



eman ta zabal zazu
MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA
50
URTE
AÑOS

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Controversias del uso de la hormona de crecimiento en niños con talla baja idiopática y perspectivas de futuras indicaciones

Egilea / Autor:

Eva Ortiz de Mendivil Bernal

Zuzendaria / Directora:

María Concepción Fernández Ramos

Departameno de endocrinología pediátrica

Unidad Docente del Hospital Universitario de Basurto

© 2020, Eva Ortiz de Mendivil Bernal

ÍNDICE

1. RESUMEN	II
2. INTRODUCCIÓN	1
2.1. EL CRECIMIENTO	1
2.2. LA TALLA	2
2.3. ALGORITMO DIAGNÓSTICO DEL HIPOCRECIMIENTO	2
2.4. LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GH).....	3
2.4.1. Eje secretor.....	3
2.4.2. Estudio del déficit del eje somatotropo.....	4
2.5. TRATAMIENTO CON GH	5
2.5.1. Coste	6
2.5.2. Indicaciones aprobadas de la GH en España.....	6
2.5.3. Efectos adversos y seguridad de la GHr	12
2.5. TALLA BAJA IDIOPÁTICA.....	14
2.6. OBJETIVO	15
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
4. RESULTADOS.....	18
4.1. TALLA BAJA IDIOPÁTICA.....	20
4.2. SÍNDROME DE NOONAN	27
4.3. INDICACIONES A ESTUDIO	29
4.3.1. Fibrosis quística	29
4.3.2. Talasemias.....	30
4.3.3. Artritis idiopática juvenil	30
4.3.4. Síndrome de Temple y acondroplasia.....	31
4.4. SEGURIDAD A LARGO PLAZO	31
5. DISCUSION	33
6. CONCLUSIÓN.....	40
7. BIBLIOGRAFIA	42

1. RESUMEN

Contexto: La talla baja idiopática (TBI) se diagnostica tras haber descartado otras causas de hipocrecimiento. Tras aprobarse el uso de la hormona de crecimiento para su tratamiento en algunos países ha surgido la controversia de si este uso está justificado.

Métodos: se ha realizado una revisión bibliográfica en la que se han seleccionado una serie de artículos bajo unos criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: se han seleccionado un total de 20 trabajos: artículos, ensayos, estudios observacionales, revisiones y metaanálisis. Estos documentos han incluido diferentes aspectos sobre la repercusión del tratamiento con GHr en pacientes con TBI. Ya fuera a nivel de aumentos en la estatura (0'61 +/-0'33 DS con elevada heterogeneidad en la respuesta) o a nivel de mejoría en la calidad de vida (aumentos de 18-13 puntos en cuestionarios QoLISSY). También se ha valorado su seguridad y su coste-efectividad. A su vez se han valorado otras patologías en las cuales el uso de la GHr pudiera mostrar resultados positivos, destacando entre ellos el Síndrome de Noonan.

Conclusión: el bajo nivel de evidencia y la heterogeneidad de resultados impide extraer datos favorables de peso que justifiquen el tratamiento generalizado de los pacientes con TBI. Sin embargo, tanto en la TBI, como en otras patologías en las que se están valorando los beneficios de su uso, se debe tener en cuenta que sí se pueden obtener aumentos de estatura y beneficios secundarios con la GHr. Es por ello que se deberían realizar investigaciones con mayor nivel de evidencia que permitan valorar su uso en casos seleccionados mediante la instauración de unos criterios que permitan seleccionar a aquellos pacientes que se vayan a beneficiar más del tratamiento.

Palabras clave: talla baja idiopática, hipocrecimiento, hormona de crecimiento recombinante, tratamiento, diagnóstico

2. INTRODUCCIÓN

2.1. EL CRECIMIENTO

El crecimiento es un proceso muy complejo en el ser humano que comprende factores reguladores a nivel local: estimuladores e inhibidores, factores endocrinos de secreción y factores de regulación sistémicos. El crecimiento por sí mismo hace referencia al fenómeno cuantitativo que produce el aumento de una serie de mediciones corporales: la talla, el peso y la longitud de los distintos segmentos que corresponden a una persona. Hay que diferenciarlo del término maduración que es un proceso cualitativo [1,2].

Cuando el crecimiento se desarrolla con normalidad, se adapta a una serie de curvas poblacionales que establecen tres periodos de crecimiento según Kalsberg. Este autor estableció el modelo ICP (infant, childhood, puberty) que incluye:

- El brote exponencial de crecimiento neonatal: hasta los 2-3 años
- El crecimiento de segunda infancia: más progresivo que el anterior
- El brote de crecimiento puberal condicionado por la presencia de GH (growth hormone)-IGF (insulin-like growth factor) junto con andrógenos y estrógenos. En este último periodo del modelo ICP, el inicio es anterior en las chicas (10 años) que en los chicos (12 años), aunque el crecimiento en este segundo grupo es mayor.

Otro concepto importante es la velocidad de crecimiento que se establece en cm/año. Se establece como la media de un espacio corto de tiempo, no mayor de un año, ya que está influido por diversas variables que dependen del periodo de vida. En condiciones normales el niño suele seguir este canal de crecimiento proporcionando: una imagen del futuro patrón de crecimiento y una talla final probable. Los valores de crecimiento pueden salirse de forma fisiológica de este canal durante el brote puberal en caso de tener un retraso o adelanto de su pubertad, manteniéndose siempre dentro de los límites de la normalidad [1].

La valoración del crecimiento es uno de los aspectos fundamentales de la evaluación infantil en las visitas al pediatra, ya que un correcto crecimiento es marcador de salud. Una alteración del crecimiento debe clasificarse como desproporcionada o proporcionada y puede significar múltiples patologías subyacentes [3].

Dentro del grupo de las proporcionadas tenemos aquellas que se desarrollan en periodo prenatal o postnatal. Se presta especial atención a las alteraciones del eje GH/IGF [2].

2.2. LA TALLA

Se debe tener en cuenta que la talla diana de un niño se basa en la talla de sus progenitores. Mediante la fórmula de Tanner se suman las tallas del padre y la madre, a esa cifra se le suma o resta 13, según si estamos ante un niño o niña respectivamente y se divide entre 2. De esta manera se obtiene la talla aproximada esperada para nuestro sujeto [4].

$$\frac{Talla\ paterna + talla\ materna \pm 13\ cm}{2}$$

La técnica de medición de la talla varía según la edad del paciente. Antes de los 2 años se debe realizar en decúbito supino, mientras que a partir de esa edad se mide en posición supina. En ambos casos se deben tomar múltiples medidas y calcular una media de todos los datos obtenidos [1,3].

Se admiten como valores normales aquellos que se sitúen por encima de -2 desviaciones estándar o lo que sería lo mismo, mayores al percentil 3, tomando como referencia la población general a la que pertenece el sujeto. Se debe observar el crecimiento a lo largo del tiempo para evaluar si su patrón se mantiene dentro del canal de crecimiento propio de un niño de sus características [1,2].

2.3. ALGORITMO DIAGNÓSTICO DEL HIPOCRECIMIENTO

Para comenzar el proceso diagnóstico se toma como base una sospecha clínica. Tras una anamnesis de la historia familiar y personal se llevará a cabo examen físico buscando un fenotipo específico, asimetrías y dismorfias. Se complementa el estudio con una analítica general que busque una causa como anemia, hipotiroidismo, enfermedad celiaca, alteraciones renales [5].

Una vez descartadas otras causas hay que valorar alteraciones en la secreción de GH evaluando las concentraciones de GH en estado basal y tras estimulación [2].

A la hora de evaluar sus niveles hay que tener en cuenta su pulsatilidad y su secreción circadiana con picos predominantes durante la noche. Por ello, estudiar sus niveles basales no tiene mucha utilidad y se debe recurrir principalmente a estudios de estimulación y supresión. En el caso que atañe a la actual investigación, lo que interesa diagnosticar es un déficit de GH. Es por ello que, las pruebas de interés serán las pruebas de estimulación [6].

Hoy por hoy la forma de diagnóstico más validada del déficit de hormona de crecimiento se fundamenta en la determinación bioquímica de la GH y sus productos (eje GH/IGF). Si se confirma el déficit se debe valorar la producción de otras hormonas hipofisarias para descartar un defecto múltiple [7].

También se contempla la realización de pruebas de imagen, siendo la radiografía y el TC útiles en ciertos casos, en busca de alteraciones en la edad ósea y displasias esqueléticas [5] pero siendo la RMN gold standard para el estudio de la silla turca. Por otro lado, para confirmar, clasificar o realizar otros diagnósticos se puede recurrir a pruebas genéticas que confirmen en caso de sospecha, síndromes que cursan con baja talla o déficits hormonales [7]. Están aumentando mucho los diagnósticos de alteraciones genéticas debido al uso de técnicas avanzadas como los microarrays de polimorfismos de nucleótido único o secuenciación completa del exoma [5].

Es necesario realizar una investigación exhaustiva para conseguir clasificar adecuadamente la patología de nuestro paciente y de esta forma aplicar un uso correcto y eficaz del tratamiento con GHr. Por ello, todas estas pruebas son fundamentales

2.4. LA HORMONA DE CRECIMIENTO (GH)

2.4.1. Eje secretor

El eje hipotálamo-hipófisis (**Figura 1**) comienza con la producción de GHRH en hipotálamo que estimula a la adenohipófisis que será la encargada de liberar GH. La GH es una hormona polipeptídica que se encuentra en circulación unida a la proteína transportadora (GHBP, binding protein).

A nivel periférico, mediante interacción con receptores hepáticos produce la síntesis de IGF-1 e IGFBP-3 con predominio nocturno cuando los picos de GH de la secreción circadiana inducen esta producción de IGF [8,9]. Junto a la propia GHRH hipotalámica hay otros factores estimulantes de producción de GH como la hipoglucemia, el estrés, el sueño y el ejercicio.

Por otro lado, como método de feedback negativo la propia GHRH genera somatostatina, la principal inhibidora del eje. Otro importante estímulo inhibitorio será la hiperglucemia, cuya importancia radica en su uso para el diagnóstico en las sospechas de hiperproducción de GH [8].

La hormona de crecimiento es la responsable de numerosas acciones metabólicas de gran importancia en el ser humano. Cabe destacar su función, mediante la enzima IGF1, de estimular el crecimiento de casi todos los tejidos, incluso el tamaño de la placa epifisaria sin provocar una maduración de ésta y sin alterar el desarrollo sexual normal del paciente [8].

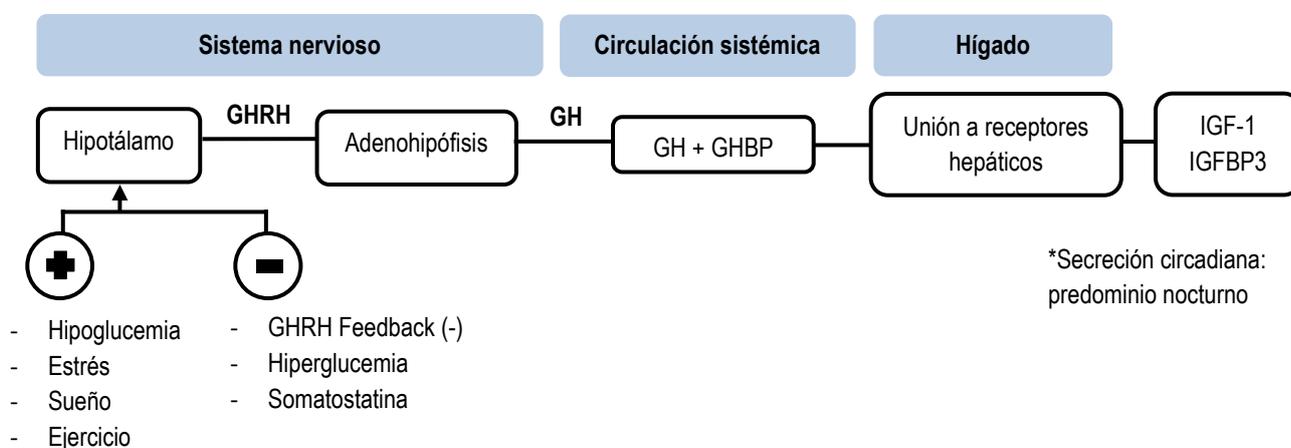


Figura 1. Eje hipotálamo-hipófisis y acción periférica. Factores estimuladores e inhibidores del eje [8,9]

2.4.2. Estudio del déficit del eje somatotropo

El estudio del eje somatotropo se plantea en las alteraciones de la talla con desviaciones estándar importantes, disminución de la velocidad de crecimiento constante o repentina, signos de lesión intracraneales, síntomas y signos neonatales del déficit de GH o de déficit múltiples hipofisarios [6].

De forma general, se utilizan test de estimulación con arginina, clonidina, levodopa, glucagón. También puede administrarse insulina que va a provocar una hipoglucemia y, por tanto, la estimulación del eje de la GH. Inicialmente se determina el valor basal y tras el estímulo farmacológico se determinan los niveles cada 20-30 minutos durante las siguientes dos horas.

El punto de corte en estas pruebas depende del método de estandarización analítica en laboratorio, hoy en día está en 7,3ng/ml. Se diagnosticará secreción insuficiente aquellas pruebas en las que no se consiga ningún valor por encima de ese límite [6].

La utilidad de los test de estímulo está cuestionada para la valoración de la deficiencia de la GH, ya que existe controversia en el límite analítico, en la fiabilidad y reproductibilidad de las pruebas. Son pruebas artificiosas. Que haya una respuesta normal secretora de GH ante un factor estimulador no quiere decir que la secreción de GH en ese individuo de forma espontánea sea normal. O lo contrario, que una deficiencia no haya sido identificada por una prueba no suficientemente estimuladora. En el estudio del eje son también de gran utilidad la determinación de la IGF1 y su proteína transportadora [6,5].

2.5. TRATAMIENTO CON GH

Desde el año 1950, se comenzó a utilizar la hormona de crecimiento, extraída de hipófisis de cadáver, como tratamiento de patologías que cursaban con un déficit de esta. Sin embargo, este uso estaba muy limitado por la dificultad de obtención de la hormona, así como por los riesgos biológicos que suponía. La transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob provocó el cese de su uso en 1980.

Fue años después con la llegada de las tecnologías recombinantes, cuando se comenzó a extender el uso de este tipo de tratamientos. El uso comercial de la GH recombinante (GHR) se aprobó en 1985, en EEUU., para diversas patologías [10,11].

La pauta y la dosis es variable en función de la indicación de uso y ajustado por peso del paciente. La administración es nocturna, para asemejarlo lo máximo posible a la secreción fisiológica de la hormona de crecimiento [11,12] Se inyecta por vía subcutánea, a dosis aproximadas de 0'33-055 mg/kg/semana o 0'1 IU/kg/día [11,12] siendo mayores para ciertas patologías.

En el seguimiento del tratamiento con GHr se evalúa la respuesta en base a la velocidad de crecimiento. También han de monitorizarse los valores de IGF1. Su aumento va a ser variable dependiendo de si se trata de un paciente GH deficiente o con niveles normales de GH. La IGF1 presenta un posible papel en la valoración y el seguimiento de la seguridad del tratamiento, habiendo controversia sobre si se debe utilizar los valores de IGF1 libre o IGF total [13].

También se propone ajustar el tratamiento a la respuesta clínica individual de los pacientes. Hay ciertos predictores positivos para la respuesta al tratamiento. Serán más respondedores los niños con peso normal al nacimiento y diagnóstico precoz, con una talla diana alta en base a la talla de sus progenitores, nula respuesta secretora en los tests y buena respuesta inicial al tratamiento [13].

2.5.1. Coste

El coste del tratamiento con GHr es elevado. En la memoria del comité asesor del País Vasco se establece un coste medio aproximado por paciente de 4.000 euros al año. El coste individual varía en función de múltiples circunstancias: el peso y edad del paciente, la indicación concreta del tratamiento, la dosis exacta usada dentro del rango terapéutico, los aumentos de dosis por falta de respuesta... Además, la duración del tratamiento también puede variar modificando el precio final del tratamiento completo del paciente [14].

2.5.2. Indicaciones aprobadas de la GH en España

El tratamiento con GHr se ha ido aprobando para múltiples patologías a medida que se iba demostrando su seguridad y su eficacia para las mismas. Estas indicaciones se han ido modificando según la información nueva que ha ido apareciendo a lo largo de los años. Las indicaciones son las siguientes:

- Déficit de GH
- Síndrome de Turner
- Enfermedad renal crónica
- Síndrome de Prader Willi
- Niño pequeño para edad gestacional
- Alteraciones gen SHOX

2.5.2.1. Déficit de GH

	Fecha aprobación	Dosis	Eficacia
Déficit de GH	1985 FDA	0'03-0'035 mg/kg/sem 2-3 veces/sem	Velocidad de crecimiento 1'5-2 cm/año, tallas superiores a -1'3 DS

Fue la primera patología en la que se propuso el uso de GH y posteriormente GHr. Es natural responder a un estado hormonal deficitario con la sustitución artificial de la misma, intentando cubrir sus funciones fisiológicas en el organismo [15].

Se puede deber a diversas causas: causas traumáticas, infecciosas prenatales, GH inactivas, tumores con clínica local, linfomas... Con el tratamiento con GHr en estos pacientes se observa un aumento significativo de la talla final. Existen una serie de fórmulas que, incorporando características del paciente como: su peso al nacer, la talla familiar, la dosis de GH usada y otros datos, hacen una predicción aproximada, con cierto margen de error, del aumento de estatura que pueden presentar los pacientes durante el tratamiento [16].

Como hemos dicho con anterioridad actualmente está siendo cuestionado el diagnóstico con test de estimulación. Por ello, el diagnóstico del déficit de GH idiopático aislado, también está siéndolo. De modo que, la única forma de valorar la secreción adecuada de GH sería tomar, como se hacía antaño, numerosas alícuotas para poder determinar la secreción pulsátil de esta hormona.

2.5.2.2. Síndrome de Turner

	Fecha aprobación	Dosis	Eficacia
Sd. de Turner	1988 UE	0'125 mg/kg/sem 3 veces/sem	Aumento de talla final 8'4 +/-4'5 cm

El síndrome de Turner está producido por la ausencia parcial o completa de un cromosoma X, con una prevalencia de 1/2000 recién nacidos, La haploinsuficiencia del gen SHOX, es la causa final de la talla baja provocada por una serie de factores: un retardo de crecimiento intrauterino, una disminución de crecimiento desde los 3 hasta los 12 años y finalmente, un fallo a la hora de producirse el brote puberal.

Este déficit confiere al paciente una serie de rasgos característicos: aumento y exceso de pliegues en la piel característicamente en el cuello (pterigium colli), cubito valgo y talla baja, así como alteraciones del comportamiento y cierto déficit intelectual.

El estudio Rosenfeld fue un estudio multicéntrico estadounidense que proporcionó por primera vez un valor terapéutico a esta indicación. Con una dosis de 0'125mg/kg de GHr tres veces por semana se alcanzan alturas de 8'4 +/- 4'5 cm más con respecto a las niñas no tratadas. Este aumento era incluso mayor si se combinaba el tratamiento con esteroides anabólicos. Con la administración del tratamiento se debe realizar una adaptación de la dosis para evitar el denominado periodo de evanescencia durante el cual la efectividad del tratamiento disminuye [17].

También se observan ciertos factores clave en la eficacia del tratamiento. A mayor dosis de tratamiento y mayor margen de crecimiento, se van a dar mayores aumentos en la talla [17].

2.5.2.3. Enfermedad renal crónica

	Fecha aprobación	Dosis	Eficacia
Enf. renal crónica (ERC)	2003	0'05 mg/kg/sem	Aumento medio de 1'2 DS y composición corporal

Además de su estado nutricional deficiente, la baja estatura en este grupo de pacientes está justificada por múltiples motivos (**Figura 2**).

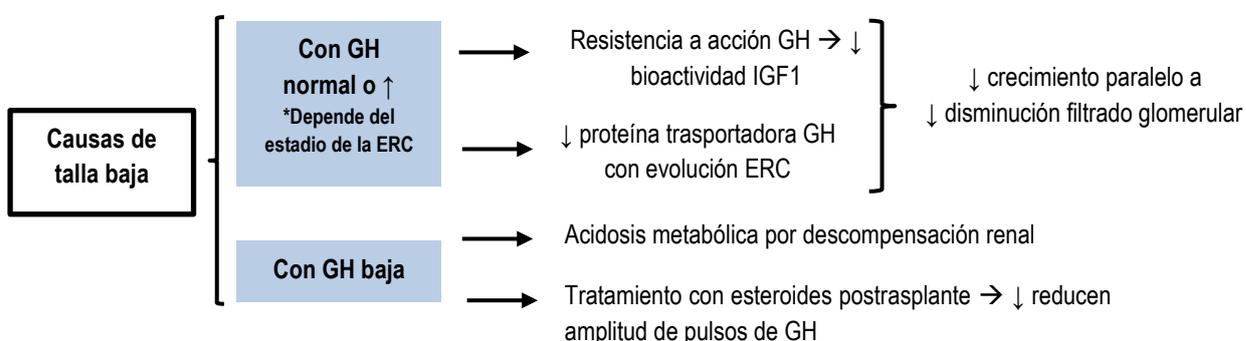


Figura 2. Causas de baja estatura en los pacientes con ERC [18]

El manejo de estos pacientes es multidisciplinar. En el tratamiento de niños de hasta dos años lo fundamental es la correcta nutrición de estos, que no siempre es suficiente, y el tratamiento de GHr a dosis de 0'3 mg/kg/sem. Este tratamiento muestra un beneficio significativo en la talla sin alterar el metabolismo, equilibrio iónico o función renal.

En pacientes prepuberales a dosis de 0'05 mg/kg/día hay datos significativos de catch up, de aumento de la velocidad de crecimiento y aumento medio de talla final. En una review de 2011 de Cochrane, la media de aumento de talla en los pacientes tratados con GH era de 1'2 desviaciones estándar frente al grupo no tratado. Además, el tratamiento con GHr también parece tener efectos cardiovasculares beneficiosos. A su vez, aumenta la grasa magra, la masa muscular y la masa ósea mineral [18].

2.5.2.4. Síndrome de Prader Willi

	Fecha aprobación	Dosis	Eficacia
Sd. Prader-Willi	2003	0'5-1'0 mg/m ² /día	Mejoría en la talla, composición corporal y desarrollo cognitivo y psicomotor

El síndrome de Prader Willi (SPW) es un trastorno del desarrollo debido a la falta de expresión paterna de los genes del cromosoma 15 por una deleción paterna y duplicación materna, defectos de imprinting o traslocaciones cromosómicas [19]. El SPW es causa de una disfunción hipotalámica. Presenta: hipogonadismo, hipotonía, retraso mental, obesidad temprana por hiperfagia y problemas conductuales, así como una talla baja [20].

Tras un año de tratamiento ya se aprecian mejoras significativas en el índice de masa corporal y masa corporal magra, la altura y la circunferencia craneal, así como parámetros de colesterol total, LDL y presión sistólica.

También se aprecia una mejoría del desarrollo cognitivo en ciertas áreas tras 2 a 4 años de tratamiento como: habilidades visuoespaciales, razonamiento abstracto y vocabulario [21,20] y en el psicomotor de forma significativa frente a los no tratados según un ensayo randomizado prospectivo llevado a cabo con 50 pacientes. Sus muchos beneficios a largo plazo junto con una dieta y ejercicio regulares pueden frenar el desarrollo natural de la patología [21,20].

2.5.2.5. Niño pequeño para edad gestacional (PEG)

	Fecha aprobación	Dosis	Eficacia
PEG	2003 UE	0'035 y 0'05 mg/kg/día pre y postpuberales	Aumento medio de 1'4 DS

Se considera que un niño es PEG cuando al nacer está por debajo de -2 desviaciones estándar de la media. Muchas veces se debe a causas desconocidas que afectan a la gestante, a la placenta o el propio feto, produciéndose una limitación de oxígeno o de riego sanguíneo fetal durante el embarazo. También se puede deber a infecciones, una nutrición materna deficiente o enfermedades crónicas [22].

Estos pacientes presentan en la edad adulta una talla más baja de la esperada y condicionados por su adaptación intrauterina. Algunos niños tienen la capacidad de compensar ese déficit de crecimiento intrauterino mediante un proceso de catch up sin necesidad de un tratamiento. Esta compensación se da principalmente desde los 6 meses a los 2 años. El momento de inicio de tratamiento es variable.

Algunos profesionales apoyan que el periodo de crecimiento entre los 2 y 4 años es crucial y que si no se inicia tempranamente el tratamiento la capacidad de mejorar el crecimiento será menor. Por otro lado, se ha observado que hasta los cuatro años el niño puede recuperar el crecimiento normal. Por ello, la indicación en España es dar ese margen de crecimiento y evolución natural del niño para evitar los efectos secundarios de un tratamiento que puede ser innecesario.

En caso de no darse este fenómeno compensatorio durante ese periodo el niño no conseguirá alcanzar la talla diana. A pesar de los efectos positivos observados con el tratamiento, la indicación no fue aprobada inicialmente por la preocupación en torno a la seguridad a largo plazo de la GHr. Se quería valorar la posible predisposición que podía haber en estos niños a desarrollar una diabetes tipo 2 ya que parten de un mayor riesgo basal de síndrome metabólico (dislipemias, DM2, HTA) [23].

Por ello, antes de comenzar el tratamiento está recomendado, la determinación de los valores de glucosa, insulina, lípidos, IGF1 e IGFBP3 y tensión arterial y vigilar la aparición de resistencia a la insulina con mediciones de glucosa basal o test de sobrecarga oral. Las posibles modificaciones en el metabolismo de hidratos de carbono que pueden aparecer serán autolimitadas y transitorias [24,22].

El tratamiento con GH se ha visto influido positivamente por factores como la dosis, el inicio de tratamiento precoz, el peso al inicio del tratamiento y la talla diana. Según los datos recogidos en la base de datos KIGS con este tratamiento se consiguió una mejora de 1'4 desviaciones estándar [23].

2.5.2.6. Alteraciones gen SHOX

	Fecha aprobación	Dosis	Eficacia
Alt. gen SHOX	2006 FDA 2007 UE	0'04-0'05 mg/kg/sem	Aumento medio de 1'2 DS

El gen SHOX localizado en regiones de los cromosomas X e Y es uno de los implicados en el crecimiento. Mutaciones o alteraciones de este gen implica una serie de características fenotípicas que incluyen un déficit de crecimiento. Presentarán a su vez, alteraciones esqueléticas: antebrazos y parte inferior de las piernas cortas.

Para valorar la seguridad y eficacia del tratamiento, los pacientes fueron evaluados a través de un estudio prospectivo abierto randomizado multinacional GeNeSIS a dosis de 0'05 mg/kg/d durante dos años, y un segundo estudio, un ensayo clínico de 10 años de duración. El estudio GeNeSIS, no precisaba que se confirmara el diagnóstico de SHOX, al contrario que el ensayo clínico. En ambos se realizó de forma previa, la recogida de datos antropométricos para poder realizar el seguimiento posterior de: talla, peso y estadio puberales a medida que avanzaba el estudio.

En ambos estudios se llegó a la conclusión de que los pacientes conseguían alcanzar una talla final adulta muy cercana a la esperada con un aumento medio de 1'2 desviaciones estándar.

De 514 pacientes con déficit de SHOX del estudio GeNeSIS hubo un fallecimiento y tres pacientes que abandonaron el estudio y el número de pacientes que presentó algún efecto adverso grave o algún efecto adverso que requiriese tratamiento fue también limitado. En el ensayo clínico también hubo una proporción muy baja de pacientes con eventos adversos graves. Por ello, el rango de seguridad inclinaba la balanza riesgo-beneficio a la indicación del tratamiento [25].

2.5.3. Efectos adversos y seguridad de la GHR

A nivel general el tratamiento con GH se considera seguro. No obstante, existe la posibilidad de que a largo plazo esta terapia se vea relacionada con determinados riesgos con un rango de gravedad variable. A medida que se han ido añadiendo indicaciones, se han valorado los efectos secundarios específicos asociados a cada patología y el balance riesgo-beneficio que presentan. Los efectos adversos que se han ido analizando son aquellos que pueden aparecer a corto plazo (**Tabla 1**) o a largo plazo (**Tabla 2**).

Tabla 1. Efectos adversos a corto plazo [10,13,18,26]

A CORTO PLAZO	MANIFESTACION	MANEJO	GRUPO DE RIESGO
Diabetes e intolerancia a la glucosa [26]	Aumento de insulina durante el tratamiento	Seguimiento cada seis meses y posteriormente anual de HbA1c y glucosa plasmática	Pacientes con riesgo basal de diabetes aumentado
Pseudotumor cerebrii [18,26]	Hipertensión intracraneal benigna con retención de fluidos: - Dolores de cabeza - Papiledema	Reversible con cese de tratamiento y reincorporación posterior a dosis bajas ascendentes	Pacientes con enfermedad renal crónica. Valorar si sospecha clínica
Complicaciones ortopédicas [26]	Riesgo de desplazamiento femoral de cabeza epifisaria y empeoramiento de escoliosis	Vigilancia	Pacientes con síndrome de Turner y Prader Willi
Alergias [10]	Reacciones alérgicas o no alérgicas a la propia GHR o a otros componentes (conservantes y buffers). Eritema, urticaria local o generalizada, prurito. Reactivaciones de patologías dermatológicas resistentes	Puede ser necesario suspender el tratamiento en caso de ser una reacción recurrente o plantear la posibilidad de someter al paciente a un proceso de sensibilización	Cualquier paciente. Efecto adverso raro
Otitis media [26]	Infecciones de oído medio	-	Pacientes con síndrome de Turner
Muerte súbita [13, 21]	Se propuso la asociación tras varias muertes repentinas 6-9 meses (75% de las veces) tras el inicio del tratamiento con GHR en pacientes con SPW. No relación causal demostrada. Posibles factores de confusión o factores de riesgo asociados: - Obesidad mórbida - SAOS	Realización de polisomnografía previa al inicio del tratamiento y seguimiento de alteraciones del sueño. En caso de encontrarlas se debe actuar en consecuencia y recurrir al uso de CPAP	Pacientes con síndrome de Prader Willi

Tabla 2. Efectos adversos a largo plazo [13,18,26,27,28]

A LARGO PLAZO	MANIFESTACION	MANEJO	GRUPO DE RIESGO
Alteración metabolismo hidrocarbonado DM2 [13,26]	No se han observado alteraciones a largo plazo de los niveles sanguíneos de glucosa ni aumento en la incidencia de DM2 o síndrome metabólico	-	Seguridad incluso en pacientes predispuestos como los PEG [27]
Empeoramiento de enfermedad renal crónica [18]	No se observa ningún efecto secundario grave. No hay aumento de la edad ósea, ni anomalías en la mineralización. No se modifican las proporciones corporales ni la composición lipídica. Tampoco se altera la función renal, ni siquiera en trasplantados, tampoco aumenta el rechazo	-	Pacientes con enfermedad renal crónica
Riesgo de desarrollo de tumores [28]	Es uno de los efectos secundarios más graves que se pueden dar. Se pueden clasificar en tres tipos (Tabla 3):	Vigilancia	Pacientes con factores predisponentes o pacientes con cáncer primario

Tabla 3. Riesgo de aumento de neoplasias tras tratamiento con GHr [13,28]

RECURRENCIAS TUMORALES [28,13]	CÁNCER SECUNDARIO [28,13]	CÁNCER DE NOVO
No aumento de recurrencias. Incluso disminución de riesgo. Se intenta evitar en:	Estudios con aumentos significativos de riesgo: - Sesgo por mayor seguimiento o vigilancia	Aumento de mortalidad por cáncer colorrectal y enfermedad de Hodgkin frente a no asociación significativa
- Neoplasias en progresión	Estos pacientes sufren déficits severos y su calidad de vida y composición corporal mejora notablemente. Se debe valorar el balance riesgo/ beneficio	Los estudios con resultados significativos que relacionan la acromegalia y niveles de GH ↑ con neoplasias tiroidea, renal, ósea
- Pacientes que acaban de entrar en remisión o en los posteriores meses a una resección tumoral		Se precisan estudios prolongados en el tiempo que aporten evidencia científica de mayor calidad

Entre todos los efectos adversos destaca la necesidad de descartar uno de los efectos adversos de mayor gravedad potencial y que genera mayor preocupación entre los investigadores: el desarrollo de neoplasias (**Tabla 3**).

La supervivencia de los pacientes pediátricos con cáncer es cada vez mayor, con una mayor visibilidad de los efectos secundarios del tratamiento de su enfermedad. Las consecuencias se ven sobre todo en pacientes con cirugía o radiación craneales o con irradiación corporal total en los cuales se aprecia con mayor frecuencia un déficit de GH.

Mediante un metaanálisis y revisión sistemática que investigó los efectos beneficiosos y riesgos de tratar a estos pacientes con GHr, se llegó a la conclusión de que estos pacientes presentan una ganancia significativa de altura sin alcanzar la talla final potencial genética. También se menciona una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Cabe destacar que este grupo no presentó un aumento de tumores secundarios y recurrencias tumorales en comparación con la población general [30].

Actualmente, el estudio SAGhE está valorando mediante un estudio multicéntrico prospectivo la morbi-mortalidad a largo plazo de un grupo de pacientes (30.000 aproximadamente) que han sido tratados con GH durante la infancia [13,30,31].

2.5. TALLA BAJA IDIOPÁTICA

La talla baja es un motivo de consulta muy frecuente en pediatría. El uso de la hormona de crecimiento recombinante (GHr) como medida terapéutica en los pacientes con talla baja debido al déficit de hormona de crecimiento supuso un importante avance médico, aportando conocimiento para ampliar su uso en nuevas indicaciones. En gran medida al comprobar la eficacia y la seguridad del mismo. Aunque todavía hoy está vigente la vigilancia postcomercialización.

No siempre es posible encontrar la causa de la talla baja o asegurar que la talla al final del crecimiento lo será. Se denomina talla baja idiopática (TBI) a aquella en la que no se objetiva una causa tras haber descartado todas las patologías que se conocen hasta el momento como causantes

La TBI se define como una talla por debajo de -2 desviaciones estándar de la talla media en la población de referencia, no justificada por ningún motivo en base a pruebas de imagen y bioquímicas [31]. También se utiliza en tallas por debajo del percentil 3 en la población. Por lo tanto, es un diagnóstico al que se llega mediante la exclusión de otros diagnósticos [11].

Para clasificar a un niño en este grupo debe cumplir:

- Peso normal para la edad gestacional
- Proporciones corporales normales. Es imprescindible medir correctamente las proporciones corporales y compararlas con tablas de referencia adecuadas, ya que no siempre va a ser una desproporción evidente.

En caso de sospechar algún tipo de displasia se recomienda realizar un estudio genético del panel de displasias más frecuentes.

- No evidencia de deficiencia endocrina
- No evidencia de enfermedad orgánica crónica o enfermedad psiquiátrica o problemas emocionales severos con un consumo de calorías normal.
- La velocidad de crecimiento durante el periodo de crecimiento puede ser lenta o normal [11].

Los pacientes con talla baja idiopática pueden subclasificarse en dos grupos: aquellos con familiares de baja talla y aquellos sin baja talla familiar asociada. La mayoría de estos pacientes solo presentan alteraciones de talla, sin asociar ningún tipo de alteraciones endocrinológicas demostrables.

Por ello, estamos ante un grupo de pacientes muy heterogéneo en el cual se incluyen incluso aquellos pacientes variantes normales de talla baja y pacientes con un retraso puberal y del crecimiento [5]. Se estima que cerca del 60-80% de los niños que presentan una altura con -2 desviaciones estándar se clasifican dentro del grupo de baja talla idiopática [3].

Por el momento también se incluye en este grupo a los pacientes que tienen un retraso constitucional de crecimiento y pubertad. Estos pacientes presentan un retraso en la maduración con una edad ósea 2-3 años menor a su edad cronológica y obtienen la edad adulta de forma más tardía [3].

El diagnóstico de baja talla idiopática es indicación de tratamiento con GH según la FDA desde 2003. Se han establecido unos criterios más estrictos para iniciar el tratamiento. El paciente debe presentar -2,25 desviaciones estándar por debajo de la media poblacional [3], lo que correspondería a 160 cm como talla final en hombres adultos y 150 cm en mujeres. Sin embargo, no ha sido aprobada por la Agencia del medicamento europea.

2.6. OBJETIVO

El objetivo de la investigación es analizar la evidencia científica a favor del tratamiento en base a resultado sobre aumento de la talla y repercusión sobre la calidad de vida.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica usando de forma predominante el motor de búsqueda Pubmed. Inicialmente se combinaron los términos MeSH: Growth hormone e idiopathic short stature. Pero este último término asociaba una relación hereditaria o una causa concreta como causa del déficit en todos los términos MeSH propuestos. Por lo tanto, se ha usado del primer término MeSH cuya definición es la siguiente:

A polypeptide that is secreted by the adenohypophysis (PITUITARY GLAND, ANTERIOR). Growth hormone, also known as somatotropin, stimulates mitosis, cell differentiation and cell growth. Species-specific growth hormones have been synthesized

Con intención de limitar la búsqueda se le añaden una serie de subheadings: etiología, historia, existencias y distribución, uso terapéutico y terapia, efectos adversos y efectos farmacológicos. Y a todos ellos, se les aplica la opción de que estos subheadings, sean tema principal en el artículo con la opción Major.

("Growth Hormone/adverse effects"[Majr] OR "Growth Hormone/deficiency"[Majr] OR "Growth Hormone/drug effects"[Majr] OR "Growth Hormone/etiology"[Majr] OR "Growth Hormone/history"[Majr] OR "Growth Hormone/therapeutic use"[Majr] OR "Growth Hormone/therapy"[Majr])

A su vez se imponen algunas restricciones. La primera de ellas es especificar un rango de edad desde el nacimiento hasta los 18 años, dado que es el rango que más se adapta a mi grupo de estudio: los niños. También se impone un periodo de antigüedad de cinco años en los artículos de la primera búsqueda que se amplía con la selección de artículos de interés de la bibliografía de los primeros.

Por último, en cuanto al tipo de estudios, se han incluido los metaanálisis por su elevado grado de evidencia, junto con ensayos clínicos y ensayos controlados y randomizados. También se han seleccionado las revisiones y las revisiones sistemáticas para obtener una imagen global y general de la situación actual. Se obtiene la siguiente búsqueda:

*("Growth Hormone"[Majr]) AND ("Growth Hormone/adverse effects"[Majr] OR "Growth Hormone/deficiency"[Majr] OR "Growth Hormone/drug effects"[Majr] OR "Growth Hormone/etiology"[Majr] OR "Growth Hormone/history"[Majr] OR "Growth Hormone/supply and distribution"[Majr] OR "Growth Hormone/therapeutic use"[Majr] OR "Growth Hormone/therapy"[Majr]) AND (systematic[*sb*] OR Review[*ptyp*] OR Meta-Analysis[*ptyp*] OR Controlled Clinical Trial[*ptyp*] OR Clinical Trial[*ptyp*]) AND "last 5 years"[*PDat*] AND (infant[*MeSH*] OR child[*MeSH*] OR adolescent[*MeSH*])*

En esta búsqueda final el número de resultados obtenidos ha sido de 132. De estos artículos se va a seleccionar los que más se adapten a la información necesaria para el estudio. Los artículos incluidos, van a ser los que contengan información sobre:

- Aquellos que hablen sobre su uso actual y sus indicaciones, así como, efectos beneficiosos y efectos secundarios que formarán parte de la introducción
- Los artículos que contengan información sobre su uso para población con baja talla idiopática
- Trabajos que hablen de nuevas futuras posibles indicaciones.

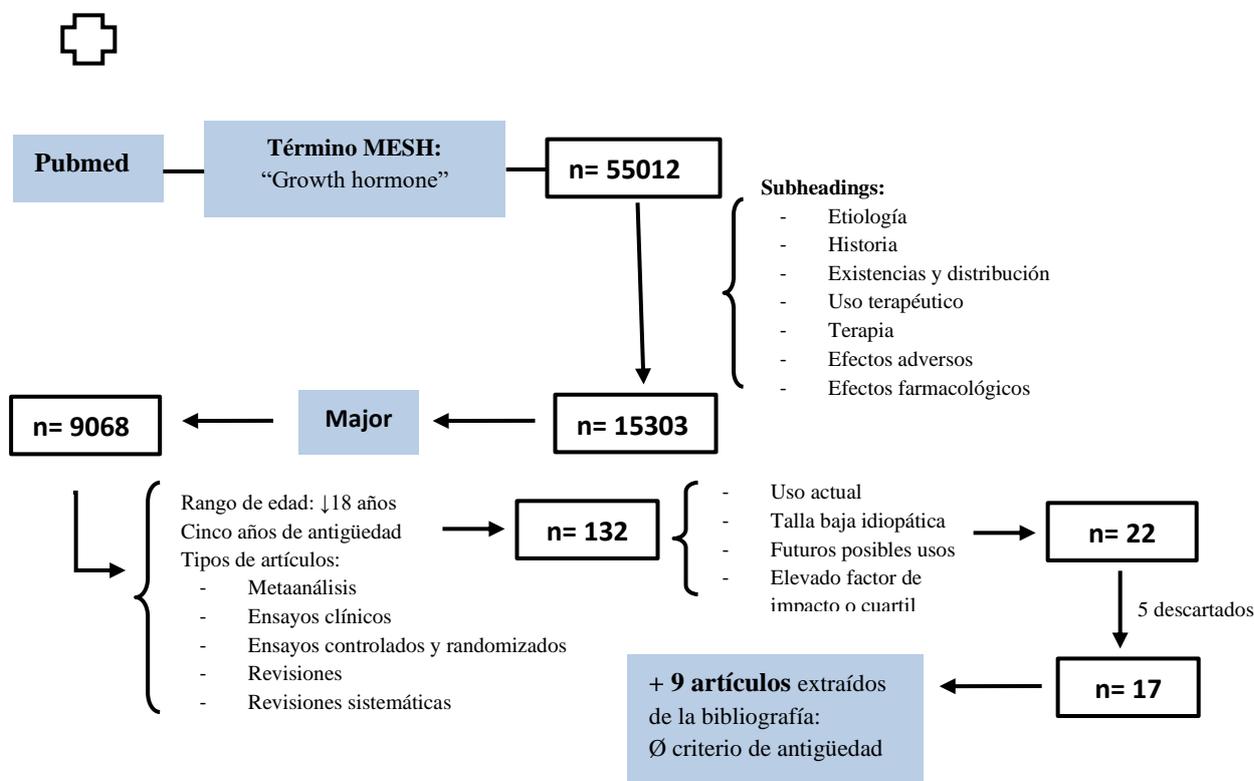
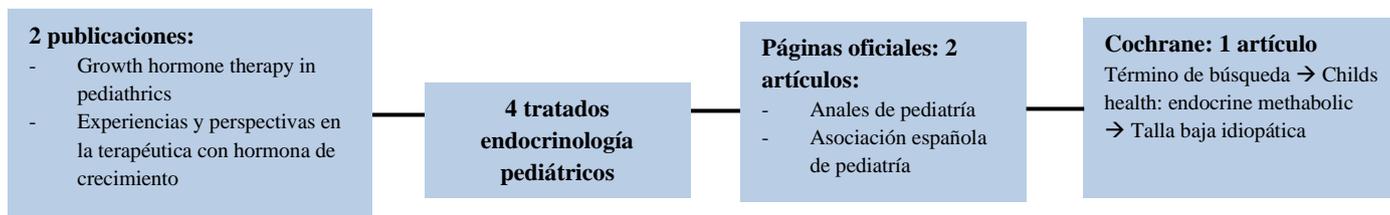
Una vez seleccionados se valora el factor de impacto o cuartil de las revistas en las que se han publicado los artículos y se escogen aquellas de mayor impacto. De esta forma se obtienen 22 artículos de los cuales se acaban usando 17.

Mediante los artículos seleccionados por esta vía principal, se elige hacer hincapié en los nuevos datos y estudios que se están publicando. Pero dado que el número de publicaciones relacionadas con el uso de la GHR como tratamiento comenzó hace más de cinco años, se aplica una segunda vía de selección de artículos.

Se van a obtener algunos trabajos de la bibliografía de los artículos principales de la búsqueda sobre información que desee ampliar en profundidad. Se elimina de estos el límite de cinco años de antigüedad, pero se mantiene el criterio de selección del factor de impacto de la revista. A través de esta vía se obtienen 9 artículos más.

De forma paralela, en la biblioteca Cochrane y con el mismo término de búsqueda "Growth Hormone" dentro del apartado child's health y en el subapartado endocrine y metabolic se encuentra un artículo relacionado con talla baja idiopática que se acaba seleccionando.

A su vez se han encontrado dos artículos más a través del buscador google scholar de varias páginas online oficiales como la web de la asociación española de pediatría y los anales de pediatría.



4. RESULTADOS

Tabla 4. Descripción de artículos de resultados

ESTUDIO	TIPO	MUESTRA	CRITERIOS / INTERVENCIÓN	OBJETIVO	RESULTADO
López-Siguero JP et al. 1998 [32]	Observacional prospectivo	42 pacientes	Varones -1'9DS prepuberales Diagnóstico TBI antes de 1986 sin otras alteraciones, sin tratamiento Velocidad de crecimiento ↓ 4'5 cm/año	Valorar crecimiento espontáneo sin intervención	Talla final ↓ p3
Finkelstein BS et al. 2002 [33]	Revisión sistemática de estudios controlados y no controlados	434 pacientes: 10 ensayos controlados 665 pacientes: 28 no controlados	Pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de TBI	Valorar efecto GHr a corto plazo sobre: velocidad de crecimiento y DS de la talla	Aumento de 4-6 cm talla final
Leschek EW et al. 2004 [34]	Ensayo clínico controlado randomizado doble ciego	83 pacientes (53 varones 15 mujeres)	Pacientes 9-16 años Diagnóstico de TBI 4'4 años de tratamiento de media	Valorar efecto GH en la talla y seguridad de tratamiento	Aumento 3'7 cm No efectos destacables a dosis de 0'22mg/kg/sem
Child CJ et al. 2019 [15]	Estudio prospectivo observacional	2540 pacientes	Sujetos tratados con GH Pacientes diversos diagnósticos: TBI, DIGH...	Valorar el crecimiento y seguridad del tratamiento con GH en EE. UU.	Aumento de talla final media similar en ambos grupos
Sandberg DE et al. 2015 [36]	Artículo	3 casos clínicos	Pacientes con baja estatura de diversos diagnósticos	Analizar las consecuencias psicosociales de la talla baja y posible manejo alternativo de los pacientes	-
Bullinger M et al. 2018 [37]	Ensayo comparativo abierto randomizado No grupo control	76 adolescentes varones	Tratamiento con GH o IA Durante al menos 24 meses	Analizar la mejora de la calidad de vida	Mejorías significativas en los cuestionarios de los niños y los padres
Grimberg A et al. 2016 [38]	Guía práctica: comité de expertos	-	Aproximación GRADE: graduación de recomendaciones, asesoramiento, desarrollo y evaluación	Recopilar información y clasificarla para dar recomendaciones en base al grado y calidad de la evidencia	Se deben aplicar las recomendaciones teniendo en cuenta la necesidad de más estudios en ciertas áreas
Counts DR et al. 2015 [39]	Estudio prospectivo, ensayo abierto 4 años	316 pacientes	Diagnóstico de TBI En tratamiento con GH	Evaluar eficacia y eficiencia del tratamiento en base a distintas dosis y evaluar seguridad del tratamiento	Aumento talla durante el tratamiento similar en los tres grupos con distintas dosis
Lee JM et al. 2006 [14]	Análisis de costo efectividad	Cohorte de pacientes	10 años, prepuberales Chicos con diagnóstico de TBI tratados con 0'37 mg/dl/sem de GHr (5 años)	Evaluar la coste-efectividad/el coste incremental del tratamiento con GH en pacientes TBI	48.000 € por cada 2'5 cm ganados

Malaquias AC et al. 2019 [41]	Estudio longitudinal retrospectivo	42 pacientes	Pacientes con síndrome de Noonan PTPN11 +/- en tratamiento con GHR	Evaluar la respuesta a GHR de pacientes con síndrome de Noonan	Mayor respuesta a la GHR de pacientes PTPN11 +: aumentos mayores a 1 DS
Noonan JA et al. 2015 [42]	Revisión bibliográfica	42 publicaciones: 15 estudios clínicos y 4 observacionales	Artículos que incluyan los términos Noonan syndrome y Growth hormone replacement therapy e información clínica y diagnóstica suficiente	Valorar el efecto del tratamiento con GHR en pacientes con Síndrome de Noonan	El tratamiento es efectivo para aumentar la velocidad de crecimiento y la talla adulta final teniendo efectos beneficiosos sobre la composición corporal
Otten BJ. 2007[44]	Estudio de cohortes retrospectivo longitudinal	429 pacientes: 85 pacientes finales Base de datos KIGS	Diagnóstico de Síndrome de Noonan	Valorar la eficacia del tratamiento tras tres años con GHR	Talla final cercana a la adulta. + 1 DS 1º año de tratamiento
Thaker V et al. 2015 [9]	Review	4 artículos: 161 pacientes	Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística Tratamiento con GHR (0'3 mg/kg/sem) 6 y 12 meses, grupo control y placebo	Valorar mejorías en la capacidad pulmonar, calidad de vida y crecimiento de los pacientes	Mejora de estatura, mejora de composición corporal (12m), ligera mejoría FVC y en QoL
Ngim CF et al. 2017 [12]	Review	1 estudio: 20 pacientes	Pacientes con beta-talasemia y baja estatura Grupo con GHR 0'7 IU/kg/sem y grupo control	Beneficios y seguridad del tratamiento con GHR en talasemias	Aumento velocidad de crecimiento 2'28 cm/año. No diferencias entre tratados y controles
Tamhane S et al. 2018 [29]	Metaanálisis y revisión sistemática	29 estudios observacionales: 16 de eficacia (512 pacientes), 13 de seguridad	Pacientes supervivientes de cáncer, con talla baja Grupo en tratamiento con GHR 0'3-0'9 IU/kg/sem y grupo control	Valorar eficacia del tratamiento y efectos secundarios	Ganancia significativa de altura, mejora en calidad de vida no desarrollo de 2º tumores ni otros efectos 2º
David H et al. 2017 [47]	Review	-	Pacientes con AIJ en tratamiento con GHR	Valorar la respuesta al tratamiento en los aumentos de estatura y en la composición corporal	Mejorías de hasta una desviación estándar en la talla y mejorías en la composición corporal con elevada variabilidad interindividual
Brightmann DS et al. 2018 [48]	Estudio retrospectivo observacional	14 pacientes	Pacientes con síndrome de Temple Grupo de tratamiento con GHR 0'03-0'057 mg/kg/sem frente a grupo control	Valorar la respuesta de los pacientes con síndrome de Temple	Aumento de estatura a corto plazo: 1'31 DS tras 1 año con velocidad de crecimiento de 5'3 cm/año. Respuestas similares a PEG y posible mejoría de la hipotonía
Miccoli M et al. 2016 [49]	Metaanálisis	12 estudios 558 pacientes	Niños con acondroplasia prepuberales Tratamiento con GHR 0'16-0'42 mg/kg/sem	Valorar el tratamiento con GHR en pacientes con acondroplasia	Aumentos de talla predominante en primeros 24 meses de tratamiento con mejorías de -5 a -4 DS tras 5 años
Luzuriaga-Tomás C et al. 2016 [50]	Observacional prospectivo	1249 pacientes	Talla baja de múltiples etiologías Tratamientos con dosis entre 0'21-0'25 mg/kg/día de GHR	Valorar la efectividad, seguridad del tratamiento y sus posibles efectos adversos	Tratamiento efectivo para el aumento de talla y seguro
Serdlow AJ et al. 2015 [30]	Estudio observacional	Cohorte de 24.232 pacientes	Pacientes en tratamiento con GHR de distinta etiología	Valorar la seguridad y efectos a largo plazo del tratamiento	Aumento de riesgo cerebrovascular, no aumento de riesgo de desarrollo de cáncer

4.1. TALLA BAJA IDIOPÁTICA

Tras analizar los artículos se han agrupado los resultados de estos en base al tema al que hacen referencia. Un primer estudio observacional de base muestra en un grupo de pacientes la evolución natural del crecimiento de estos pacientes de forma espontánea. De modo que, tras un seguimiento de estos se observa que se produce un aumento de talla, pero que los pacientes se mantienen por debajo del percentil 3 al llegar al final del crecimiento (**Figura 3**) [32].

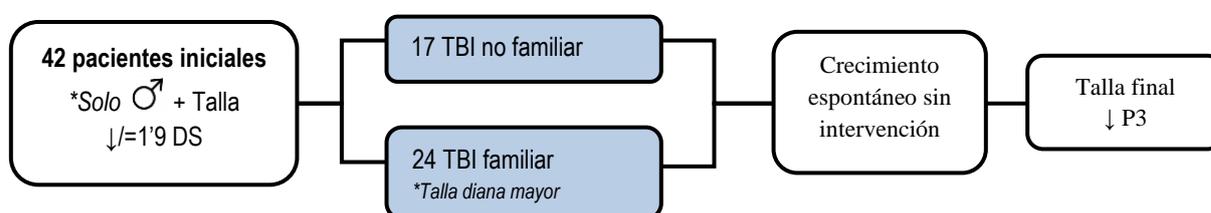


Figura 3. Evolución crecimiento sin tratamiento [32]

Múltiples estudios comienzan a estudiar el efecto de la GHr y su eficacia a la hora de aumentar la talla en estos pacientes. Muchos de ellos comienzan a otorgarle a esta terapia un fuerte impacto positivo en el crecimiento a corto plazo crecimientos de 3'7cm y 4-6cm de media frente a los pacientes tratados con placebo, pero con resultados muy heterogéneos [33,34]. Destaca que el aumento de crecimiento claramente predomina el primer año de tratamiento [33]. Por ello, algunos artículos proponen la necesidad de usar dosis mayores en ese periodo de tiempo. Además, se desarrolla un modelo predictivo que incluye los factores que indiquen una posible respuesta positiva al tratamiento [34].

A largo plazo, la eficacia del tratamiento está respaldada en un estudio actual de 2019 en el que con un intervalo de confianza del 95% se encuentran aumentos significativos en la talla final media de los pacientes con baja talla idiopática. Estos aumentos eran muy similares a los obtenidos por pacientes con déficit idiopático de GH (DIGH).

A pesar de que los pacientes con TBI presentaban un diagnóstico más tardío y una talla diana menor que los de DIGH tras un año de tratamiento consiguieron un aumento de $0'61 \pm 0'33$ DS y un aumento en la velocidad de crecimiento de $4'5 \pm 1'6$ cm/año.

El crecimiento fue también, como en la mayor parte de los estudios, mayor el primer año de tratamiento y fue disminuyendo durante el resto de la terapia. En ambos grupos entre el 80-90% de los pacientes logró superar las -2 desviaciones estándar (**Figura 4**) al final de tratamiento al llegar a la talla adulta aproximada (NAH: near adult height). Los resultados fueron muy similares en ambos sexos [15].

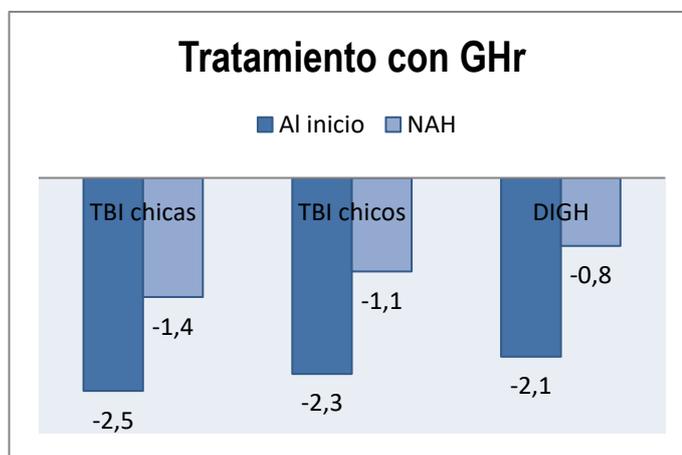


Figura 4. Comparación entre la DS de altura al inicio y al llegar a la talla adulta aproximada en pacientes con TBI (chicas y chicos) y en el déficit idiopático de GH [15]

Otro aspecto importante a tener en cuenta a la hora de valorar la eficacia del tratamiento es el beneficio que puede proporcionar a los pacientes en comparación con los efectos secundarios que le puedan suponer. Para ello distintos estudios han intentado evaluar las repercusiones que puede tener la talla baja en los niños.

Se ha demostrado que una estatura baja puede tener un efecto negativo sobre el desarrollo psicosocial del paciente presentando problemas de acoso, dificultad para participar en ciertas actividades y deportes [35]. Algún estudio ha relacionado la talla baja aislada, no asociada a otras alteraciones, con resultados académicos inferiores y discreto aumento de diagnósticos de hiperactividad [35,36].

También hacen referencia a repercusiones en el tipo de empleo e ingresos económicos futuros [36]. La mayoría de estos artículos concluyen que esto se puede deber a que los factores que influyen en el desarrollo prenatal y postnatal precoz ejercen efectos duraderos en la salud, y resultados económico-académicos [36].

En cuestionarios realizados a progenitores de adolescentes con TBI se reportaban problemas anímicos y ansiosos en los pacientes y claras preocupaciones por el futuro de sus hijos [35]. El cuestionario de calidad de vida QoLISSY fue desarrollado para tener una herramienta con la capacidad de medir la información de esta patología de forma específica. De esta manera se recoge en forma de datos mensurables los resultados subjetivos de mejoría en la calidad de vida aportados por los padres de los niños y los propios niños tratados con GHr [37].

Se sometió a los pacientes al cuestionario al inicio del tratamiento y tras 24 meses correlacionando la información obtenida con valores entre 0-100 (**Figuras 5,6,7**). A mayor resultado, mayor calidad de vida. Tras el análisis de los resultados se observó una calidad de vida media mayor en múltiples apartados tras el tratamiento con GHr.

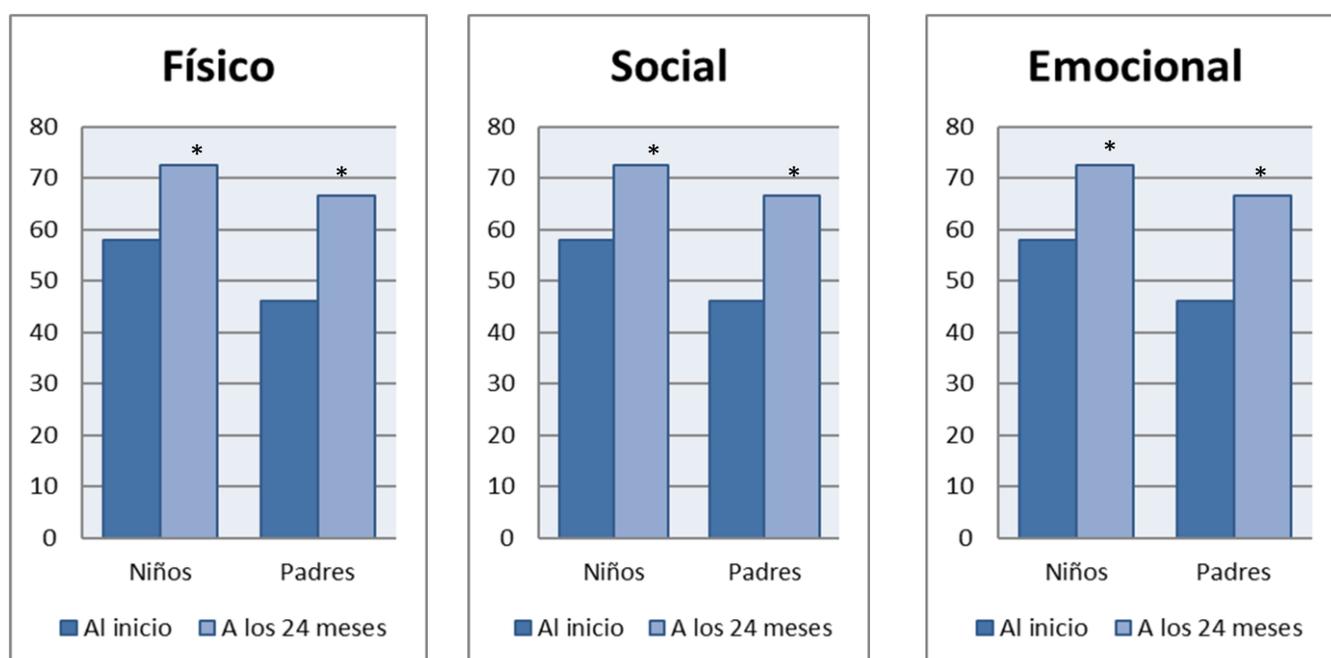


Figura 5, 6, 7. Variaciones en la valoración por parte de los niños y los progenitores de la calidad de vida tras 24 meses de tratamiento. Aspectos físico, social y emocional respectivamente [37]

Se puede observar que los aspectos centrales: físico, social y emocional, así como el resultado total final, muestran un incremento significativo en los pacientes tratados y en los padres de los mismos. De media hay un aumento de 13 puntos en la escala de 0-100 en los niños y 18 puntos en sus padres, mejoría clínicamente relevante que apoya los beneficios del tratamiento [37].

Frente a la calidad de vida en el momento inicial también se valoran las posibles consecuencias a largo plazo que pueden sufrir estos pacientes.

Se indica que la premisa de que los pacientes de baja estatura tienen una mayor probabilidad de sufrir acoso escolar e infantilización es algo que no se puede generalizar y que de sufrirlo, los niños cuentan con la capacidad de ajuste psicosocial (**Figura 8**). Esto se debe a que un factor estresor de cualquier tipo en esta edad o cualquier otra es algo muy habitual, sea cual sea su origen o el factor estresor en concreto, y el ser humano está provisto de las herramientas necesarias para manejar estas situaciones sin presentar una disfunción a largo plazo [36].

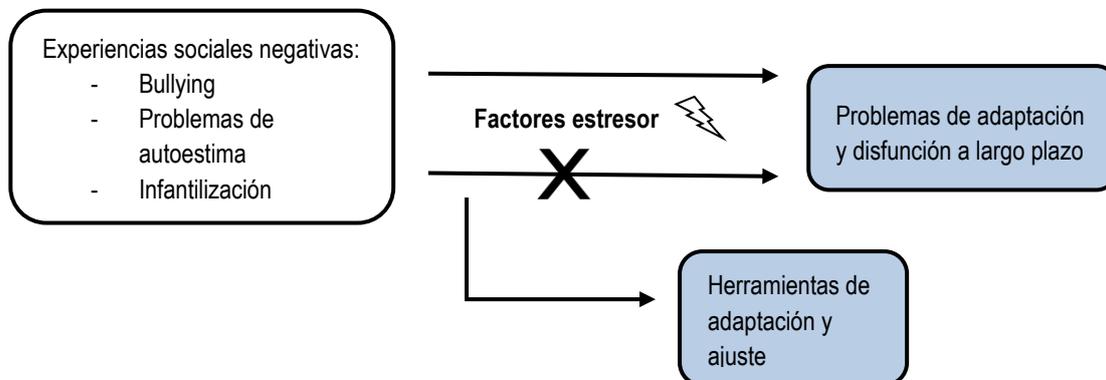


Figura 8. Adaptación infantil [36]

En base a toda la información que se fue obteniendo con la publicación de diversos estudios con tratamientos con GHr, en 2016 en EEUU se publicó una guía con una serie de recomendaciones recogidas en torno a esta terapia. A pesar de la aprobación por la FDA del tratamiento la guía propone una toma de decisión individualizada y consensuada sobre el inicio de tratamiento y no el tratamiento generalizado de todos los pacientes con tallas menores a -2'25 DS.

Esto se debe a la amplia variabilidad de respuesta que se ha observado en estos pacientes. Desde un grupo de no respondedores hasta pacientes con crecimientos de 5 cm tras 5 años de tratamiento [38].

Se ha apreciado una mejor respuesta en pacientes con padres con tallas más elevada, con mayor retraso en edad ósea y una talla diana más elevada al inicio del estudio. Por lo tanto, y dado que los beneficios potenciales son limitados, se debe realizar un balance riesgo beneficio individualizado. Hasta los posibles efectos secundarios de bajo riesgo deben tenerse en alta consideración ya que son pacientes por lo demás sanos.

A esto hay que añadirle que la calidad de la información de los estudios publicados es en la mayor parte de los casos moderada o baja en comparación con la evidencia que se tiene hoy en día respecto al tratamiento en déficit de GH. Es por ello que, las recomendaciones son lo que ellos denominan condicionales y no recomendaciones “fuertes” (**Tabla 5**) [38].

Tabla 5. Calidad de evidencia y grado de recomendación DGH frente a TBI [38]

Recomendaciones DGH	DGH	TBI	Recomendaciones TBI
Se recomienda el uso de GH para normalizar la talla adulta y evitar una talla baja extrema en niños y adolescentes con déficit GH	●●●● Recomendación fuerte	●●●○ Recomendación condicional	Para los niños que cumplen criterios de FDA se recomienda un análisis individualizado. Se rechaza el uso rutinario en todos los pacientes con ± 2.5 DS
Se recomienda el uso de una dosis basada en el peso o en el área corporal	●●●○ Recomendación fuerte	●●○○ Recomendación condicional	Se recomienda una dosis inicial de 0'24 hasta un máximo de 0'47 mg/kg/sem
Se recomienda la monitorización durante el tratamiento de los posibles efectos secundarios con examen físico en las consultas de seguimiento	●●●● Recomendación fuerte	●●○○ Recomendación condicional	Se recomienda asesoramiento durante el tratamiento para valorar los beneficios en la talla y el plano psicosocial tras 12 meses

*Calidad de evidencia graduada en muy baja, baja, moderada o alta ○○○○

Esta guía también propone un seguimiento de los pacientes durante el tratamiento para evaluar los beneficios de incremento de estatura y del impacto psicológico.

Para ello, el estudio indica la necesidad de herramientas de evaluación de calidad de vida mejoradas, como es el cuestionario QoLISSY mencionado anteriormente. En una de las recomendaciones de la guía se puede encontrar que la dosis recomendada va de 0'24 mg/kg/sem al inicio del tratamiento que se puede aumentar hasta 0'47 mg/kg/sem [38].

Sin embargo, la dosificación es un tema de controversia en el tratamiento de la TBI. Algunos artículos apoyan que se deben administrar dosis elevadas desde el inicio del tratamiento que es el momento en el que se consigue un mayor crecimiento. Tras el primer año se puede ajustar el tratamiento y realizar una bajada de dosis. Un ensayo clínico abierto estudió esta posibilidad dividiendo en tres grupos a los pacientes tratados [39].

Dividiendo en dos fases el tratamiento se administró durante dos años la misma dosis de 0'41 mg/kg/sem a los tres grupos, obteniéndose mejoras de 1 desviación estándar. Posteriormente se aleatorizó a los pacientes incluyéndolo en grupos con tratamientos de 0'37, 0'8 y 0'24 mg/kg/sem. Tras dos años de tratamiento se produjeron aumentos hasta 1'3 DS en los tres grupos (**Figura 9**).

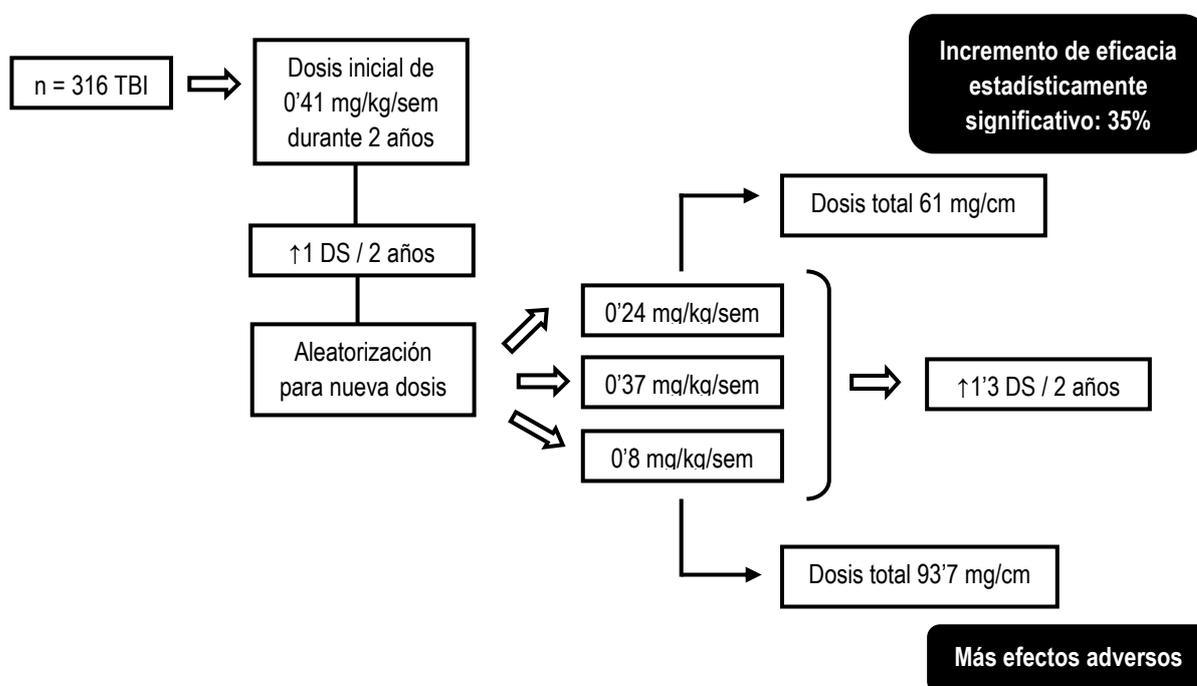


Figura 9. Proceso de tratamiento con múltiples dosis [39]

De esta forma, artículo destaca que la dosis inicial es la que va a presentar un papel más importante en la recuperación inicial y rápida de los pacientes y por ello, debe ser una dosis calculada con fórmulas individualizadas y con dosis más elevadas. También indica que la ganancia de talla durante la fase de mantenimiento o post-catch up no es dosis dependiente [39].

Viendo eficacias similares en los tres grupos la disminución de dosis en la segunda fase puede permitir un ahorro económico importante, debido al elevado costo del tratamiento. En cuanto a la eficiencia, aquellos grupos con menor dosis en la fase de mantenimiento acumulan un total de dosis final de 61'1 mg/cm durante el tratamiento presentaron una eficiencia 35% mayor que en pacientes que continuaron con la dosis estándar con 93'7 mg/cm con un resultado estadísticamente significativo [39].

Se debe tener en cuenta que el precio del tratamiento con GHr es muy elevado. Los precios oscilan entre 35.000-50.000 dólares por pulgada ganada (2'5cm) [38].

Un artículo de 2012 calcula un gasto de entre 79.200-110.700 euros el tratamiento con un coste de 16.000-33.000 euros el cm ganado. Tras calcular el nivel de coste-eficacia según el criterio de 1-5 veces el valor de renta per capita de un país, se obtiene un balance negativo para la recomendación del tratamiento [40].

En base a la coste-efectividad del tratamiento, hay más variabilidad con un rango de entre 23.000 a 34.000 euros por año de vida ajustado por calidad ganado [12] o de entre 42.000 a 98.000 euros según la publicación (**Tabla 6**). Esta variabilidad se puede deber también a la variabilidad de dosis que se recomienda en distintos artículos. Lo cual puede generar rangos de dosis distintos que modifican los cálculos del coste final del tratamiento [14].

Tabla 6. Coste tratamiento GH [38, 40, 12, 14]

	Rango mínimo	Rango máximo
QALY	23.000-34.000	42.000-98.000
CM GANADO	14.000-20.000	16.000-33.000



400.000 pacientes (aprox) entre 4-15 años con diagnóstico de TBI: 92.000 € de coste total → **37 billones de euros de costes potenciales**

4.2. SÍNDROME DE NOONAN

Otra patología con indicación aceptada en EEUU., aprobada en 2007 por la FDA, es el síndrome de Noonan (SN). Es un trastorno genético autosómico dominante con afectación de genes como el RAS/MAPK o PTPN11, presente en el 50% de los pacientes. Aparece en uno de cada 1.000-2.500 nacimientos y está asociado a la baja talla proporcionada de los pacientes que se hace evidente en la edad puberal [41]. A pesar de presentar una talla normal al nacimiento los niños acaban por establecerse en un percentil inferior al P3.

La patología cursa con un fenotipo facial característico evidente en la infancia. También sufren retrasos puberales y a nivel de desarrollo motor. Son pacientes torpes con una mala coordinación, suele tener necesidades educativas especiales por presentar coeficientes intelectuales disminuidos [42].

Además, en muchos casos asocian defectos cardíacos [43]. En el grupo de pacientes con SN evaluado en la cohorte de pacientes KIGS se observaron 7 pacientes con efectos cardíacos adversos como la estenosis aórtica supra valvular e hipertrofia biventricular con el tratamiento siendo el más grave de ellos la hipertrofia del ventrículo izquierdo [41,44]. Se establece que, en pacientes con pared ventricular mayor a 1 cm, conviene controlar este grosor a lo largo del tratamiento [43].

En los estudios realizados se han llegado a apreciar aumentos de hasta 3'6 cm/año en la velocidad de crecimiento. A misma dosis de GHr y en tratamientos a corto plazo muestran resultados similares a los obtenidos en el síndrome de Turner [42]. Los incrementos de crecimiento durante el primer año de tratamiento son de 2'9 +/-2 cm, siendo mayores en pacientes con PTPN11+ en el primer año de tratamiento y mostrando un menor crecimiento en los pacientes con mutación del gen PTPN11 (**Figura 10**) [41,43] por asociar un defecto en la señalización postreceptora [44].

Un porcentaje muy elevado de los pacientes que cumplió y terminó el tratamiento establecido alcanzó la talla final adulta esperada tras 5 años de tratamiento. También hay que considerar que los pacientes con SN suelen asociar en muchos casos retraso puberal y que, por tanto, parte del crecimiento que se le atribuye al tratamiento se puede deber al crecimiento espontáneo durante la pubertad [41].

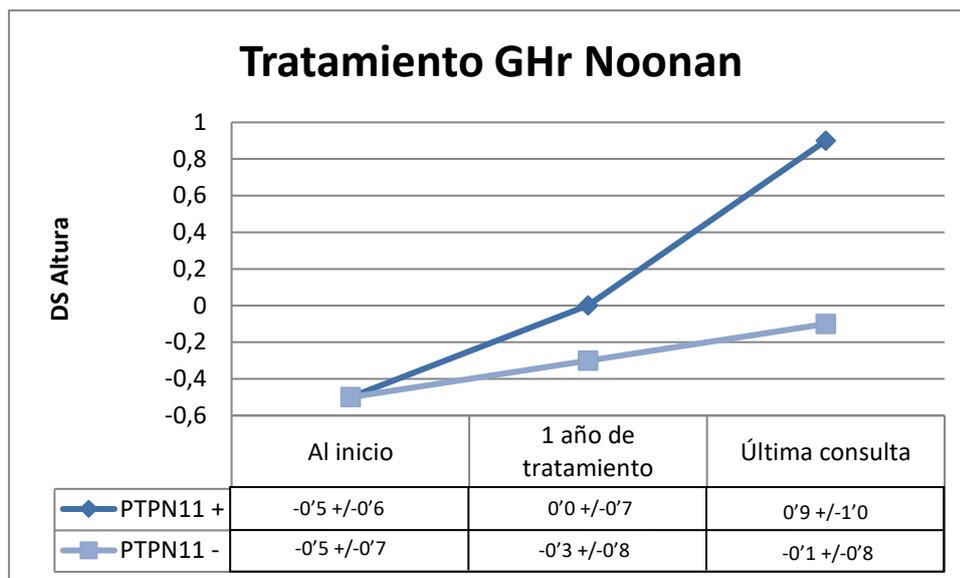


Figura 10. Modificaciones de DS de altura a lo largo del tratamiento con GHr [41,43]

Otros estudios que incluyen un seguimiento más prolongado también obtuvieron resultados estadísticamente significativos en el aumento de crecimiento. De 85 pacientes analizados 38 alcanzaron una talla cercana a la adulta, con una ganancia media cercana a una desviación estándar en los primeros años de tratamiento [44].

Al igual que en pacientes con TBI existen ciertos predictores positivos que van a propiciar una buena respuesta al tratamiento: como la edad de inicio, la sensibilidad periférica a GH y la secreción de IGF1 [42].

En cuanto a la seguridad del tratamiento, a pesar de precisar un seguimiento cardiológico, no se han observado empeoramientos cardiacos llamativos. Tampoco se ha visto un mayor riesgo de desarrollo de tumores, algo importante en estos pacientes debido a que parten de un riesgo basal mayor para el desarrollo de tumores. También se observan a corto plazo alteraciones temporales en el metabolismo hidrocarbonado sin repercusión a largo plazo [42] y empeoramientos en la escoliosis, por lo que se desaconseja tratar pacientes con escoliosis severas [41].

4.3. INDICACIONES A ESTUDIO

Estas dos indicaciones ya han sido aprobadas en EEUU y se comienza a postular que no son las únicas patologías que podrían beneficiar de incluirse entre las indicaciones de tratamiento con GH. En los últimos años están empezando a surgir muchos estudios que investigan el uso de GHr en distintas patologías (**Tabla 7**).

Tabla 7. Posibles futuras indicaciones [7,12,46,47,48,49]

	Fibrosis quística	Talasemias	AIJ	Acondroplasia	Sd. Temple
Eficacia	1'53 SMD/ 1 año	2,28 cm / 1 año	1'57 SD/ 6 años	1'12 SDS/ 5 años	1'32 SDS/ 1 año
Dosis	0'1-0'4 mg/kg/sem	0'7 IU/kg/sem	0'33-0'46 mg/kg/sem	0'21 mg/kg/sem	0'042 mg/kg/día
Efectos adversos	Posible incremento de riesgo DM2	No efectos adversos graves	-	No efectos adversos graves	-
Calidad	Falta de uso de placebo y enmascaramiento, muestra pequeña	Muestra pequeña Seguimiento corto	Corto seguimiento, respuesta interindividual variable	Seguimiento corto, muestra pequeña	Muestra muy pequeña
Otros beneficios	Mejoría en capacidad pulmonar, calidad de vida y composición corporal	-	Mejoría en la composición corporal	Mejoría en proporciones corporales y mejorías psicológicas	Mejoría del tono muscular

4.3.1. Fibrosis quística

Una de ellas es la fibrosis quística. Es una patología autosómica recesiva que aparece en 1/2500 recién nacidos. Presenta alteraciones del cromosoma 7 y afecta según su variante a pulmones, páncreas y sistema digestivo generando en muchos casos bajo peso y retraso de crecimiento. Estos pacientes tienen niveles normales de GH, pero disminuidos de IGF periférica [9].

Se valoró el tratamiento con GHr a dosis de 0'16 mg/kg/semana comparado con no tratamiento y con placebo y con duraciones de 6 meses a 1 año. Se ha demostrado que la mejoría nutricional (sobre todo a nivel proteico) y el crecimiento aumentado en pacientes en tratamiento frente al grupo control, puede mejorar la función pulmonar. Algunos estudios han documentado un menor número de ausencias al trabajo y al colegio, así como una mejoría en la capacidad de ejercicio [45].

Sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos en la mayoría de los objetivos primarios y secundarios a estudio salvo en el aumento de crecimiento [9].

4.3.2. Talasemias

Se plantea su uso en las formas más graves de las talasemias, en las que puede existir la necesidad de transfusiones sanguíneas regulares. Esto puede generar un acúmulo férrico, cuyo depósito en ciertos órganos como el hipotálamo, puede conducir a una afectación hipotalámica. A este hecho se le asocia un déficit nutricional y una anemia crónica que contribuyen a la baja estatura de los pacientes.

La review cuenta con único estudio que muestra un aumento de 2,28 cm de media por año en los pacientes tratados. Esto igualaba el crecimiento de los pacientes con talla baja al de la población general. Se debe considerar el riesgo de desarrollar una DM cuyo riesgo de base es mayor en estos pacientes [12].

4.3.3. Artritis idiopática juvenil

Otra indicación a estudio ha sido la artritis idiopática juvenil (AIJ). Es una enfermedad inflamatoria crónica con diagnóstico previo a los 16 años que, entre otras manifestaciones, puede provocar un retardo del crecimiento. Además, presentan una disminución de crecimiento provocada por el tratamiento con glucocorticoides de larga evolución que precisan estos niños.

En este caso se obtienen datos similares a los de la TBI. A dosis de entre 0'33-0'46 mg/kg/semana presentaban una mejoría de en torno a una desviación estándar [46]. Por tanto, durante el tratamiento sí se aprecian aumentos de talla.

Sin embargo, el corto seguimiento impide hablar de aumento de talla final demostrable. Cabe destacar que la respuesta interindividual es muy variable y con peores resultados a mayor inflamación activa [46,47]. También se ha visto asociada una mejoría en las características de composición corporal con aumentos de calcio óseo y formación de hueso y disminución de la adiposidad [46].

4.3.4. Síndrome de Temple y acondroplasia

Junto a estas indicaciones hay muchas más que se podrían beneficiar del uso de GHr en su manejo terapéutico como el síndrome de Temple (ST) o la acondroplasia.

El ST es un síndrome poco frecuente (prevalencia $<1/1M$) con alteraciones en la impronta del cromosoma 14. Este conlleva una limitación pre y postnatal del crecimiento y cursa con: baja talla, rasgos faciales característicos, manos y pies pequeños, hipotonía y pubertad precoz. Se observó que aquellos pacientes tratados con GH durante un año la desviación estándar de la talla mejoraba una media de 1'32 DS y un aumento de velocidad de crecimiento de 5'3cm/año. Estas respuestas son muy similares a las obtenidas en pacientes PEG [48].

A su vez se ha observado que la GHr en pacientes acondroplásicos genera aumentos en la talla de los niños que pasaban de -5 a -4 DS. Sin embargo, no se ha podido establecer un beneficio significativo en la talla adulta final o en las proporciones corporales [49].

4.4. SEGURIDAD A LARGO PLAZO

Muchos de los estudios recopilados tenían como objetivo primario o secundario valorar la seguridad de este tratamiento. En la mayor parte de ellos se obtenían resultados favorables, aunque en algunos se cuestionaba la fiabilidad de esos resultados debido sobre todo al corto seguimiento de los pacientes y destaca un aumento de riesgo de efectos adversos a mayores dosis de GHr [34,39,15]. Para solventar este problema se han llevado a cabo grandes estudios con muchos pacientes a largo plazo (**Figura 11**).

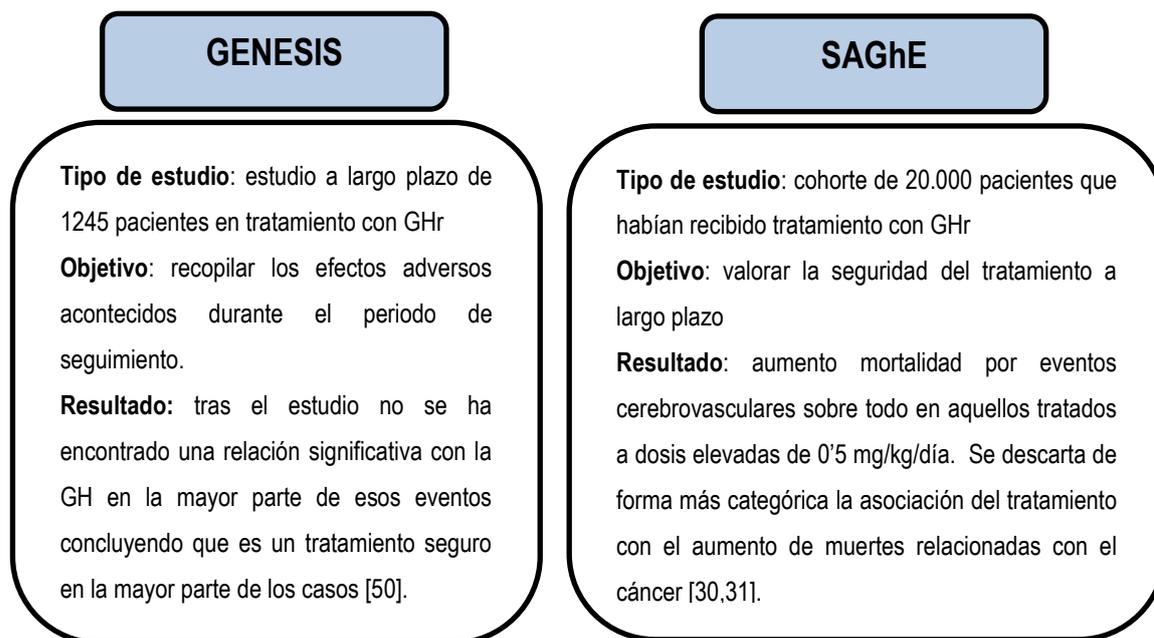


Figura 11. Estudios de seguridad a largo plazo

5. DISCUSION

Una vez analizados los artículos, muchos de ellos parecen inclinarse en favor del tratamiento. No obstante, al evaluar los artículos y a pesar de que eran artículos publicados en revistas con elevado factor de impacto o cuartil, la calidad de la evidencia no es muy alta.

En muchos de los casos las muestras de pacientes incluidas en los estudios eran demasiado bajas, con 20, 42 o 76 pacientes solamente, como para obtener resultados de peso [12,32,37,41]. A esto se le suma que los periodos de seguimiento de los pacientes son por lo general a muy corto plazo y que en muchos de los estudios se produce un abandono del tratamiento cuando los resultados no están siendo positivos. Los estudios realizados para aprobar las indicaciones ya establecidas tienen un mayor peso.

También hay una falta de información respecto al diagnóstico de los pacientes. Dado que el diagnóstico carece de criterios claros y que se basa en un estudio exhaustivo y en la capacidad del profesional de haber descartado cualquier causa conocida de talla baja, nos encontramos ante un grupo de pacientes con mucha heterogeneidad [51]. Es necesario estandarizar y buscar unos criterios claros a la hora de llegar al diagnóstico final, al igual que ocurre en patologías como el síndrome de Turner o Prader Willi, cuyo diagnóstico se basa en un estudio genético cuyo resultado no da lugar a dudas. La TBI es un diagnóstico mucho menos preciso que permite la selección de pacientes con características muy heterogéneas [3,5,6]. Frente a la eficaz selección de los pacientes con patologías que tienen una indicación clara de tratamiento con GHr, en la TBI los estudios y guías proponen un abordaje individualizado de la situación.

Esta heterogeneidad limita mucho la capacidad de llegar a conclusiones significativas. Probablemente esta heterogeneidad es la que provoca que en casi todos los estudios se comente la amplia variabilidad en la respuesta a la GHr [38,15]. Esto último es algo en lo que hay consenso y es que los pacientes no responden igual al tratamiento y no se puede prever quien va a presentar respuesta y quién no, si bien es cierto que se han descrito algunos factores que parecen propiciar una respuesta positiva [13,24,42].

Sin embargo, estos factores que provocan que un paciente tenga más posibilidades de responder al tratamiento son aquellos que provocan que sea más probable que el niño alcance una talla mayor sin necesidad alguna de tratamiento. Por lo que indicar el tratamiento en base a esos predictores positivos, puede llevar al tratamiento de niños que posiblemente crecerían más por sí mismos.

Por lo tanto, es clave un diagnóstico preciso del hipocrecimiento que permita el uso correcto de GHr en pacientes en los que está demostrada la respuesta al tratamiento como son las indicaciones ya establecidas hoy en día, vistas en la introducción. De esta forma se evita el tratamiento innecesario en pacientes en los que la eficacia de la GHr no tiene suficiente evidencia. Así se limitan los posibles efectos secundarios, la necesidad de pinchazos constantes y el enorme gasto económico que supone este tratamiento.

Si el diagnóstico es un elemento variable en esta entidad, otro aspecto en el que no hay consenso es en la pauta de tratamiento. Algunos autores propugnan el uso de dosis más elevadas al inicio refiriendo que es el momento en el que la dosis tiene mayor relevancia. A partir del primer año establecen que el crecimiento no es dosis-dependiente y, por tanto, se puede reducir la dosis sin variaciones en el aumento de crecimiento y siendo más costo-efectivos [34,39]. Frente a esto, la guía de EEUU recomienda un inicio a dosis bajas e ir modificando esta dosis en base a la respuesta que presente el paciente; o cesarla por completo, en caso de no apreciar respuesta al tratamiento [38].

Las dosis se han ido estudiando para cada patología de forma que para cada indicación del tratamiento se ha establecido un rango de dosis específico. Este rango permite alcanzar una eficacia adecuada sin sobrepasar los límites a partir de los cuales puedan aparecer más efectos secundarios.

Es cierto que al igual que en pacientes con otra indicación de tratamiento de GHr hay un aumento de talla. Este aumento, si el paciente presenta una muy buena respuesta, puede ser comparable incluso con el que puede haber en patologías con indicación establecida.

Un elevado porcentaje de pacientes pueden mostrar una respuesta positiva similar a la obtenida en pacientes con déficit hormonal o PEG. Por lo tanto, no se puede descartar por completo su uso en pacientes bien seleccionados y una vez iniciado el tratamiento, continuarlo, ajustarlo o finalizarlo [35].

Pero cabe destacar que los pacientes tratados con GHr no consiguieron alcanzar la talla final diana en ninguno de los estudios recopilados. Se mencionan aumentos en la velocidad de crecimiento y disminución de las desviaciones estándar. También se hace mención de tallas cercanas a la adulta, pero nunca se hace referencia a la adquisición de la talla final esperada [33,34,15].

En el concepto talla final se puede encontrar también cierta ambigüedad o ciertos problemas de interpretación dado que la talla diana o esperada no deja de ser una estimación artificial y rígida. Se dejan de lado múltiples factores que pueden influir en el crecimiento para estandarizar una fórmula demasiado homogénea frente a una población heterogénea.

Esto provoca que en muchas ocasiones se sobreestime o infraestime la talla final. A esto hay que asociarle que la fórmula utiliza las tallas familiares independientemente de si los padres presentaban o no una talla patológica. Es algo que ha de tenerse en cuenta y valorarse al analizar los antecedentes familiares. A pesar de que el paciente no se desvíe demasiado de su talla final esperada, esto no quiere decir que su talla final sea normal, ya que puede partir de una base patológica.

Por otro lado, contamos con múltiples artículos que apoyan el aumento de la velocidad de crecimiento y el aumento de talla durante el tratamiento sobre todo si se comienza a una edad más temprana [33,34,15,39]. Se ha visto una disminución significativa en las desviaciones estándar lo cual supone un acercamiento de la altura del paciente a la normalidad a pesar de no conseguir la talla final esperada. Es necesario hacer hincapié en que la labor de un médico a la hora de tomar una decisión frente a un paciente es devolverle o llevarle a una situación de normalidad. Esto consiste en que el niño se encuentre por encima de esas 2-2'5 desviaciones estándar patológicas y no en llevarle a valores cercanos a la mediana de la población.

Además, hay que tener en cuenta que el tratamiento con GH en patologías como el SPW o la ERC ha presentado, además de en la talla, beneficios secundarios a nivel de desarrollo psicológico o en la composición corporal. No obstante, a pesar de que en pacientes con TBI solo se modifica la talla de los pacientes, esto también ocurre en algunas de las patologías para las que está claramente indicada una intervención farmacológica con GHr.

Por lo tanto, se debe plantear si el aumento de la talla por sí mismo es la variable que se debe usar como referencia para valorar la eficacia del tratamiento o hay que valorar también la mejora psicosocial del paciente.

Esta normalización de la talla debe mostrar algún beneficio en la calidad de vida del paciente dado que éste va a ser uno de los objetivos principales al tratar a pacientes con TBI. Va a ser el propio paciente o sus familiares los que deben fundamentar una mejoría en la calidad de vida con el tratamiento. Aquí surge el problema de la variabilidad de tests que valoran la calidad de vida y la subjetividad de estos. Es necesario el desarrollo de herramientas, como el mencionado QoLISSY, y, legitimarlas para que otorguen peso y validez tangibles al beneficio que obtienen estos pacientes con el tratamiento [38,37].

Algunos artículos inciden en que todavía no se ha conseguido probar que la modificación de una única característica física considerada socialmente anormal genere beneficios considerables en la calidad de vida [36,51]. Sin embargo, en uno de los estudios con el uso de estos cuestionarios QoLISSY sí se evidenció un aumento significativo en la calidad de vida, aunque este estudio careciera de grupo de control para comparar.

Este aumento en la calidad de vida es algo que también se ha considerado importante y se ha valorado de forma recurrente en los pacientes en los que se ha ido aprobando el uso de este tratamiento. No obstante, en el caso de la TBI no se puede descartar que el propio proceso de crecimiento natural en estos pacientes sea el causante de esta mejoría en la calidad de vida.

Además, hay artículos que apoyan que los pacientes con TBI presentan peores resultados académicos y un peor futuro laboral. Sin embargo, no se han descartado los posibles factores de confusión que pueden sesgar esta afirmación [35].

Los abordajes menos invasivos propuestos en varios de los trabajos incluidos en los resultados se basan fundamentalmente en mejorar la capacidad de estos niños para abordar los posibles problemas que genere su baja estatura en su vida diaria. En algunos artículos se recalca la capacidad que puede tener el propio niño para adaptarse a este tipo de situaciones por sí mismo.

En aquellos niños que muestren una peor capacidad o dificultades para adaptarse a su situación se proponen, sobre todo, sesiones de psicoterapia con aportación de herramientas de afrontamiento [35,37,36]. A esto se le debería sumar, el apoyo social a estos niños tanto en el ámbito familiar, como en las escuelas, aplicando medidas contra el acoso e intentando fomentar valores educativos de respeto e inclusión en las aulas. Se debe evitar infantilizar y sobreproteger al niño, algo que podría ser contraproducente [37,36].

Estas medidas menos invasivas se proponen con la intención de no usar un tratamiento farmacológico frente a lo que se incluye en algunos artículos como variante de la normalidad. Su objetivo es dar apoyo a aquellos pacientes que, aunque acaben siendo tratados no presenten la respuesta esperada al tratamiento.

En muchas ocasiones, las presiones ejercidas por los familiares de los niños y la industria farmacéutica han influenciado el aumento de uso de GHR. Todo ello a pesar de haber pocos ensayos clínicos randomizados que lo apoyen y un alto riesgo de sesgo en muchos de los artículos que apoyan un beneficio psicológico del tratamiento [51].

También es cierto que pese a la falta de evidencia en cuanto a la utilidad del tratamiento con GHR en estos pacientes, la seguridad del tratamiento es un aspecto que presenta un mayor peso científico [26,34]. Salvo algunos efectos adversos puntuales a los que hay que prestar especial atención, la mayor parte de los artículos recopilados se posicionan a favor de la seguridad de este tratamiento cuando las dosis se mantienen los rangos estudiados.

Incluso hoy en día, sigue habiendo estudios postcomercialización que continúan analizando la seguridad a largo plazo de la GHr [50,30,31]. Uno de los estudios hablaba de un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares. Sin embargo, el propio estudio afirmaba que los resultados tenían un bajo poder estadístico debido al bajo número de eventos y recalca que los resultados no son concluyentes [30,31]. Pese a ello es imprescindible seguir investigando el tratamiento con GHr como posible factor de riesgo cerebrovascular.

En cuanto al resto de indicaciones que están surgiendo, algunas tienen resultados más prometedores que otras. Cabe destacar el interés que tiene la posibilidad de que el tratamiento con GHr en algunas de esas indicaciones no solo mejore la talla. En algunos casos se proponen beneficios de este tratamiento en otros aspectos de la patología como: la función respiratoria, tono muscular o composición corporal de los pacientes [9,46,48]. Se deja de lado la crítica al aspecto “estético” del tratamiento, aportando no solo mejoras en la talla sino también en su calidad de vida en relación con la enfermedad.

Sin embargo, en este caso también, hay un número muy limitado de estudios, con bajo peso estadístico en gran parte por las pequeñas muestras que se incluyen en los mismos. Esto impide que se obtengan datos aplicables a la práctica clínica. Pero sería interesante estudiar el impacto de los objetivos secundarios del estudio que sean estadísticamente significativos en la calidad de vida de estos pacientes.

Hay que tener en consideración que nuestro sistema sanitario, es un sistema público y que los recursos son limitados y, por tanto, se deben repartir de forma justa. El tratamiento con GHr supone un coste de entre 15.000 y 30.000 euros en España por cm ganado [40]. También hay que tener en cuenta, como se ha dicho en la introducción que este coste va a variar dependiendo de la pauta y dosis utilizadas y el tiempo de tratamiento. Si incluyéramos en la lista de indicaciones la baja talla idiopática de forma generalizada estaríamos introduciendo un gasto adicional a la sanidad pública cuya costo-efectividad no parece tener un balance positivo. Sobre todo, por algo que solo tiene repercusión sobre la talla del paciente.

Hoy en día, hay tratamientos financiados en la sanidad pública con objetivos estéticos debido al impacto positivo que este tratamiento tiene a nivel psicosocial y en la calidad de vida de los pacientes. Por ello, quizá se debería hacer la valoración de costo-efectividad no solo en base a la talla sino en base a la mejora en la calidad de vida de los pacientes y valorar la introducción de ciertos criterios más estrictos que seleccionen correctamente a aquellos pacientes que se puedan beneficiar más de este tratamiento.

6. CONCLUSIÓN

En conclusión, a la hora de enfrentarnos a esta situación se debe comenzar fundamentalmente con un exhaustivo diagnóstico diferencial. Dado que la talla baja puede estar ocasionada por multitud de patologías y que el diagnóstico es muy complejo, se debe contar con una sistemática que nos permita llegar a un diagnóstico final de forma fiable. En caso de haber descartado todas las etiologías es cuando se llega al diagnóstico correcto de baja talla idiopática.

Una vez diagnosticado, si se observan dificultades de adaptación por parte del niño o la baja estatura del niño es extrema e incapacitante es cuando se podría proponer un “tratamiento compasivo” del paciente.

Tras explicar correctamente los beneficios y riesgos del tratamiento se podría proponer este tratamiento de forma individualizada dejando claras las expectativas de mejoría con el tratamiento y la respuesta variable que pueden presentar. De modo que se podría llegar a una decisión consensuada e informada con la familia y el propio niño. Se debe aclarar en todo momento que la estatura baja no es causa necesaria de desajuste emocional y que siempre existe la posibilidad de que con el tratamiento surjan efectos secundarios no detectados por el momento. Esto se debería acompañar de un abordaje psicosocial y una evaluación del paciente dado que cabe la posibilidad de su respuesta al tratamiento no sea la esperada.

A pesar de la heterogeneidad de resultados y respuestas y la baja calidad de muchos artículos, sí se han podido observar aumentos significativos de estatura en algunos pacientes. Por tanto, se podría recurrir al tratamiento con GHr y realizar un estrecho seguimiento valorando la respuesta a ese tratamiento durante el primer año usando mayores dosis de inicio y bajando la dosis a partir del primer o segundo año o cesándolo en caso de no observar una buena respuesta. Este seguimiento se debería realizar no solo mediante la medición de datos antropométricos, sino también una valoración de las mejorías en calidad de vida con cuestionarios específicos.

También hay que realizar una vigilancia de los posibles efectos secundarios del tratamiento ya sean conocidos o no. Pese a la relativa seguridad del tratamiento no se debe olvidar que sigue siendo una intervención farmacológica que puede conllevar efectos adversos.

De esta forma, estableciendo una serie de criterios que permitan la selección correcta de los pacientes, se limitaría enormemente el grupo de pacientes a tratar dentro de los diagnosticados con TBI reduciendo enormemente el coste de esta indicación.

También se debe continuar investigando con estudios de mayor calidad que analicen el uso de este tratamiento tanto en la TBI, como en las distintas patologías en las que se pueden beneficiar de él. Son patologías menos comunes pero que generan graves estragos en la calidad de vida de los pacientes que las sufren, y el tratamiento con GHr podría mejorar el bienestar diario de estos enfermos.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Vicens Calvet E. La complejidad de fenómeno del crecimiento humano. En: Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona de crecimiento. Lenoir ediciones. Barcelona: Pfizer, S.A; 2007. p. 29-44
- [2] Teran E, Chesner J, Rapaport R. Growth and Growth hormone: An overview. *Growth Hormone & IGF Research*. 2016;28: 3-5
- [3] Argente J. Challenges in the Management of Short Stature. *Horm Res Paediatr*. 2016;85:2-10
- [4] Lindberg A, Ranke MB. Data analyses within KIGS. En: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editores. *Growth hormone therapy in pediatrics - 20 years of KIGS*. Basel, Karger; 2007. p. 23-28
- [5] Wit JM, Kamp GA, Oostdijk W. Towards a rational and efficient diagnostic approach in children referred for growth failure to the general paediatrician. *Horm Res Paediatr*. 2019;91:223-240
- [6] Rose SR. Growth hormone deficiency: growth hormone tests and growth hormone measurements. En: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editores. *Growth hormone therapy in pediatrics – 20 years of KIGS*. Basel, Karger; 2007. p. 38-46
- [7] Medical department M, Aarhus Kommunehospital, DK-8000, Aarhus C. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH research Society. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2000;85(11)
- [8] Vicens Calvet E. La complejidad de fenómeno del crecimiento humano. En: Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona de crecimiento. Lenoir ediciones. Barcelona: Pfizer, S.A; 2007. p. 45-61
- [9] Thaker V, Haagensen AL, Carter B, Fedorowicz Z, Houston BW. Recombinant growth hormone therapy for cystic fibrosis in children and young adults. *Cochrane library* [Internet]. 2015 [Consultado, 28 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008901.pub4/full>

- [10] Mehta S, Oza V, Potashner R, Zamora P, Raisingani M, Shah B. Allergic and non-allergic skin reactions associated with growth hormone therapy: elucidation of causative agents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(1):5-11
- [11] Bryant J, Baxter L, Cve CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents (Review). *Cochrane library* [Internet]. 2007. [Consultado, 03 enero 2020]. Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD004440/ENDOC_hormona-de-crecimiento-recombinante-para-la-baja-talla-idiopatica-en-ninos-y-adolescentes
- [12] Ngim CF, Lai NM, Hong JYH, Tan SL, Ramadas A, Muthukumarasamy P, Thong MK. Growth hormone therapy for people with thalassaemia. *Cochrane library* [Internet]. 2017 [Consultado, el 04 febrero 2020]. Disponible en: https://www.cochrane.org/CD012284/CF_growth-hormone-therapy-people-thalassaemia
- [13] Carel JC, Butler G. Safety of recombinant Human Growth Hormone. En Hindmarsh PC, editores. *Current indications for growth hormone therapy*, ed 2. *Endocr Dev.* Basel, Karger, 2010; vol 18. p. 40-54
- [14] Lee JM, Davis MM, Clark SJ, Hofer TP, Kemper AR. Estimated cost effectiveness of growth hormone therapy for idiopathic short stature. *Arch pediatr adoles med.* 2006;160
- [15] Child CJ, Quigley CH, Cutler GB, Moore WV, Wintergerst KA, Ross JL. Height gain and safety outcomes in growth hormone-children with idiopathic short stature: experience from a prospective observational study. *Horm Res Paediatr.* 2019;91:241-251
- [16] Ranke MB. Growth hormone deficiency: growth hormone tests and growth hormone measurements. En: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editores. *Growth hormone therapy in pediatrics – 20 years of KIGS.* Basel, Karger; 2007. p. 183-188
- [17] Vicens Calvet E. Estrategias para la promoción de talla en el síndrome de Turner. En: *Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona de crecimiento.* Lenoir ediciones. Barcelona: Pfizer, S.A; 2007. p. 155-166

- [18] Lesley R. Growth hormone therapy in children with CKD after more than two decades of practice. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:1421-1435
- [19] Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EPC, Tummers-de-Lind-van-Wingaarden RFA, Festen DAM, Biendels-de-Heus GCB. Bone mineral density in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a longitudinal study during puberty and 9 years of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1609-1618
- [20] Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EPC, Tummers-de-Lind-van-Wingaarden RFA, Festen DAM, Biendels-de-Heus GCB. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4013-4022
- [21] Wolfgram PM, Carrel AL, Allen DB. Long-term effects of recombinant human growth hormone therapy in children with Prader-Willi syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(4):509-514
- [22] Cho WK, Suh BK. Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. *Korean J Pediatr.* 2016;59(1):1-7
- [23] Dunger DB. KIGS 20 years: children born small for gestational age. En: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editores. *Growth hormone therapy in pediatrics – 20 years of KIGS.* Basel, Karger; 2007. p. 400-406
- [24] Vicens Calvet E. El problema de la talla baja en el retraso de crecimiento intrauterino ¿Efectividad global de la terapéutica con hGH? En: *Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona de crecimiento.* Lenoir ediciones. Barcelona: Pfizer, S.A; 2007. p. 167-179
- [25] Benabbad I, Rosilio M, Child CJ, Carel JC, Ross JL, Deal CL. Safety outcomes and near-adult height gain of growth treated children with shox deficiency: data from a observational study and a clinical trial. *Horm Res Paediatr.* 2016;87(1):42-50
- [26] Wilton P. Adverse events reported in KIGS. En: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editores. *Growth hormone therapy in pediatrics – 20 years of KIGS.* Basel, Karger; 2007. p. 432-441

- [27] Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajc MP, Saenger P. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res.* 2006;65(3):153-159
- [28] Raman S, Grimberg A, Waguespack SG, Miller BS, Sklar CA, Meacham LR. Risk of neoplasia in pediatric patients receiving growth hormone therapy a report from the pediatric endocrine society drug and therapeutics committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2192-2203
- [29] Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, Jasim S, Chemaitilly W, Cohen LE. GH therapy in childhood cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2794-2801
- [30] Swerdlow AJ, Cooke R, Albertsson-Wikland K, Borgström B, Butler G, Cianfarani S. Description of the SAGhe Cohort: a large European study of mortality and cancer incidence risks after childhood treatment with recombinant growth hormone. *Horm Res Paediatr.* 2015;84:172-183
- [31] CORDIS. Final report summary - Safety and appropriateness of growth hormone treatments in Europe. Francia. Assistance publique hospitaliers de Paris; 2012. ID: 223497
- [32] López-Siguero JP, Martínez-Aedo MJ, Paz-Cerezo M, Valverde-Martínez A. Evolución espontánea de la talla baja idiopática. Análisis de un grupo de 42 niños hasta la talla final. *Anales de pediatría [Internet].* 1998 [consultado, 13 febrero 2020]; 48(3). Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/48-3-7.pdf>
- [33] Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:230-240
- [34] Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Qiogley CA, Chipman JJ et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in prepubertal children with idiopathic short stature. A randomized double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3140-3148
- [35] De Arriba-Muñoz A, Ferrer-Lozano M, Labarta-Aizpún JI. ¿Podemos mejorar la talla final de niños con TBI armónica? *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2018;9(1)

- [36] Sandberg DE, Gardner M. Short stature: Is it psychosocial problema and does changing height matter. *Pediatric clinics*. Agosto de 2015. Vol62;4:963-982
- [37] Bullinger M, Bloemeke J, Mericq V, Sommer R, Gaete X, Ross JL. Quality of life in adolescent boys with idiopathic short stature: positive impact of growth hormone and aromatase inhibitors. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(6):381-392
- [38] Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen SB, Cohen LE, Quintos JB. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2016;86:361-397
- [39] Counts DR, Silverman LA, Rajjicic N, Geffner ME, Newfield RS, Thornton P. A 4-year, open label, multicenter, randomized trial of genotropin growth hormone in patients with idiopathic short stature: analysis of 4-year data comparing efficacy, efficiency, and safety between an individualized, target-driven regimen and standard dosing. *Horm Res Paediatr*. 2015;84:79-87
- [40] Soriano-Guillén L, Argente J. Talla baja idiopática y tratamiento con hormona de crecimiento biosintética: reflexiones clínicas y éticas ante un diagnóstico arbitrario. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76(2):53-57
- [41] Malaquias AC, Norohna RM, Souza TTO, Homma TK, Funari MFA, Yamamoto GL. Impact of growth hormone therapy on adult height in patients with PTPN11 mutations related to Noonan Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2019;91:252-261
- [42] Noonan JA, Kappelgaard AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan Syndrome: a review of the evidence. *Horm Res Paediatr*. 2015;83:157-166
- [43] Vicens Calvet E. Eficacia de la hormona de crecimiento en diversos síndromes con talla corta. En: *Experiencias y perspectivas en la terapéutica con hormona de crecimiento*. Lenoir ediciones. Barcelona: Pfizer, S.A; 2007. p. 227-242
- [44] Otten BJ, Noordam K. Short stature in Noonan Syndrome: results of growth hormone treatment in KIGS. En: *Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editores. Growth hormone therapy in pediatrics – 20 years of KIGS*. Basel, Karger; 2007. p. 347-355

- [45] Reiter EO. The KIGS experience with growth hormone treatment of cystic fibrosis. En: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editores. Growth hormone therapy in pediatrics – 20 years of KIGS. Basel, Karger; 2007. p. 304-308
- [46] Czernichow P. Growth and GH treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. En: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editores. Growth hormone therapy in pediatrics – 20 years of KIGS. Basel, Karger; 2007. p. 286-291
- [47] David H, Aupiais C, Louveau B, Quartier P, Jacqz-Aigrain E, Carel JC. Growth outcomes after GH therapy of patients given long term corticosteroids for juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12): 4578-4587
- [48] Brightmann DS, Lokulo-Sodipe O, Searle BA, Mackay DJG, Dacies JH, Temple IK. Growth hormone improves short term growth in patients with temple síndrome. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(6):407-413
- [49] Miccoli M, Bertelloni S, Massart F. Height outcome of recombinant human growth hormone treatment in achondroplasia children: a meta-analysis. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(1):27-34
- [50] Luzuriaga-Tomás C, Oyarzabal-Irigoyen M, Caveda-Cepas E, Vázquez-Salvi LA, García-Pérez LE. Seguridad y efectividad del tratamiento con hormona de crecimiento: estudio GeNeSIS en España. *An Pediatr (Barc).* 2016;84(3):139-147
- [51] Allen DB. Cost-Conscious growth-promoting treatment: when discretion is the better part of value. *Horm Res Paediatr.* 2018;90:145-150