

ORIGINALES

Revisión del programa de déficit de somatropina en pediatría en el Hospital Universitario Virgen del Rocío

A. Lavaredas^{1*}, R. de la Puerta², C. Álvarez del Vayo³

¹Departamento de Farmacia, Escola Superior de Saúde da Universidade do Algarve, Faro, Portugal.

²Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia de Sevilla, Sevilla, España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Resumen

Objetivo: Elaborar una revisión del programa de déficit de somatropina aplicado en pediatría en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, utilizando dos grupos de pacientes, los diagnosticados con déficit de esta hormona y los nacidos pequeños para edad gestacional, con la intención de evaluar su efectividad en el primer año de tratamiento.

Método: Realización de un estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes en tratamiento con la hormona del crecimiento bajo los diagnósticos mencionados, con metodología observacional y transversal, a los cuales se aplicó un análisis estadístico con el programa *Statistical Package for Social Sciences*®.

Resultados: Tras inicio del tratamiento la velocidad de crecimiento y la talla aumentaron y la edad ósea se aproximó a la edad cronológica. En los dos grupos tratados, en el primer año de tratamiento fueron los pacientes del sexo femenino con edad comprendida entre los 0 a 12 años con déficit de la hormona del crecimiento que respondieron mejor a la terapéutica establecida.

Conclusiones: Pudimos observar que el tratamiento instituido se presentó altamente efectivo en ambos grupos de pacientes, permitiendo obtener un aumento favorable de estatura.

PALABRAS CLAVE

Crecimiento; Evolución; Efectividad; Somatropina; Tratamiento.

Programme review of somatropin deficit in pediatrics at the Hospital Universitario Virgen del Rocío

Abstract

Object: To develop a program review of somatropin deficit, applied in pediatrics at the Hospital Universitario Virgen del Rocío, using two groups of patients: the ones diagnosed with deficiency of this hormone, and those born small for gestational age, with the intention of evaluating its effectiveness in the first year of treatment.

Method: Attaining a retrospective study of the cohort of patients treated with growth hormone under the above diagnoses, with cross-sectional and observational methodology, to which we applied a statistical analysis with the *Statistical Package for Social Sciences*®.

Results: After the beginning of the treatment, the growth rate had increased and the bone age approximated to the chronologic age. In the two treated groups in the first year of treatment were the female patients aged between 0 to 12 years with a deficit of growth hormone who responded better to therapy.

Conclusions: We observed that the treatment instituted appeared highly effective in both groups of patients, allowing a favorable increase in height.

KEYWORDS

Growth; Evolution; Effectiveness; Somatropin; Treatment.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amlavaredas@gmail.com (A. M. Alcario Lavaredas).

Introducción

El Sistema Endocrino y el Sistema Nervioso tienen la capacidad de regular y coordinar la actividad de, prácticamente, todos los órganos^{1,2}. La somatotropina es la denominada hormona del crecimiento humana (GH), que es un agente anabólico y anticatabólico, que estimula el crecimiento de los huesos largos e incrementa el número y el tamaño de las células musculares^{3,4}.

El tratamiento con la GH se ha utilizado desde 1950 con la finalidad de originar un aumento de la talla final en niños y adolescentes, estando actualmente también disponible para el tratamiento de niños con talla baja secundaria^{3,5}.

Para diagnosticar el hipocrecimiento, se evalúan las concentraciones de la GH, un factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y de la proteína de unión IGF-1 tipo 3 (IGFBP-3) en la sangre y orina^{6,7}. Además de la edad cronológica debe tenerse en cuenta la edad ósea (EO), que está relacionada con el grado de desarrollo esquelético y representa el tiempo potencial de crecimiento de un individuo. Una EO retrasada indica un buen pronóstico en cuanto a la talla final en niños con problemas de crecimiento^{3,8}.

Las consecuencias a largo plazo del déficit aislado y vitalicio de la GH incluyen, además de una talla baja, una reducción proporcional de las dimensiones óseas y del volumen de la adeno-hipófisis, teniendo consecuencias negativas al nivel de la glándula tiroidea, útero, bazo y ventrículo izquierdo⁶.

En este estudio tan solo se consideraron los diagnósticos de déficit de la GH y niños nacidos pequeños para edad gestacional (PEG).

El diagnóstico de déficit de la GH es definido como la combinación de alteraciones auxológicas, clínicas, bioquímicas y metabólicas, por producción insuficiente de la GH, y consecuentemente, de IGF-1, que puede deberse a múltiples causas y puede asociarse a otras deficiencias de hormonas hipofisarias^{8,9}. Un diagnóstico de déficit de la GH requiere una talla baja, o sea, inferior a 2 desviaciones estándar (SDS), con una velocidad de crecimiento (VC) inferior al percentil (P) 10 para su edad cronológica, durante un mínimo de 12 meses y un retraso de la EO superior a un año en relación a la edad cronológica³. Se requiere, aún, la falta de respuesta a dos pruebas farmacológicas de secreción de la GH^{10,11}.

El término PEG se utiliza para describir un recién nacido cuyo peso y/o longitud al nacer es inferior a 2 SDS para su población de referencia. Tienen que conocerse la edad gestacional de los pacientes, peso, talla y perímetro craneoencefálico al nacer, además de conocer su población de origen¹³⁻¹⁵.

La dosis para tratamiento varía según la enfermedad de base y se calcula según el peso o la superficie corporal en caso de sobrepeso, suspendiéndose el tratamiento tras lograr el cierre del cartílago de crecimiento¹⁶⁻¹⁸.

El objetivo principal del trabajo consistió en comparar la efectividad del tratamiento con la GH en niños con dé-

ficit de la hormona y en niños nacidos PEG en el primer año de su aplicación.

Método

El estudio se realizó en la consulta de seguimiento farmacoterapéutico del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

La recogida de datos ocurrió desde el 1 de Febrero al 9 de Marzo del año 2011, incluyendo todos los pacientes que fueron a consulta de Endocrinología Pediátrica desde 2009 hasta la finalización del estudio, completando un período de dos años y tres meses de consultas.

La población en estudio fue constituida por todos los pacientes seguidos en el programa de déficit de somatotropina en el Hospital Infantil del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Los datos fueron obtenidos a través del Sistema de Integración de Documentación Clínica Avanzada y por la gestión de la información clínica de las consultas de Endocrinología Pediátrica, realizándose un estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes en tratamiento, con metodología observacional, transversal, con colección retrospectiva de datos.

Fueron incluidos todos los pacientes seguidos en régimen ambulatorio que tenían seguimiento en el Hospital Infantil y que habían recibido tratamiento con la GH durante su seguimiento, bajo el diagnóstico de déficit de la GH o PEG. Se excluyeron todos los pacientes que no estaban en los grupos arriba mencionados o que no presentaban un informe médico completo o padecían patologías que podrían influenciar la efectividad del tratamiento con la hormona.

Como variables dependientes del estudio se consideraron: edad, sexo, peso y talla al nacer, diagnóstico, duración del seguimiento y del tratamiento, talla y edad ósea al inicio y al final de la recogida de datos.

Como variables independientes del estudio se consideraron: patologías y fármacos concomitantes, factores de riesgo, antecedentes y entorno familiar, velocidad de crecimiento, hábitos alimentarios.

En cumplimiento de la Ley de Protección de Datos se identificó a cada paciente con un código numérico.

Los datos fueron analizados con el programa *Statistical Package for Social Sciences*[®], versión 17, realizando una base de datos general a la cual se aplicó un análisis estadístico descriptivo a través dos tests no paramétricos: *chi-square* e correlación de *Pearson*.

Resultados

Participaron en el estudio 117 pacientes, que fueron divididos en dos grupos, según su diagnóstico. El 68,4% (n = 80) de los pacientes presentaron déficit de la GH y 31,6% (n = 37) eran niños nacidos PEG.

Características socio-demográficas

La distribución de los pacientes por diagnóstico y sexo es similar para ambos grupos y en la tabla 1 están descri-

Tabla 1. Datos socio-demográficos y clínicos de los pacientes en estudio en el momento del nacimiento

Diagnóstico	Edad	Desarrollo psicomotor	Hábitos tóxicos entorno familiar	Nivel socioeconómico
Déficit GH	11,98 (± 3,08)	Normal: 91,7% Retrasado: 8,3%	11,8%	Mediano/ bueno: 96,9% Bajo/ malo: 3,1%
PEG	10,51 (± 2,9)	Normal: 84,8% Retrasado: 15,2%***	32,3%*	Mediano/ bueno: 96,8% Bajo/ malo: 3,2%

Diagnóstico	Peso al nacer (g)	Talla al nacer (cm)	Semanas de gestión	Tipo de parto	Consanguinidad
Déficit de GH	2908,37	46,67	38,87	Normal: 79,5% Cesárea: 20,5%	Sí: 0% No: 100%
PEG	2257,51	44,43	38,41*	Normal: 68,7% Cesárea: 31,3%***	Sí: 0% No: 100%

Análisis de *shi-square*: *p < 0,05 *** p < 0,001.

tas algunas de sus características socio-demográficas. Tras el análisis estadístico, fue posible constatar una correlación estadísticamente significativa del retraso psicomotor con el peso al nacer ($p < 0,001$) en pacientes PEG y en el mismo grupo de pacientes se comprobó que el porcentaje de hábitos tóxicos fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$) cuando se relacionó con el peso al nacer.

En pacientes PEG la presencia de enfermedades asociadas al problema de crecimiento tuvo una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con la talla al nacer.

Datos clínicos al nacer

En la tabla 1 pueden verse resumidos los datos clínicos de los pacientes al nacer. En pacientes PEG, la relación semanas de gestación y talla al nacer es estadísticamente

significativa ($p < 0,05$). Estos pacientes revelaron un tamaño inferior al de la restante población, motivo por el cual son catalogados de «pequeños para edad gestacional» juntamente con el peso bajo. Considerando el tipo de parto, se obtuvo una relación estadísticamente significativa cuando relacionada con la talla al nacer ($p < 0,001$). Llama la atención que los pacientes nacidos por cesárea nacen más pequeños que los nacidos de parto natural.

Evaluación diagnóstica durante el seguimiento

Talla

En la figura 1 puede observarse la evolución de talla de los pacientes de ambos grupos, con una evolución muy positiva.

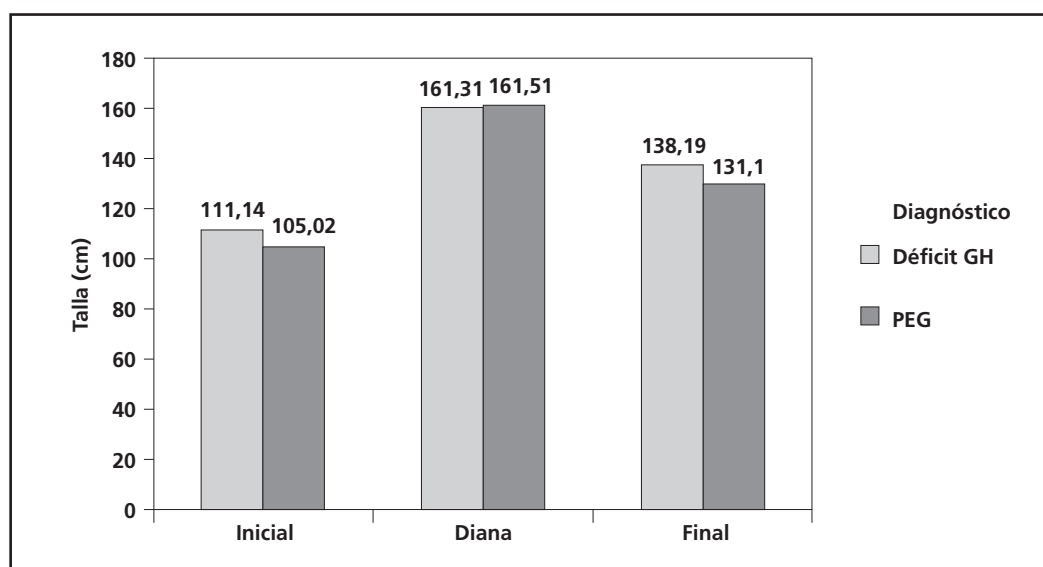


Figura 1. Relación entre talla al inicio y al final del estudio en los pacientes sometidos a tratamiento con la GH, comparada a su talla diana.

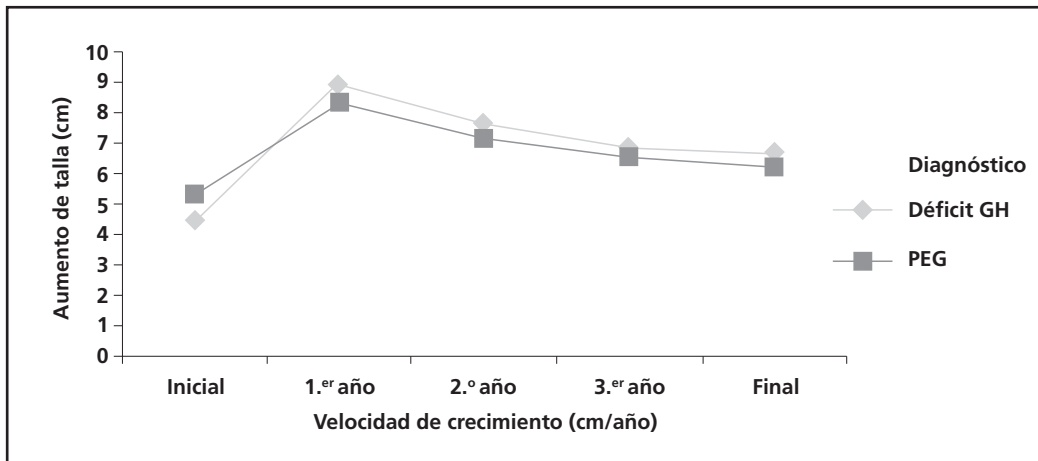


Figura 2. Velocidad media de crecimiento de los pacientes en tratamiento con la GH.

Edad ósea

Inicialmente, en pacientes con déficit de la GH, el retraso en la edad ósea (EO) variaba entre uno y dos años y en pacientes PEG, la mayoría tenía un retraso de 1 año para el mismo parámetro.

En la EO medida en la última consulta, en pacientes con déficit de la GH, en el 3,7% de los casos era concordante con la edad cronológica y en los pacientes PEG en el 37,5% de los casos la EO era concordante con la edad cronológica, incluso el 12,5% de los pacientes presentaba un adelanto de EO que podía superar un año a su edad cronológica.

Velocidad de crecimiento

En ambos grupos de pacientes ocurrió un aumento favorable en la velocidad de crecimiento (VC) desde la institución del tratamiento (figura 2). En el primer año de tratamiento los pacientes que respondieron mejor al tratamiento fueron los pacientes pre-pubertad (0-12 años), siendo el sexo femenino con déficit de la GH aquel que alcanzó mayor velocidad de crecimiento.

Efectividad del tratamiento

Comparando la VC de los pacientes en el primer año de tratamiento con las curvas de crecimiento para la población española de los cero a los dieciocho años de edad, puede decirse que el crecimiento fue muy favorable, donde el porcentaje de pacientes con crecimiento superior al percentil 50 fue de cerca del 90% para ambos grupos. Solamente en el 7,4% de los pacientes con déficit de la GH y en el 6,9% en pacientes PEG se verificaron resultados inefectivos, una vez que la VC inicial se presentaba exactamente igual o poco superior a la VC durante el tratamiento.

Discusión

Tras el inicio del tratamiento con la GH puede verse que la evolución de talla es muy notable y semejante en

los dos grupos, con un aumento que ronda los 26-27 cm. También se produjo un adelanto de la EO, llevando a que la VC disminuya gradualmente, manteniéndose siempre superior a la VC inicial.

La VC que caracterizó a los grupos en estudio está de acuerdo con el comportamiento de la población en general sometida a tratamiento con la GH^{3,13}. No observamos diferencias significativas entre los dos grupos en estudio en cuanto a los parámetros VC y efectividad del tratamiento.

En la actualidad, se mantiene siempre el mismo esquema de tratamiento, sin tener en cuenta los diferentes grados de sensibilidad individual a la hormona¹¹. Contrariamente a lo referido, los resultados obtenidos en el estudio son muy positivos y con resultados altamente efectivos, permitiendo a los pacientes con problemas de crecimiento un aumento de estatura considerable.

Agradecimientos

Mi agradecimiento al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen del Rocío por la disponibilidad para la realización de este estudio y el permiso para obtener acceso a los datos clínicos de los pacientes.

Bibliografía

1. Rang & Dale. Farmacología. 6TM Edição. Rio de Janeiro: Elsevier Editora; 2007.
2. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. Anatomía & Fisiología. 6TM edição. Loures: Lusociência; 2003.
3. Oliver J, Guillén L. Manual de Endocrinología Pediátrica. 1^ª edición. Madrid: Ergon; 2010.
4. Jaury R, Kain J, Mericq V, Rojas J, Corvalán C. Nutrition, child growth, and chronic disease prevention. *Annals of Medicine*. 2008; 40(1):11-20.
5. Kuroiwa T, Okabe Y, Hasuo K, Yasumori K, Mizushima A, Masuda K. Magnetic Resonance imaging of pituitary dwarfism. *AJNR*. 2011; 12:161-4.
6. Oliveira C, Pereira R, Filho J, Oliveira M. Consequências a longo prazo da deficiência de hormona do crescimento. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52/5.

7. Salvatori R, Aguiar-Oliveira M, Monte V, Hedges L, Santos N, Pereira R. Detection of a recurring mutation in the human growth hormone releasing hormone receptor gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57:77-80.
8. Geffner M, Dunger D. Future directions: growth prediction models. *Hormone Research*. 2007; 68 Supl 5:51-6.
9. Silva S, Sá L, Lengyel A. GH-relina e Secretagogos da Hormona de Crescimento: modulação da secreção da hormona de crescimento e perspectivas terapêuticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52/5.
10. Custódio R, Júnior C, Oliveira M. Fisiologia do eixo GH- Sistema IGF. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52:717-25.
11. Barbosa J. Qualidade de vida na deficiência isolada e genética da hormona do crescimento (GH). Efeitos da terapia de reposição com o GH. Dissertação. Sergipe: Universidade Federal de Sergipe, 2007.
12. Growth Hormone Research Society. Consensus: critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1868-70.
13. Siguero J, Valle M. Indicaciones actuales de la hormona de crecimiento en pediatria. *Jano*; 2008.
14. Dahlgren J, Wikland K. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatrics Research*. 2005;57(2):216-22.
15. Bridges N. New indications for growth hormone. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2005;90:ep7-9.
16. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocrinol Rev*. 2007;28(2):219-51.
17. Dahlgren J, Wikland K. Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. *Pediatrics Research*. 2005;57(2):216-22.
18. Francis Z, Koelega A. Growth Hormone Therapy for Children Born Small for Gestational Age: Height. *Pediatrics*. 2005;115:e458.