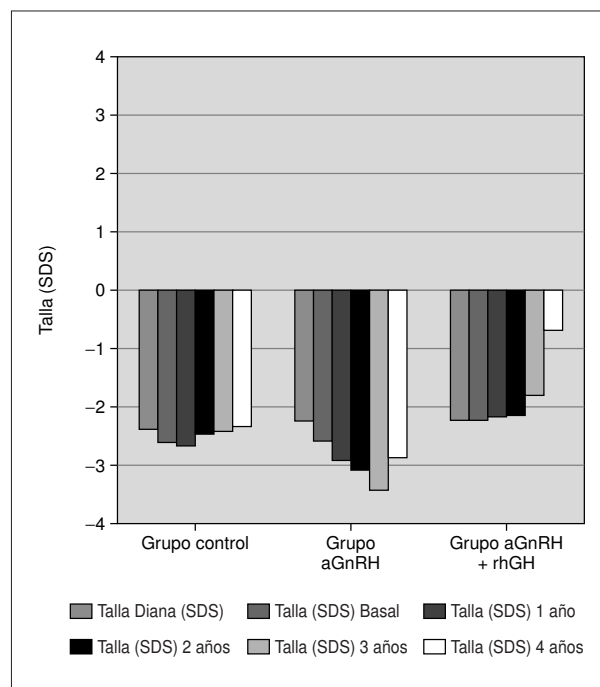
Todos los pacientes son valorados en condiciones basales y cada 3 meses hasta alcanzar la talla final, definida por una velocidad de crecimiento < 2 cm/año. Se evalúan desde el punto de vista antropométrico, bioquímico, hormonal y genéticamente.

Cabe señalar que los criterios de inclusión estrictos que se han seguido y que avalan la validez de los resultados debido a la homogeneidad de la muestra, ha ocasionado una gran dificultad en la selección e incorporación de pacientes.

### TRATAMIENTO COMBINADO CON ANÁLOGOS DE GnRH Y GH EN LA TALLA BAJA FAMILIAR. AVANCE DE LOS RESULTADOS FINALES

Luego de más de 5 años de estudio y seguimiento de estos pacientes, comenzamos a tener evidencia de resultados finales. En este tiempo, con la idea de observar y presentar los cambios evolutivos, hemos realizado anualmente diferentes análisis estadísticos que nos han permitido vislumbrar posibles resultados y que periódicamente hemos comunicado en diferentes reuniones<sup>44-46</sup>.

Resulta, sin duda, prematuro hablar de resultados definitivos. Hasta el momento, de los 30 pacientes involucrados en el estudio, 5 del grupo control (4 niñas y 1 niño), 4 del grupo tratado con aGnRH (2 niñas y 2 niños) y 3 niñas del grupo con tratamiento combinado de aGnRH y GH, han alcanzado la talla adulta. Durante este tiempo el análisis de la evolución del SDS de talla, el pronóstico de talla final, y la ganancia de talla con respecto a la talla genética o diana esperada (fig. 3), mostraban que el grupo que recibe tratamiento con rhGH + análogos de gonadotropinas se perfilaba como la mejor opción terapéutica a seguir en la talla baja familiar, de tal manera que tanto el SDS de la talla como el pronóstico de talla final eran mejores que los observados en los grupos I y II (grupo control y tratado con análogos de GnRH, respectivamente). También era este grupo, el que presentaba una ganancia mayor en la



**Figura 3.** SDS de Talla Diana y evolución del SDS de la Talla en los grupos de tratamiento I (control), II (aGnRH), y III (aGnRH + GH) en el tratamiento de la talla baja familiar.

TABLA 1. Tallas finales y relación con talla inicial y talla diana en tres pacientes con diagnóstico de talla baja familiar y tratamiento con aGnRH + GH

Paciente	Edad inicial	Talla inicial (cm)	SDS talla inicial	Talla diana (cm)	Pronóstico de talla final al inicio del tratamiento (cm)	Talla final (cm)	SDS talla final
1	-0,02	12,4	136,5	-2,84	146,5	153,7	162,1
2	-0,42	11,9	136	-2,18	149	153	159,7
3	-0,32	11,8	136,1	-2,02	151	152,8	160,3

evolución del SDS de talla y del PTA (pronóstico de talla adulta) al compararlos con la talla diana.

Los resultados finales hasta ahora obtenidos (tablas 1 y 2) y los datos evolutivos<sup>44-46</sup>, parecen confirmar nuestra presunción inicial acerca del tratamiento combinado (aGnRH + GH) y sus posibles beneficios en el tratamiento de la talla baja familiar. Observamos así, como las tres pacientes del grupo de tratamiento III (aGnRH + GH) que han alcanzado talla final (tabla 1) han presentado un cambio significativo de su SDS de talla con respecto al inicio del estudio, y no sólo esto, sino que también lo presentan en relación al pronóstico de talla final inicial y talla diana. De tal manera que estos pacientes, de encontrarse al inicio del ensayo clínico con tallas inferiores al P3 se acercan actualmente a tallas cercanas a la media poblacional (tabla 2). Estos datos concuerdan claramente con la evolución que habíamos observado en este grupo desde un inicio (fig. 3).

En cuanto al grupo control (tabla 2), las tallas alcanzadas corresponden a las esperadas para su diagnóstico de talla baja familiar, siendo en todos los casos inferiores a -2 SDS y concordantes con la talla diana, lo que reafirma además la homogeneidad y criterios de inclusión estrictos del estudio. Ya en relación al grupo tratado sólo con análogos, los resultados no parecen ser prometedores (tabla 2), lo que coincide con otros estudios. Vemos, como a pesar de que evolutivamente habíamos apreciado un enlentecimiento significativo de la maduración ósea que implicaba una mejoría del pronóstico de talla adulta de este grupo, que se acompañaba de cambios positivos en cuanto al SDS de la talla una vez que suspendían el tratamiento con el aGnRH, la ganancia final de talla está alrededor de 2 cm en relación al grupo control y a la talla diana.

Estos resultados finales preliminares alientan nuestro optimismo inicial en cuanto al tratamiento combinado con aGnRH + GH. Consideramos, sin embargo, que lo más importante continuará siendo la identificación de elementos predictivos de respuesta terapéutica, aunado al estudio de las implicaciones que puedan tener los hallazgos genéticos que hemos encontrado en los genes GH1 y receptor de GH, no sólo por su implicación en la etiopatogenia de la talla baja idiopática sino por sus posibles interrelaciones con la respuesta al tratamiento.

TABLA 2. Resultados preliminares. Tallas finales de las niñas en los diferentes grupos de tratamiento

Grupo de TTO	n (niñas)	Talla final (media) (cm)	SDS de talla final	Percentil de talla final (Tanner)
Control (I)	4	147,3	-2,48	0,7
aGnRH (II)	2	149,7	-2,08	1,9
aGnRH + GH (III)	3	160,7	0,25	40

### Agradecimientos

A nuestros compañeros pediatras, tanto de atención primaria como hospitalaria de Galicia, por su colaboración en la fase de inclusión de pacientes en este estudio: Dr. J.M. Pérez Gallego (Dpto. de Pediatría. Hosp. Juan Canalejo. A Coruña), Dr. L. García Alonso (Dpto. de Pediatría. Hosp. Juan Canalejo. A Coruña), Dr. R. Fernández Prieto (Dpto. de Pediatría. Hosp Arquitecto Marcide. A Coruña), Dr. S. Durán Rivas (Centro de Salud de Narón. A Coruña), Dr. G. González Lorenzo (Dpto. de Pediatría. Hosp Provincial. Pontevedra), Dr. D. González Lestón (Dpto. de Pediatría. Hosp. Xeral Cies. Pontevedra), Dr. A. Buceta Castiñeiras (Centro de Salud de Cambados. Pontevedra).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Yturriaga R. Semiología clínica del crecimiento: Talla baja idiopática. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, eds. Hipocrecimiento. 1999; p. 3-22.
2. Hernández Rodríguez M. El patrón de crecimiento humano y su evaluación. En: Pombo M, ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; p. 244-74.
3. Pombo M, Rodríguez Hierro F, Castro-Pereira R. Patología de la hipofisis. En: Cruz M, ed. Tratado de Pediatría. Madrid: Ergón, 2001; p. 870-85.
4. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. Growth Horm IGF Res 2001;11:137-65.
5. Castro-Feijóo L, Pombo Arias M. Pruebas bioquímicas. Hormona y factores de crecimiento 2002;5:36-43.
6. Argente J, Pérez Jurado LA, Sotos J. Bases moleculares de la patología del crecimiento. Rev Esp Pediatr 2000;56:94-118.

7. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev* 2002;23:431-42.
8. Quinteiro García C, Castro-Feijóo L, Loidi Fernández de Trocóniz L, Barreiro Conde J, Fernández Toral J, Domínguez Puente F, Pombo Arias M. Patología molecular a nivel del eje de la hormona de crecimiento. En: Pombo M et al, eds. *Avances en Pediatría X*. Universidad de Santiago de Compostela. A Coruña 2001; p. 11-31.
9. Cassorla F, Gaete X. Clasificación y valoración de la talla baja. En: Pombo M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; p. 275-89.
10. Castro-Feijóo L, Pombo M. Diagnóstico del retraso del crecimiento. *Endocrinol Nutr* 2003;50:216-36.
11. Pombo M. Retrasos de crecimiento. En: Nogales A, ed. *Monografías de Pediatría*. Madrid: Grupo Aula Médica SA, 1997.
12. Ciaccio M, Rivarola MA, Belgorosky A. Talla baja idiopática. En: Pombo M, ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002; p. 283-9.
13. Pombo M, Mosteiro P, Barreiro J, Quinteiro C, Castro JR, Perez-Gallego JM, González-Lestón D, González-Lorenzo G. Etiopatogenia y tratamiento de la talla baja idiopática. *Hormona y factores de crecimiento*, 1998;3:44-52.
14. Ranke MB. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 1996;45(Suppl 2):64-6.
15. Pasquino AM, Albanese A, Bozzola M, Butler GE, Buzi F, Cherubini V, Chiarelli F, Cavallo L, Drop SL, Stanhope R, Kelnar CJ. International Workshop on Management of Puberty for Optimum Auxological Results. Idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(Suppl 2):967-74.
16. Quinteiro C, Castro-Feijóo L, Loidi L, Barreiro J, de la Fuente M, Domínguez F, Pombo M. Novel mutation involving the translation initiation codon of the growth hormone receptor gene (GHR) in a patient with Laron syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1041-5.
17. Zvi Laron. Laron syndrome (Primary Growth Hormone Resistance or Insensitivity): The Personal Experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1031-44.
18. Goddard AD, Dowd P, Chernauek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R, Hopwood N, Kaplan S, Plotnick L, Rogol A, Rosenfield R, Saenger P, Mauras N, Hershkopf R, Angulo M, Attie K. Partial growth-hormone insensitivity: the role of growth-hormone receptor mutations in idiopathic short stature. *J Pediatr* 1997;131:551-5.
19. Sanchez JE, Perera E, Baumbach L, Cleveland WW. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4079-83.
20. Castro-Feijóo L, Quinteiro García C, Campbell Cruz J, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. Tratamiento con análogos de GnRH y GH en niños con talla baja familiar. *An Esp Pediatr* 2002;56(Supl 4):106-12.
21. Noeker M, Haverkamp F. Adjustment in conditions with short stature: A conceptual framework. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:1585-94.
22. Bernasconi S, Arrigo T, Wasniewski M, Ghizzoni L, Ruggeri C, Di Pasquale G, Vottero A, De Luca F. Long-term results with growth hormone therapy in idiopathic hypopituitarism. *Horm Res* 2000;53:55-9.
23. Municchi G, Rose S, Pescovitz O, Barnes K, Cassorla F, Cutler GB. Effect of Deslorelin Induced pubertal delay on the growth of adolescents with short stature and normally timed puberty: preliminary results. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1334-9.
24. Brauner R, Adan L, Malandry F, Zantlifer. Adult height in girls with idiopathic true precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;79:415-20.
25. Kamp GA, Waelkens JJJ, Muinck Keizer-Schrama SMPF de, Delemarre-van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, Wit JM. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child* 2002;87:215-20.
26. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence-Part 2: Growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:323-41.
27. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Kovach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in man. *N Engl J Med* 1994;331:1056-61.
28. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Quin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3689-96.
29. Wickman S, Sipilä I, Dunkel L, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1743-8.
30. Dunkel L, wickman S. Novel treatment of short stature with aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86:345-56.
31. Finkelstein B, Imperiale T, Speroff T, Marrero U, Radcliffe D, Cutler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:230-40.
32. Editorial. Growth hormone treatment for idiopathic short stature. Implications for practice and Policy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:108-10.
33. Goddard AD, Dowd P, Chernauek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R, Hopwood N, Kaplan S, Plotnick L, Rogol A, Rosenfield R, Saenger P, Mauras N, Hershkopf R, Angulo M, Attie K. Partial growth-hormone insensitivity: the role of growth-hormone receptor mutations in idiopathic short stature. *J Pediatr* 1997;131:551-5.
34. Sanchez JE, Perera E, Baumbach L, Cleveland WW. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4079-83.
35. Pantel J, Machinis K, Sobier M-L, Duquesnoy P, Goossens M, Amselem S. Species-specific alternative splice mimicry at the growth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution. *J Clin Chem* 2000;275:18664-9.
36. Quinteiro C, Castro L, Loidi L, De la Fuente M, Barreiro J, Pombo M. Patient of isolated growth hormone deficiency shows a gene conversion between GH1 and GH2 genes. *Hormone Research* 2000;(Supl 2):40.
37. Hasegawa Y, Fujii K, Yamada M, Igarashi Y, Tachibama K, Tanaka T, Onigata K, Nishi Y, Kato S, Hasegawa T. Identification of novel human GH1 gene polymorphisms that are associated with growth hormone secretion and height. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1290-5.
38. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:619-22.
39. Lanes R, Gunczler P. Final adult height in short healthy children treated with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs. In *Letters to the editor*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:458.
40. López-Siguero JP, García-García E, Carralero I, Martínez-Aedo MJ. Adult height in children with idiopathic short stature treat-



- ted with growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1595-602.
41. Papatheodorou A, Evagelopoulou C, Theodoridis C, Hadjiathanasiou C, Papathanasiou A, Dellios D. Two-year GH therapy in short normal children: effect on final height. *Horm Res* 2000;53:54.
  42. Kamp GA, Waelkens JJ, Muinck Keizer-Scharama SMPF, Delemarre-van de Waal HA, Zwinderman AH, Wit JM. High dose growth hormone therapy accelerates bone age and induces early puberty in children with idiopathic short stature. 2000. *Horm Res* 2000;53:42.
  43. Kamp GA, Mul D, Waelkens JJ, Delemarre-van de Waal HA, Jansen M, Oostdijk W, Wit JM. A randomised controlled trial of combined treatment of GnRH agonist and growth hormone in normal short children. 2000. *Horm Res* 2000;53:92.
  44. Castro Feijóo L, Barreiro Conde J, Quinteiro García C, Pérez Gallego JM, García Alonso L, Durán Rivas S, Fernández Prieto R, González Lorenzo G, González Lestón D, Buceta Castiñeiras A, Pombo Arias M. Estudio de la eficacia de la hormona de crecimiento y análogos de gonadotropinas en pacientes afectos de talla baja familiar: Resultados preliminares al tercer año de seguimiento. *An Esp Pediatr* 2001;54:88-9.
  45. Castro Feijóo L, Quinteiro García C; Campbell Cruz J, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. Tratamiento con análogos de GnRH y GH en niños con talla baja familiar. *An Esp Pediatr* 2002;56:106-12.
  46. Castro-Feijóo L, Quinteiro García C, Campbell Cruz J, Barreiro Conde J, Loidi Fernández de Trocóniz L, Domínguez Puente F, Pombo Arias M. Gen del receptor de la hormona de crecimiento (RGH) y talla baja familiar. *An Esp Pediatr* 2002;56(Supl 4):114.