

V. TRATAMIENTO DE NIÑOS CON DEFICIT ESTATURAL

Uso de la asociación fluorhidroximetiltestosterona y triiodotironina

Dr. Carlos M. Colque, Profesor Adjunto de la Cátedra de Clínica Médica I. Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Dr. Carlos Soler Patiño, Encargado de la Sección Biometría del Laboratorio de Pediatría del Hospital Emilio Cívici de Mendoza, Argentina.

RESUMEN

Se ha utilizado la asociación fluorhidroximetiltestosterona y triiodotironina para estimular el crecimiento de niños con déficit de talla. El estudio estadístico demostró que el método utilizado en este grupo obtuvo resultados ampliamente significativos, y no tuvo contraindicaciones.

SUMMARY

The association of fluorhydroxymethyltestosterone and triiodothyronine has been used for stimulating growth in children with deficit in stature. The statistical study proved that the method utilized in this group had highly significant result and had no adverse reactions.

INTRODUCCION

Es frecuente que se consulte al endocrinólogo sobre retrasos pondoestaturales, y la confirmación o no del mismo surge del cotejo de las tablas correspondientes (ver Apéndice 1).

El tratamiento de estos casos era expectante, o a lo sumo se les administraba tiroides en cualquiera de sus formas, o extractos gonadotrópicos; a éstos se les agregaban vitaminas, orexígenos o anabólicos cuando se creía necesario. Los resultados eran relativamente desalentadores por lo poco predecibles.

La experiencia de Storment, Escamilla y Williams⁽¹⁾ en el año 1964, que asociaron un andrógeno (fluorhidroximetiltestosterona o fluoximesterona) con tiroides, con muy buenos resultados, nos indujo a probar el método.

MATERIAL

Los pacientes procedieron del consultorio de endocrinología del Hospital Central de Mendoza en su mayoría. Muchos de ellos fueron derivados desde el Centro Sanitario E. Coni, donde se examinaban alumnos escolares en forma periódica y desde donde el personal médico los derivaba para su estudio hospitalario.

En un principio se aceptaron niños entre 6 y 15 años de edad, de ambos sexos, descartándose afecciones que obviamente pudiesen ocasionar el déficit de desarrollo, tales como síndrome de Down, hipotiroidismo, acondroplasia, síndrome de Turner, enanismos primordiales, renales, cardiogénicos, etc., o bien otras afecciones a veces más sutiles como el síndrome de malabsorción intestinal.

En total se tomaron como preselección 139 casos, con un total de 346 semestres. Los casos que no habían completado por lo menos un semestre de tratamiento correcto no fueron tomados en cuenta. En aquellos que surgió un diag-

nóstico que justificara su retraso de desarrollo también fueron descartados.

Los pacientes fueron tratados entre 1966 y 1975. La información registrada fue elaborada en 1980; se seleccionaron para análisis 75 varones entre 12 y 15 años que hubieran cumplido por lo menos un semestre de tratamiento, habiendo casos que llegaron a 48 meses de tratamiento (ver Discusión).

METODOS

El esquema terapéutico empleado consistió en la administración de fluoximesterona a dosis entre 0,50 a 1 mg dos veces al día, asociado a tiroides, en la mayoría de los casos triiodotironina a la dosis de 20 gammas dos veces por día.

El análisis estadístico de la información fue orientado a probar la efectividad del tratamiento, teniendo en cuenta los efectos potenciales de otras variables, como edad, regresión hacia la media (ver Definición de términos - Apéndice 3) y la interacción de ambas.

Se eligió como más apropiado el método de análisis de la variancia (ANOVA) de dos vías con efectos fijos, el cual además de probar las hipótesis de la edad y regresión, provee, por la naturaleza de la variable de respuesta elegida, la información básica para verificar mediante la prueba de datos apareados, la hipótesis principal, es decir la efectividad del método terapéutico en cuestión.

RESULTADOS

El análisis de las \bar{D} en cada tercio se completó con una subdivisión etaria en tres categorías: $E_1 = 12$ años; $E_2 = 13$ años, $E_3 = 14$ y 15 años; de tal forma que cada información se halla clasificada en dos sentidos (ver tabla 2), proporcionando el arreglo básico para la aplicación del

método de análisis de la variancia (ANOVA) de dos vías con efectos fijos con el cual se someten a prueba simultáneamente las hipótesis de edad, regresión e interacción (ver tabla 3).

Hipótesis de edad: $F = 0,12$; $G. L. = 2$ no significativa.

Los promedios de $\overline{D_{E1}}$, $\overline{D_{E2}}$, $\overline{D_{E3}}$ en tercillos no difieren entre sí; las distintas edades de la muestra no alteran los resultados.

Hipótesis de interacción: en los modelos de dos vías puede detectarse cualquier tendencia a una variación con un sentido definido a medida que se producen los cruces de ambas variables, por ejemplo: $\overline{D_{E1T1}}$, $\overline{D_{E2T2}}$, $\overline{D_{E3T3}}$.

En nuestro caso la F de interacción es de 0,68 con 4 G. L. que no es significativa.

Hipótesis de regresión: $F = 0,84$; $G. L. = 2$ no significativa.

Los promedios de $\overline{D_{T1}}$, $\overline{D_{T2}}$ y $\overline{D_{T3}}$ en los tercillos no difieren entre sí. De existir un efecto de regresión hacia la media el $\overline{D_{T3}} = -2,64$ debería ser significativamente mayor que $\overline{D_{T2}} = 2,83$ y que $\overline{D_{T1}} = -2,22$.

Ya descartados los efectos de edad, regresión e interacción puede considerarse al gran promedio $\overline{D} = 2,56$ como exponente fiel del efecto del tratamiento, proporciona un valor t de Student para efectos apareados $t_{ap} = -13,20$; $p < 0,001$ como altamente significativo.

DISCUSION

El diseño de investigación elaborado presenta varias restricciones metodológicas que es válido enumerar:

- 1) El modelo de análisis se realizó a *posteriori* de la recolección de datos.
- 2) No se realizó el esquema terapéutico según la forma clásica, conformando un grupo "estudio" y otro de "control", por obvias razones éticas (ver Apéndice 2).
- 3) Debido a 2) se recurrió a tablas estaturales para control (ver Apéndice 1).
- 4) Quedaron sin valorar otras variables, aparte de las tratadas, por falta de información. Por ejemplo hubiera sido interesante considerar la talla de los padres, o saber la evolución estatural de los dos semestres previos al tratamiento.
- 5) La muestra no fue aleatoria: de todos los tratados se seleccionaron varones entre 12 y 15 años por ser el grupo mayor y más homogéneo. Así, de 139 casos se trabajó sobre 75 que forman un grupo de tamaño suficiente a los fines del estudio.

El resultado clínico de los 64 casos restantes, que abarcaban 174 semestres de tratamiento, y que incluían 28 niñas, demostró que respondían en forma similar al grupo estudiado estadísticamente. No se hizo análisis por el número

insuficiente de casos en cada grupo etario y por sexo.

La experiencia de los autores norteamericanos en el sentido de que el andrógeno a las dosis administrada no causaba virilización en las niñas fue confirmado en nuestro medio. Sin embargo se extremaron los cuidados en ese sentido y así la aparición de un ligero vello pubiano o la hipertrofia de clítoris y labios menores, aunque atribuidos a la edad de las pacientes o al ascendiente racial de la familia, hizo que se cambiara la medicación o se la suspendiera. En un solo caso hubo enronquecimiento de la voz, que desapareció dejando el tratamiento. En la actualidad se está ensayando la oxandrolona, de acuerdo con la experiencia de diversos autores.⁽³⁾ La impresión es que su eficacia clínica es algo menor que la de la fluoximesterona.

La impresión clínica es ampliamente favorable, tanto por los resultados como por la falta de reacciones secundarias adversas.

Esto se ve apoyado por el análisis de los casos que se trataron más de un semestre, y que fueron objeto del análisis estadístico. La respuesta es sostenida mientras duró el tratamiento.

APENDICE 1

El concepto de normalidad pondoestatural es estadístico: surge de la medida y pesada de gran número de sujetos ordenados por sexo y edad. Hay numerosas tablas argentinas y extranjeras, en que se tabulan poblaciones al parecer numerosas. Cosa curiosa: en esas tablas al alcance del médico común no se especifican el número total de personas de cada grupo, lo que hace que se tenga que caer en la buena fe de creer que el universo estadístico que se ha tomado es lo suficientemente amplio y correctamente distribuido.

Se cotejaron tablas norteamericanas, alemanas, argentinas y también de Mendoza. Estas últimas son incompletas, ya que no cubren todas las edades buscadas, pero son reales, como se vio por las discrepancias en algunos grupos etarios, por imperio real del corto número del muestreo del grupo. Comparando las mismas con otras más completas se ve que semestre por semestre los promedios de crecimiento son superponibles.

En base a estas comparaciones es que se optó por la tabla de Wilkins⁽²⁾ por ser sumamente completa. Esta tabla foránea contiene valores de un universo distinto del nuestro, sin embargo no hubo sesgo por dicha causa en la obtención de los resultados.

APENDICE 2

Las razones éticas que nos indujeron a no dejar un grupo de niños sin tratamiento y sólo con placebos es que juzgamos difícil engañar a los padres de los niños durante largos períodos (ya que para comparar resultados se requerían por lo menos semestres) y tampoco poder utilizar el método de períodos alternados, con drogas y placebos, porque ignorábamos si el empuje lo-

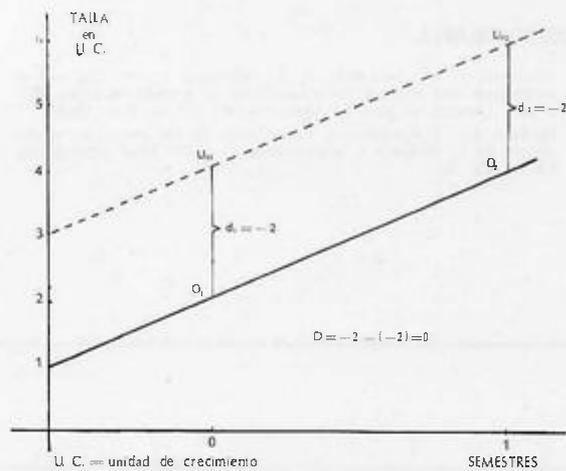
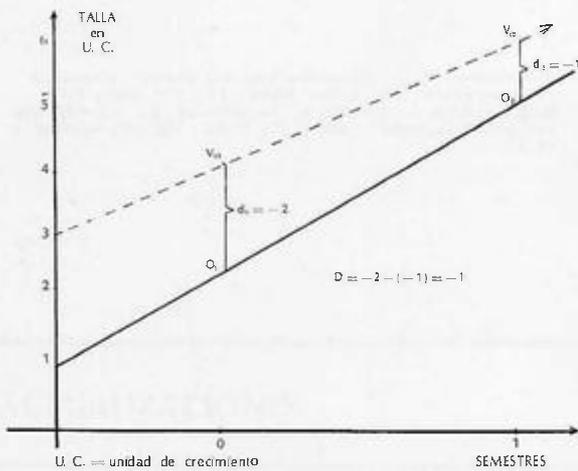


Figura 1. Ejemplo 1. Tratamiento efectivo, el niño se ha aproximado en 1 U.C. al valor de tabla. D es distinto de cero.

Figura 2. Ejemplo 2. Tratamiento inefectivo, el niño ha crecido 2 U.C., pero persiste alejado en -2 del valor de tabla. D es igual a cero.

TABLA 2

Valores D y sus promedios según tercillos y grupos etarios

	T ₁ -3,7 a -5,7	T ₂ -5,9 a -9,2	T ₃ -9,3 a -28,2	TOTAL
E ₁ 12	n: 11 D _{E₁T₁} X: -2,7	n: 9 D _{E₁T₂} X: -2,6	n: 8 D _{E₁T₃} X: -2,2	n: 28 D _{E₁} X: -2,52
E ₂ 13	n: 8 D _{E₂T₁} X: -1,7	n: 8 D _{E₂T₂} X: -3,07	n: 7 D _{E₂T₃} X: -2,7	n: 23 D _{E₂} X: -2,48
E ₃ +14 +15	n: 6 D _{E₃T₁} X: -2,06	n: 8 D _{E₃T₂} X: -2,86	n: 10 D _{E₃T₃} X: -2,07	n: 24 D _{E₃} X: -2,7
TOTAL	n: 25 D _{T₁} X: -2,22	n: 25 D _{T₂} X: -2,83	n: 25 D _{T₃} X: -2,64	n: 75 D X: -2,56

TABLA 3

ANOVA

Fuente de variación	SC	GL	S2	F
Edades	0,70	2	0,35	0,12 N. S.
Tercillos	4,80	2	2,4	0,84 N. S.
Interacción	7,80	4	1,95	0,68 N. S.
Intragrupo	187,56	66	2,84	
Total	200,86	74		

BIBLIOGRAFIA

1. Stormont, A. M.; Escamilla, R. F.; Williams, A. J.: "The use of androgens and thyroid for stimulation of growth in short children". *Annals of Internal Medicine*, 60 (nº 6), 962, 1964.
2. Wilkins, L.: "Diagnóstico y tratamiento de los trastornos endocrinos de la infancia y adolescencia". Edit. Méd. Quirúrgica, 1953, pág. 31.
3. Rosenbloom, A. L.: "Oxandrolone for growth stimulation". Correspondence. *Am. J. Dis. Child.*, 127, 751, mayo 1974.
Raiti, S.; Trías, E.; Levitsky, L.; Grosman, M. S.: "Oxandrolone and growth hormone". *Am. J. Dis. Child.*, 126, 597, noviembre 1973.