

TRATAMIENTO CON DOSIS PEQUEÑAS DE ENANTATO DE TESTOSTERONA EN EL RETRASO CONSTITUCIONAL DEL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE DEL CERRO

Dra. Eloísa' Martí, Dr. Regino Piñero,** Dra. Marianela Rodríguez,***
Dra. Olga G. Escalona*** y Dr. Pedro González*****

Se estudiaron 60 niños del sexo masculino provenientes de la Consulta de Crecimiento del Hospital Pediátrico Docente del Cerro con edades comprendidas entre 13,5 y 14,5 años, que presentaban retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo. Se dividieron en tres grupos de 20 pacientes cada uno. El primer grupo se utilizó como control, al segundo grupo se le administraron como tratamiento 100 mg de enantato de testosterona por mes durante tres meses (dosis total, 300 mg) y al tercer grupo 25 mg de enantato de testosterona por mes durante tres meses (dosis total, 75 mg). Se evaluaron el peso, la talla, la maduración ósea y el desarrollo sexual al inicio y al final de la investigación. Se utilizó el análisis de varianza multivariado (MANOVA) y se encontró diferencia significativa ($p < 0,001$) antes y después del tratamiento en todas las variables estudiadas. Se compararon los resultados del tratamiento en relación con la maduración ósea y la talla y se observó diferencia significativa ($p < 0,001$) a favor de que el tratamiento con 75 mg de enantato de testosterona (dosis total) favoreció la talla sin afectar la maduración ósea. En relación con el desarrollo sexual se observó que todos los pacientes tratados pasaron a estadios sexuales superiores en ambos grupos, y no ocurrió así en el grupo control, en el que sólo siete niños pasaron al estadio II. Se encontraron resultados cercanos a los fisiológicos en el tratamiento con dosis pequeñas de enantato de testosterona, pues se obtuvo un incremento de la talla similar al incremento de la maduración ósea y se inició en todos el desarrollo sexual.

INTRODUCCION

En la consulta diaria del endocrinólogo y del pediatra se presentan con frecuencia niños que tienen un inadecuado crecimiento y desarrollo, en los cuales la baja estatura y el escaso desarrollo sexual son motivos de gran preocupación por parte del paciente y de la familia y ésta se incrementa cuando el niño llega al tiempo en que el resto de sus compañeros en edades similares han comenzado un ritmo acelerado de crecimiento y presentan los primeros cambios del desarrollo sexual. Estas diferencias en un mismo grupo de edad, condicionan problemas prácticos en la vida colectiva de los niños; esto hace que adopten una conducta que limita sus actividades sociales y

* Especialista de I Grado en Pediatría. Instructora de Pediatría.

** Especialista de II Grado en Endocrinología. Instructor de Pediatría.

*** Especialista de I Grado en Pediatría.

**** Especialista de I Grado en Endocrinología. Instructor de Pediatría.

físicas. Dentro de los diversos trastornos del crecimiento, el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) es considerado¹⁻⁵ como una de las causas más comunes de baja talla, estos niños presentan una edad-talla de dos a cuatro años inferior a la edad cronológica y una edad ósea también retrasada de dos a cuatro años inferior a la edad cronológica, con un peso corporal de acuerdo con la edad-talla.³ Las relaciones edad-talla, edad ósea y edad-peso, suelen coincidir, y estos niños se encuentran de dos a cuatro años por debajo de lo esperado para su edad, la pubertad ocurre en relación con su edad biológica y no de acuerdo con su edad cronológica, es decir, más tardíamente.⁶⁻⁷ Por lo antes expuesto, con respecto a los complejos de inferioridad que pueden presentar estos pacientes, se llega a que el médico de asistencia en ocasiones valore el uso de medicamentos androgénicos que inicien los cambios puberales; el objetivo de esta investigación fue constatar si con dosis más pequeñas de andrógenos (enantato de testosterona) que las usadas habitualmente, se logra el inicio de los cambios puberales sin provocar el indeseado efecto de acelerar más el incremento de la maduración ósea que el incremento de la talla.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 60 niños del sexo masculino provenientes de la Consulta de Crecimiento (Endocrinología) del Hospital Pediátrico Docente del Cerro, con edades comprendidas entre 13,5 y 14,5 años, con retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo. Se consideró con esta variante a todos los niños que tuvieran una edad-talla y una maduración ósea (edad ósea) de dos a cuatro años inferior a la edad cronológica, acompañado de un retraso en su desarrollo sexual (genitales externos), estadios I y II de Tanner.

Se excluyeron los niños que presentaban historia de prematuridad, bajo peso al nacer, antecedentes de malnutrición por defecto, malformaciones somáticas o sexuales, cromatina oral positiva, endocrinopatías, enfermedades crónicas (asma, diabetes, cardiopatías, etcétera) enfermedades genéticas que afectan el crecimiento, enfermedades maternas durante el embarazo que afectan la talla, y administración previa de medicamentos (tiroideos, anabólicos y andrógenos).

Los pacientes seleccionados fueron evaluados al inicio y al final del tratamiento (seis meses después), además de llevar un seguimiento periódico. Se formaron tres grupos de 20 niños cada uno de forma aleatoria según su llegada a consulta.

Grupo 1 (20 niños): grupo control. Se observaron durante seis meses sin tratamiento.

Grupo 2 (20 niños): se le administraron a estos niños 300 mg de enantato de testosterona en tres subdosis de 100 mg por mes; se observaron durante seis meses.

Grupo 3 (20 niños): se le administraron 75 mg de enantato de testosterona en tres subdosis de 25 mg por mes; se observaron durante seis meses.

Los registros de la talla (en centímetros) y del peso (en kilogramos) se realizaron al inicio de la investigación y a los seis meses de iniciado el tratamiento; fueron obtenidos por un mismo técnico de antropometría, según las normas establecidas internacionalmente y con la utilización de la balanza y el tallímetro modelo DETECTO. La talla y el peso fueron interpretados

según los patrones nacionales.¹ La edad ósea se evaluó al inicio y a los seis meses de la investigación y se comparó con el Atlas de Greulich y Pyle⁸ para su interpretación.

Se evaluaron en todos los pacientes, al inicio y al final de la investigación, el desarrollo del vello pubiano, el pene y los testes, según los estadios de Tanner.⁶

El método estadístico utilizado fue el análisis de varianza multivariado (MANOVA).

RESULTADOS

La edad promedio (\bar{X}) en años al inicio del estudio se muestra en la tabla 1.

TABLA 1. Edad cronológica promedio (\bar{X}) en años al inicio del estudio

Grupos	Años (\bar{X})	DE
I	13,92	± 0,42
II	13,96	± 0,51
III	13,71	± 0,41

El peso promedio se expresa en la tabla 2. Se observa que el incremento del peso a los seis meses de iniciado el estudio fue de 1,65 kg para el grupo I, de 3,18 kg para el grupo II y de 2,24 kg para el grupo III.

TABLA 2. Peso (\bar{X}) en kilogramos

Grupos	Peso inicial (\bar{X})	DE	Peso final (\bar{X})	DE	Incremento (\bar{X})
I	35,03	± 6,02	36,68	± 6,27	1,65
II	34,06	± 6,00	37,24	± 6,37	3,18
III	35,63	± 6,27	37,87	± 6,08	2,24

La talla promedio, al inicio y al final del estudio, se expone en la tabla 3 y en cuanto al incremento se observa que para el grupo I fue de 2,1 cm y de 4,5 y 4,6 cm para los grupos III y IV respectivamente.

En la tabla 4 vemos la maduración ósea promedio y el incremento fue de 0,55; 1,5 y 0,75 años promedio para los tres grupos respectivamente.

El desarrollo sexual en cuanto al pene, los testes y el vello pubiano se expone en las tablas 5 y 6.

TABLA 3. Talla promedio (\bar{X}) en centímetros

Grupos	Talla inicial (\bar{X})	DE	Talla final (\bar{X})	DE	Incremento (\bar{X})
I	141,48	± 6,10	143,58	± 6,30	2,1
II	142,07	± 5,66	146,57	± 5,89	4,5
III	142,45	± 6,30	147,07	± 6,15	4,6

TABLA 4. Maduración ósea promedio (\bar{X}) en años

Grupos	Maduración inicial (\bar{X})	DE	Maduración final (\bar{X})	DE	Incremento (\bar{X})
I	11,12	± 0,80	11,67	± 0,65	0,55
II	10,55	± 0,94	12,05	± 1,19	1,50
III	10,75	± 0,91	11,50	± 1,05	0,75

TABLA 5. Desarrollo sexual (pene y testes)

Grupos	Estadio inicial					Estadio final				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
I	20					7	13			
II	4	16						12	7	1
III	14	6					9	7	4	

TABLA 6. Desarrollo sexual (vello pubiano)

Grupos	Estadio inicial					Estadio final				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
I	20					7	13			
II	4	16						12	7	1
III	14	6					9	7	4	

Al comparar los grupos tratados con enantato de testosterona vemos que existen diferencias significativas ($p < 0,001$) antes y después del tratamiento en todas las variables utilizadas, cuando comparamos los resultados del tratamiento en relación con la maduración ósea y la talla, observamos diferencias significativas ($p < 0,001$) a favor de que el tratamiento con dosis de 25 mg de enantato de testosterona por mes durante 3 meses (grupo III) favoreció el incremento de la talla sin afectar la maduración ósea.

En relación con el desarrollo sexual observamos que todos los pacientes tratados pasaron a estadios superiores de desarrollo sexual en ambos grupos, no así en el grupo control (grupo I) en que siete niños permanecieron en el estadio sexual I, y los restantes pasaron solamente al estadio sexual II.

COMENTARIOS

El crecimiento normal está regulado, entre otros factores, por la interacción de glándulas endocrinas y del sistema esquelético, principalmente a través de somatomedinas. La hormona del crecimiento (Gh), la insulina, los sexoesteroides y las hormonas tiroideas, incrementan el crecimiento y la maduración ósea, los glucocorticoides en exceso retrasan estos procesos.^{3 9-11} La vitamina D (hormona D), la paratohormona (PTH) y la calcitonina, intervienen en el desarrollo esquelético y la osificación; en estudios recientes se han demostrado las acciones favorecedoras de la liberación de Gh por hormonas gonadales, y que la Gh a su vez provoca incremento en la producción de PTH y de 1,25 dihidroxivitamina D.¹⁰ El retraso constitucional de la pubertad es uno de los trastornos más frecuentes en endocrinología pediátrica. Aunque puede ocurrir en ambos sexos, provoca mayor preocupación y ansiedad en los padres y pacientes cuando ocurre en el varón. Estos niños generalmente presentan retraso en la maduración ósea sexual y retraso en la talla, porque los tejidos de su organismo son lentos en madurar, aunque al final lo hacen normalmente pero de forma más tardía, y alcanzan la talla adulta esperada. Es frecuente la historia familiar de este tipo de patrón de crecimiento, se han usado múltiples tratamientos en el retraso constitucional del crecimiento y el desarrollo. Estos han sido: gonadotropina coriónica,^{2 12 13} tiroides más andrógenos,¹⁴ esteroides anabólicos como la metiltestosterona,¹⁵ propionato de testosterona,¹⁶ oxandrolona¹⁷ y enantato de testosterona¹⁸ e incluso betabloqueadores que favorecen la liberación de Gh.¹⁹

La testosterona desempeña un papel favorecedor sobre la liberación de Gh ante ciertos estímulos, usada en tiempo limitado y con indicaciones precisas.^{16 18}

Uno de los efectos que más se enfatiza en el tratamiento con andrógenos es el relacionado con la maduración ósea, pues si bien se conoce que desencadena el «estirón» puberal, también acelera la maduración ósea y esto podría afectar la talla final porque se puede producir una consolidación epifisaria temprana.^{9 18}

La búsqueda de un medicamento que aumente la talla sin afectar indirectamente la maduración ósea ha sido objeto de muchos investigadores. La edad para iniciar el tratamiento androgénico ha sido también punto de discrepancia; no obstante, la mayoría de los autores coinciden en que no debe

ser utilizada en niños menores de 13,5 a 14,5 años, teniendo en cuenta dos condiciones:

1. La posibilidad de que el tratamiento androgénico acelere demasiado la maduración ósea (la edad ósea se acelera más en el tratamiento de niños con corta edad).
2. Cuando los andrógenos se utilizan al inicio de la adolescencia mejora la respuesta a la liberación de Gh.^{18 20}

Se acepta que el «estirón» del crecimiento que se observa en los muchachos durante la pubertad, es el resultado de la acción de los andrógenos, sin embargo, estos cambios no son producidos exclusivamente por ellos sino por otros factores asociados, entre ellos la Gh.^{2 3} El período del «estirón» indica el inicio de una aceleración en la mineralización, al mismo tiempo que se incrementa el nivel de estosterona sérica, lo que indica que la misma realiza una función importante en ambos procesos. Este punto de vista se refuerza con las observaciones en niños con retraso puberal en los cuales el mantenimiento de niveles bajos de testosterona posponen el inicio del «estirón» del crecimiento y la aceleración de la mineralización ósea.²¹

Díaz²² relacionó en nuestro medio los niveles de testosterona sérica en adolescentes varones con la edad cronológica, el volumen testicular y otros parámetros de desarrollo físico y sexual, y halló relación estadística significativa entre el nivel de estas hormonas y las distintas variables. González¹⁸ estudió en nuestro medio la respuesta de la Gh a la hipoglicemia insulínica antes y después del tratamiento con el enantato de testosterona en un grupo de pacientes con RCDD y encontró mejoría de la liberación de Gh después del tratamiento, pero también comprobó que con la dosis de 100 mg mensuales por 6 meses (dosis total 600 mg) el incremento de la maduración ósea fue mayor que el incremento en la talla, aunque éste no sobrepasó la edad cronológica.

En nuestro estudio constatamos que con el tratamiento con dosis de 25 mg por mes durante 3 meses (dosis total, 75 mg) se favoreció la aparición del desarrollo sexual y mejoró la talla sin afectar la maduración ósea; en cambio, en el grupo tratado con una dosis total de 300 mg (100 mg por mes durante 3 meses) se mostró un incremento de maduración ósea que aunque no excedió a la edad cronológica, fue superior al incremento obtenido en la talla; por lo que concluimos que con las dosis pequeñas de testosterona usadas en el tercer grupo (dosis total, 75 mg) obtuvimos resultados cercanos a lo fisiológico; queremos señalar que para evaluar adecuadamente el efecto del tratamiento androgénico no debemos estudiar aisladamente un solo parámetro, que los efectos sobre la maduración ósea deben medirse por el incremento sufrido con el tratamiento, la relación de este incremento con el de la talla y su relación con la edad cronológica, además de la valoración a largo plazo de la talla final que quizás sea la medición más efectiva. El incremento en peso no es, al parecer, una medida importante en la valoración del crecimiento.

SUMMARY

Sixty boys from the Growth Outpatient Service, aged 13.5-14.5 years, who presented constitutional growth and development retardation, were studied. They were clustered

into three groups of 20 patients each one. The first group was used as control; the second group was treated with 100 mg of testosterone enanthate, monthly, during three months (total dosis: 300 mg); and the third one was treated with 25 mg of testosterone enanthate, monthly, during three months (total dosis: 75 mg). Weight, height, bone maturation and sexual development were evaluated at the beginning and end of the investigation. Multivariate variance analysis (MANOVA) was used and a significant difference ($p < 0,001$) before and after treatment was found in all variables under study. Results obtained with both treatments, in relation to bone maturation and height, were compared and a significant difference ($P < 0,001$) favoring that treatment with 75 mg of testosterone enanthate (total dosis) favored height, without affectation of bone maturation, was observed. In relation to sexual development, it was observed that in both groups all patients treated reached higher sexual stages, but it did not occur in the control group, where only seven boys reached stage II. Results close to physiologic results were found in children treated with small dosis of testosterone enanthate, since and increase of height similar to increase of bone maturation and sexual development was started in all the boys.

RÉSUMÉ

On a étudié 60 enfants du sexe masculin provenant de la Consultation de Croissance, âgés entre 13,5 et 14,5 ans, qui présentaient un retard constitutionnel de la croissance et du développement. Ils ont été distribués en trois groupes de 20 individus chacun. Le premier groupe a été utilisé comme contrôle, le deuxième a reçu, un traitement par 100 mg d'énanthate de testostérone par mois pendant trois mois (dose totale de 300 mg) et le troisième groupe a reçu, 25 mg d'énanthate de testostérone par mois pendant trois mois (dose totale de 75 mg). On a évalué le poids, la taille, la maturation osseuse et le développement sexuel au début et à la fin de la recherche. On a utilisé l'analyse de variance multivariée (MANOVA) et on a constaté une différence significative ($p < 0,001$) avant et après le traitement dans toutes les variables étudiées. Les résultats du traitement ont été comparés en ce qui concerne la maturation osseuse et la taille, et il a été observé une différence marquée ($p < 0,001$) en faveur du traitement par 75 mg d'énanthate de testostérone (dose totale, puisqu'il a favorisé la taille sans toucher la maturation osseuse. Du point de vue du développement sexuel, il a été observé que tous les patients traités sont passés à des stades sexuels supérieurs dans les deux groupes, ce qui n'est pas arrivé chez le groupe de contrôle, où seulement sept enfants sont passés au stade II. Il a été observé des résultats voisins à ce qui est physiologique dans le traitement par faibles doses d'énanthate de testostérone, car l'accroissement de la taille a été similaire à l'accroissement de la maturation osseuse et chez tous a débuté le développement sexuel.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jordan, J.: Desarrollo del Adolescente. Actualidad en Medicina. Serie Información Temática 2(10): 1978.
2. Wilkins, L.: The diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in children and Adolescence. 3th ed. Springfield, Charles, C. Thomas, 1965.
3. Güell, R.: Temas de Endocrinología Infantil. La Habana, Ed. Organismos. Instituto Cubano del Libro, 1974.
4. Rimoin, D. L.; W. A. Horton: Short Stature (part II). J Pediatr 92: 697, 1978.
5. Dierich, J.: Esteroides Anabolizantes y Crecimiento. Rev Clin Esp 120: 515, 1971.
6. Tanner, J.: Crecimiento y Endocrinología del Adolescente. En: Gardner, L. I. (Ed.): Enfermedades Genéticas y Endocrinas de la Infancia. Barcelona, Ed. Salvat, 1971.
7. Roger, P.: Crecimiento. En: Baulier, E. et al.: (Eds.): Glándulas Endocrinas. Serie Patología Médica No. 10. Barcelona, Ed. Expaxs, 1973.

8. *Greulich, W.; S. Pyle: Radiography Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. Stanford University Press, 1959.*
9. *Cos, W. S. et al.: Factores endocrinos sobre el crecimiento y desarrollo III. Efecto de los glucocorticoides. Bol Med Hosp Inf Mex 28: 265, 1971.*
10. *Krabbe, S. et al.: Mineralización ósea, crecimiento óseo y mineralización durante los años de crecimiento puberal. Concepto unificado. Arch Dis Child 5: 359, 1982.*
11. *Número Monográfico sobre fisiología y patología de la hormona del crecimiento. Rev Esp Ped 42: 247, 1985.*
12. *Dorff, G.: Chorionic Gonadotropic effects on Height and Osseous development in sexually under development in young boys. Endocrinology 27: 403, 1940.*
13. *Gordon, M. B.; F. Elmore: Effect of Chorionic Gonadotropic hormone and male sex hormone. On Height increase and bone Development. J Clin Endocrinol 2: 715, 1942.*
14. *Stormont, A. et al.: The use of androgens and Thyroides for stimulation growth in short children. Effects on bone maturity and Linear growth. Am Intern Med 60: 962, 1957.*
15. *Bayley, N. et al.: Long-Term experience with methyltestosterone as a growth stimulant in short imatured boys. Pediatr Clin North Am 4: 819, 1957.*
16. *Deamer, W. C.: Estimulation of growth in boys Sublingual testosterone therapy. Am J Dis Child 75: 850, 1948.*
17. *Usban, M. D. et al.: Oxandrolone Therapy in patient with Turner's syndrome. J Pediatr 94: 823, 1979.*
18. *González, P.: Retraso constitucional del crecimiento y desarrollo. Tratamiento con enantato de testosterona. Ciudad de La Habana, Tesis de grado, 1980.*
19. *Güell, R.: Propanolol y crecimiento. (Presentado para su publicación.)*
20. *Kaplan, J. et al.: Constitutional delay of growth and development, effect of Treatment with androgens. J Pediatr 82: 38, 1973.*
21. *Krabbe, S. et al.: Effect of Puberty on rates of bone growth and mineralization. Arch Dis Child 54: 950, 1979.*
22. *Díaz, M. et al.: Niveles de Testosterona séricos y desarrollo físico en adolescentes. Rev Cubana Pediatr 55: 245, 1983.*

Recibido: 22 de julio de 1987. Aprobado: 28 de noviembre de 1987.

Dra. *Eloisa Martí*. Hospital Pediátrico Docente del Cerro. Calzada del Cerro No. 2002, municipio Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba.