



TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO

Estrógenos: cuestión de altura

Los estrógenos juegan un papel fundamental en el cierre de la epífisis en ambos sexos, por lo que la inhibición de la síntesis estrogénica podría dar lugar a un incremento de la altura adulta final en niños. Teniendo en cuenta la hipótesis anterior, se ha realizado un estudio que ha evaluado los efectos del letrozol, un agente inhibidor de la aromataza, en niños con retraso constitucional de la pubertad. Los resultados sugieren un aumento de la altura adulta prevista en los niños con este trastorno tratados con letrozol.

El retraso constitucional de la pubertad y del crecimiento es una alteración en adolescentes bajos con un retraso en la pubertad y en la edad ósea que no presentan otra enfermedad subyacente. La suposición de que la altura final que se alcanza en estos niños es la apropiada según su potencial genético parece no ser válida. Los adultos con este trastorno durante la pubertad presentan como signo fiable una longitud espinal corta en comparación con la longitud de las extremidades inferiores. Aparte de este efecto, el retraso de la pubertad puede también reducir la integridad esquelética de la espina dorsal, lo que aumenta el riesgo de fracturas en etapas posteriores de la vida. La intervención terapéutica con esteroides sexuales o anabólicos parece constituir un tratamiento seguro y eficaz que adelanta las características sexuales secundarias y el estirón del crecimiento sin disminuir la talla final.

Estudios recientes de defectos congénitos del metabolismo han demostrado que los estrógenos son las hormonas esenciales en el cierre de la epífisis en ambos sexos. En hombres adultos con mutaciones en el gen del receptor de estrógenos α^3 o de la aromataza P-450 se ha observado una continuación del crecimiento a la edad de 20 años o más llegando a alcanzar una estatura elevada. También se ha sugerido que aunque los estrógenos son hormonas importantes durante el estirón del crecimiento, no participan en el crecimiento lineal.

Un reciente estudio ha evaluado el efecto de un inhibidor específico de la aromataza, el letrozol, en niños con retraso constitucional de la pubertad. El tratamiento utilizado fue testosterona y letrozol, ya que la testosterona promueve la virilización y el es-

tirón del crecimiento y el letrozol retrasa el cierre de la epífisis permitiendo así el crecimiento durante un período más prolongado de tiempo. Además, la terapia combinada tiene un efecto sinérgico ya que se alcanzan unos niveles séricos de testosterona más elevados y unas concentraciones séricas estrogénicas menores de las que se obtendrían con ambos compuestos por separado.

Este estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, se realizó en un total de 33 niños con retraso constitucional de la pubertad. Un grupo de 12 niños recibió testosterona y placebo y otro grupo de 11 niños, testosterona y letrozol durante un período de 12 meses. Diez niños decidieron no recibir tratamiento y esperar la progresión espontánea de la pubertad, constituyendo así el grupo sin tratamiento. Las variables principales del estudio fueron la velocidad de crecimiento lineal, la edad ósea y la altura adulta prevista.

Los resultados registraron una progresión de la maduración ósea más lenta en el grupo con letrozol que en el grupo placebo. A los 18 meses la edad ósea avanzó 1,1 años en el grupo sin tratamiento; 1,7 años en el grupo tratado con testosterona y placebo, y tan sólo 0,9 años en el grupo tratado con testosterona y letrozol. Por otra parte, la altura adulta prevista no varió significativamente en el grupo sin tratamiento y en el grupo placebo, mientras que en el grupo tratado con letrozol el incremento fue de 5,1 cm.

Según este estudio, el letrozol parece ser un inhibidor eficaz de la síntesis de estrógenos en niños durante la pubertad, además de ser un tratamiento bien tolerado. La inhibición de la síntesis estrogénica retrasó la maduración estrogénica aun en presencia de altas concentraciones de andrógenos, lo que confirma que los estrógenos son más importantes que los andrógenos en la maduración ósea en niños púberes.

Los resultados también sugieren que la testosterona acelera el crecimiento vía a un mecanismo estrógeno-dependiente, posiblemente junto a otros factores. El efecto acelerador del crecimiento por parte de los estrógenos posiblemente sea el resultado de la estimulación de la secreción de la hormona de crecimiento por parte de estos estrógenos.

La observación de que la altura adulta prevista no varió en niños tratados sólo con testosterona es consistente con estudios previos que han registrado que el tratamiento androgénico no incrementa la altura final adulta. En cambio, el aumento de la altura adulta prevista en niños tratados con testosterona y letrozol apoya la hipótesis de que la inhibición de la síntesis de estrógenos en adolescentes en crecimiento aumenta la altura adulta.



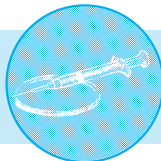
Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran el reducido tamaño muestral y la corta duración, lo que limita la posible detección de diferencias significativas relativas a diferentes parámetros en los distintos grupos o de efectos a largo plazo. No obstante, las limitaciones anteriores se compensan con el diseño del estudio (aleatorio, doble ciego y controlado con placebo).

Hay que tener en cuenta que este estudio se ha realizado en niños con retraso constitucional de la pubertad. Queda por establecer en próximos estudios si el tratamiento con inhibidores de la aromatasa podría ser eficaz en niños con retraso de la pubertad y corta estatura genética o en pacientes con diferentes alteraciones del crecimiento que derivan en una baja estatura como, por ejemplo, pubertad precoz o hiperplasia adrenal congénita con edad ósea avanzada.

Wickman S, Sipilä I, Ankarberg-Lindgren C, et al. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; **357**: 1743-8.

Stanhope R. Use of a specific aromatase inhibitor in delayed puberty. *Lancet* 2001; **357**: 1723-4.

INMUNOLOGÍA



TRASPLANTE DE ÓRGANOS

Los beneficios de la sangre del cordón umbilical

El trasplante de sangre del cordón umbilical de donantes no familiares con HLA diferente del de los receptores ha resultado eficaz para restaurar la hematopoyesis después de terapia mieloablativa en niños. Un reciente estudio ha evaluado la seguridad y eficacia de este trasplante en adultos. Los resultados indican que este tipo de trasplante es eficaz también en adultos y está asociado a tasas aceptables de enfermedad del injerto frente al huésped grave, aguda y crónica.

Uno de los tratamientos del cáncer hematológico es el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas. Sus limitaciones principales son la disponibilidad de donantes con HLA coincidente y el riesgo de enfermedad del injerto frente al huésped (EIFH) tras el trasplante de médula ósea procedente de donantes no familiares o con discordancia parcial de HLA.

La sangre del cordón umbilical constituye una fuente de células madres hematopoyéticas que se ha utilizado con éxito como trasplante, principalmente en niños. Una de las ventajas que presenta este tipo de transfusión es que la capacidad proliferativa de las células madre hematopoyéticas de la sangre del cordón umbilical es superior a la de las células en la médula ósea o en sangre de adultos. Por otra parte, el uso de sangre del cordón umbilical parece reducir el riesgo de EIFH incluso en el caso de HLA discordante. Esta enfermedad está causada por una reacción de las células T del injerto frente a los antígenos HLA del receptor y, en el caso de sangre del cordón umbilical, la inmadurez de los linfocitos es la causa de la amortiguación de esta reacción.

La mayoría de los estudios realizados en niños con enfermedades hematológicas malignas y no malignas han registrado que la supervivencia a largo plazo después del trasplante de sangre del cordón umbilical es similar o superior a la supervivencia después de un trasplante de médula ósea cuando el donante es un hermano. Por otra parte, los resultados en niños han demostrado que el número de células nucleadas en la sangre del cordón umbilical infundida influye en la velocidad de la recuperación neutrofílica y plaquetaria tras terapia mieloablativa. La dosis óptima es de alrededor de 2×10^7 células nucleadas por kilogramo de peso corporal, lo que podría arrojar dudas sobre la practicabilidad del trasplante de sangre del cordón umbilical en adultos.

Un reciente estudio ha evaluado la seguridad y eficacia del trasplante de sangre del cordón umbilical de donantes no familiares en 68 adultos con enfermedades hematológicas con riesgo vital y que recibieron quimioterapia intensiva o irradiación total del cuerpo seguidas de trasplantes de sangre del cordón umbilical con discordancia HLA. Los resultados se evaluaron en términos de reconstitución hematológica, ocurrencia de EIFH aguda o crónica, recaídas y supervivencia libre de acontecimientos.

Un 71% de los pacientes recibieron injertos de sangre de cordón umbilical discordante frente a dos o más antígenos de HLA. La probabilidad estimada de recuperación neutrofílica durante los primeros 42 días del trasplante fue de 0,90 y el tiempo medio requerido para alcanzar un recuento de neutrófilos absoluto de al menos 500 por cm^3 fue de 27 días. La presencia de un número relativamente alto de células nucleadas en la sangre del cordón umbilical antes de su congelación se asoció con una recuperación neutrofílica más rápida. Con respecto a la

