

Jueves 4 de febrero de 2010

Mesa redonda:
"Endocrinología"

Moderador:

José Luis Montón Álvarez

Pediatra, CS Mar Báltico. Área 4, SERMAS. Madrid.

- **Pubertad precoz y adelantada en niñas**
Lourdes Ibáñez Toda
Profesor Asociado de Pediatría. Sección de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.
- **Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones**
Emilio García García
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario "Virgen del Rocío". Sevilla.
- **Niños en movimiento: tratamiento de la obesidad infantil, una nueva forma de abordar un viejo problema**
Norma Irene García Reyna
Servicio de Pediatría. Unidad de Obesidad Infantil. Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

García García E. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2010. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p.55-64.

Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones

Emilio García García

Unidad de Endocrinología Pediátrica.

Hospital Universitario "Virgen del Rocío". Sevilla.

ggej@hotmail.com

RESUMEN

La preocupación por la talla es uno de los motivos de consulta más frecuentes en Endocrinología Pediátrica. Cuando estudiamos a estos niños, solo una minoría presenta déficit de hormona del crecimiento (GH) y podemos realizar tratamiento sustitutivo con esta hormona.

En otras situaciones clínicas también está indicado el uso de GH. Algunas son antiguas (como el síndrome de Turner y la insuficiencia renal crónica) y otras de reciente aprobación (niños pequeños al nacer para su edad gestacional, síndrome de Prader-Willi y alteraciones del gen SHOX). Sin embargo, las evidencias sobre el beneficio en la talla final de esta terapia en estas situaciones son escasas y aun no conocemos los efectos secundarios que pueden presentar a largo plazo los niños tratados.

La posible próxima indicación de la GH en "tallas bajas idiopáticas", el grueso de pacientes que consultan, plantean cuestiones tales como qué pacientes realmente se van a beneficiar de la hormona en su talla adulta, cómo se verán afectados estos niños psicológicamente y en su calidad de vida, a qué efectos secundarios estarán expuestos y si la relación beneficio-coste será positiva, al tratarse de uno de los medicamentos más caros que tiene que sostener el sistema sanitario.

INTRODUCCIÓN

La hormona del crecimiento (GH) o somatotropina es una hormona de la hipófisis anterior. Su principal función fisiológica la ejerce en el hueso y en el tejido conectivo donde estimula la síntesis de colágeno y la actividad de condroblastos y condrocitos. Además, tiene importantes funciones metabólicas: produce un balance nitrogenado positivo, favorece la síntesis proteica y el crecimiento muscular; permite la disponibilidad de sustratos (lipólisis y glucogenólisis), aumenta la densidad mineral ósea y mejora la función cardíaca.

La GH recombinante humana se utiliza como terapia sustitutiva en las situaciones de déficit de la misma. También tiene otras indicaciones en pacientes no deficientes que podrían denominarse "farmacológicas". Sobre estas utilidades, algunas de ellas autorizadas muy recientemente, existe evidencia sobre los resultados a corto plazo, pero muy poca con respecto al efecto a largo plazo y el beneficio en talla final.

A continuación se comentan las actuales indicaciones de la GH, haciendo más hincapié en las dos que cuentan con mucha mayor prevalencia: el déficit de GH y la talla baja en niños pequeños al nacer para su edad gestacional.

DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

Concepto

El déficit de hormona del crecimiento (DGH) se podría definir como una combinación de anomalías auxológicas, clínicas, bioquímicas y metabólicas causadas por la falta o insuficiencia de GH. Su definición es totalmente arbitraria, las Sociedades Científicas Internacionales han consensado unas guías para el diagnóstico y tratamiento del DGH en la infancia y en la adolescencia².

Diagnóstico del déficit de GH en la infancia y adolescencia

Criterios clínicos y auxológicos

Antes de entrar en el tema, recordemos que las siglas "SDS" corresponden al anglicismo standard deviation score, en castellano "escala de desviación estándar" o puntaje "Z". Es una forma de expresar las variables de forma estandarizada o referenciada a la población, así una talla expresada en SDS es igual a la talla en centímetros menos la talla media de los individuos de esa población con la misma edad y sexo y dividida por su desviación típica, -2 SDS corresponde aproximadamente al percentil 3 y -1 SDS al percentil 25.

El DGH puede ser total o parcial. En los casos de DGH totales, es decir, aquellos en el contexto de lesiones de la región selar (irradiación, traumatismo, infección, cirugía, etc) que suelen venir acompañados de otros déficits hipofisarios, el diagnóstico es fácil de sospechar. Lo mismo ocurre en los déficits congénitos que se expresan en el neonato como hipoglucemia persistente, ictericia prolongada, micropene y que a veces van asociados a parto traumático o malformaciones craneofaciales de la línea media (paladar hendido, incisivo central único, encefalocele nasal o frontal, displasia septoóptica etc).

Sin embargo, en los déficits parciales, la mayoría de los que vemos, que suelen ser aislados y no acompañarse de ninguna clínica, el diagnóstico es muy complejo. Según el Consenso actual², los criterios auxológicos para iniciar investigación de un DGH en niños o adolescentes son los siguientes:

- Talla baja, inferior a -2 SDS (o bien más de 1,5 SDS por debajo de la talla media parental), y velocidad de crecimiento medida en un año inferior a -1 SDS.
- En ausencia de talla baja, una velocidad de crecimiento inferior a -2 SDS medida en un año o inferior a -1,5 SDS en dos años. Esto puede ocurrir en un déficit que se presente en la lactancia o en un déficit orgánico recién instaurado a cualquier edad.

Vemos que la variable más importante en el diagnóstico es la velocidad de crecimiento. Recordemos que la gran mayoría de los niños que consultan por talla baja mantienen una velocidad de crecimiento normal y un tiempo de maduración ósea y sexual atrasados, alcanzando una talla final normal. Son los llamados "retrasos constitucionales" en los que no hay ninguna patología ni déficit hormonal.

Hay que tener en cuenta, a la hora de valorar si una velocidad de crecimiento es normal o baja, la situación puberal del paciente y su edad ósea. Por ejemplo, en un niño de 14 años totalmente prepúber y con una edad ósea atrasada de dos años (el típico niño que nos consulta), una velocidad de crecimiento de 5 cm/año es normal para su situación prepuberal y para su edad ósea. Si estuviera en el estadio III de la pubertad y con una edad ósea concordante, lo normal sería estar en pleno pico o "estirón" puberal y 5 cm sería una velocidad baja.

También es importante especificar que antes de iniciar la investigación de un DGH, deben quedar excluidas otras causas de talla baja: hipotiroidismo, hipercortisolismo (endógeno o farmacológico), cualquier enfermedad sistémica crónica, síndrome de Turner u otros síndromes dismórficos y desórdenes esqueléticos.

Exámenes complementarios

En el DGH la edad ósea está retrasada, salvo en el caso de un déficit adquirido orgánico de reciente instauración².

Si la historia y auxología sugieren DGH hay que medir IGF-1 (*insulin growth factor 1*) e IGFBP-3 (*insulin growth factor protein binding-3*) y hacer pruebas de provocación de GH.

La IGFBP-3 es la principal de las proteínas transportadoras de las IGFs, su producción es dependiente de GH, no muestra ritmo circadiano y se encuentra muy baja en cuadros de déficit y resistencia de esta hormona³.

La IGF-1 también depende de GH y tiene las ventajas de no almacenarse y no tener tampoco ritmo circadiano. Valores por debajo de -2 SDS sugieren fuertemente una

alteración en el eje de la GH, si otras causas han sido excluidas (malnutrición, hepatopatía e hipotiroidismo). No obstante, en el déficit de GH, pueden encontrarse valores normales³.

Al ser la secreción fisiológica de GH pulsátil, para su cuantificación recurrimos a las pruebas de estímulo tales como clonidina, glucagón, insulina o ejercicio-propanolol. En el déficit aislado se requieren dos pruebas de provocación negativas en días separados. Estas pruebas poseen tres graves problemas (es crucial utilizarlas sólo cuando los criterios clínicos y auxológicos están presentes y nunca antes): la escasa especificidad (hasta un 60% de niños normales presentan respuestas de GH similares a las de los deficitarios), la escasa reproductibilidad (es extremadamente difícil reproducir el mismo resultado en el mismo paciente con el mismo test) y la gran variabilidad de los resultados en función del tipo de estímulo, tipo de ensayo, edad, factores psicosociales, índice de masa corporal y estadio puberal.

El diagnóstico del déficit total de GH no plantea problemas, pero el del parcial, puede ser difícil, por lo que es muy importante valorar con cuidado la respuesta en los primeros años al tratamiento y reevaluar el diagnóstico si no es buena².

Tratamiento del déficit de GH en niños

La GH debe administrarse subcutánea en la noche, de forma diaria, a una dosis entre 0,025 y 0,035 mg/kg/día, llamada "dosis sustitutiva". La velocidad de crecimiento es el parámetro más importante a monitorizar. En caso de mala respuesta hay que descartar mal cumplimiento o diagnóstico incorrecto^{4,8}.

IGF-1 e IGFBP-3 deben monitorizarse anualmente para valorar el cumplimiento terapéutico y la seguridad (que estén en el rango normal), aunque no siempre se correlacionan bien con la respuesta al tratamiento⁹.

Con respecto a la talla final, los resultados son ligeramente mejores en los déficits múltiples y totales sobre los ais-

lados, lo cual podemos atribuir al hecho de que entre los aislados parciales puede haber errores en el diagnóstico⁵. Los ensayos clínicos propugnan ganancias en talla final de 8 a 11 cm, quedando los pacientes en su mayoría dentro del rango normal. Los factores predictores de buena respuesta son el retardo de la edad ósea al inicio del tratamiento y la velocidad de crecimiento el primer año del mismo^{4,5,10,11}.

Transición al tratamiento en la edad adulta

El DGH puede o no persistir en la edad adulta, por lo que tras alcanzar la talla final se debe reevaluar el diagnóstico tras un intervalo de 1 a 3 meses de suspensión del tratamiento^{12,13}. La cesación del tratamiento en déficits severos provoca incremento de la masa grasa corporal total y truncal, menor incremento de la densidad mineral ósea, sobre todo femoral (debe conseguirse el pico de masa ósea entre los 18 y 35 años), aumento del colesterol total, LDL y apolipoproteína B y descenso de HDL, empeoramiento de la contractilidad cardíaca y aparición de trastornos emocionales^{12,14,15}.

Hasta tres cuartas partes de los niños diagnosticados como deficitarios en la infancia (sobre todo los parciales idiopáticos) no son confirmados en la edad adulta^{7,15}. Esto puede deberse a un inadecuado establecimiento de los límites de normalidad en la infancia o a una "maduración" hormonal.

DISFUNCIÓN NEUROSECRETORA DE GH

La disfunción neurosecretora se considera una situación previa al déficit de GH producida sobre todo en pacientes sometidos a irradiación del área hipotálamo-hipofisaria. En ella se cumplen los criterios auxológicos del déficit de GH, la edad ósea se encuentra muy atrasada y los niveles de IGF-I muy bajos, pero se conserva la respuesta de GH a sus estímulos. Se confirma con una determinación de GH baja en la secreción integrada de un periodo de 12 ó 24 horas².

SÍNDROME DE TURNER

El hipocrecimiento en las niñas con síndrome de Turner se debe a haploinsuficiencia del gen SHOX (*short stature homeobox-containing*). Está autorizado el uso de GH a partir de los dos años de edad, si se ha confirmado genéticamente el síndrome y la niña presenta talla inferior al percentil 10 de la población normal, o bien una velocidad de crecimiento inferior al percentil 25.

En este síndrome y en la insuficiencia renal crónica se utiliza la GH a dosis suprafisiológicas (0,050 mg/kg/día) por considerarse estados de resistencia parcial a esta hormona.

Los beneficios del tratamiento a corto plazo, según cuatro ensayos controlados aleatorizados que incluyen 365 niñas, son los siguientes: en el primer año las niñas ganan 3,0 cm y en los dos primeros años de tratamiento 5,0 cm sobre las no tratadas¹⁷.

Disponemos de escasos ensayos aleatorizados que evalúan los resultados en la talla adulta. En uno de ellos, las niñas tratadas consiguen 7 cm más que las no tratadas (148 frente a 141 cm)^{16,20}. En otros ensayos la ganancia es solo de 5 cm l. En estudios no aleatorizados, ésta varía desde 2,1 a 9,6 cm^{17,21,22}. Los factores predictores de mayor beneficio en la talla final son la duración del tratamiento (desmentido por algunos autores²⁶), la velocidad de crecimiento en el primer año del mismo, el retraso de la edad ósea y la talla diana, pero no la edad de introducción de los estrógenos^{12,18,19}.

Los resultados de la GH sobre calidad de vida son muy variables, sin poder sacarse ninguna conclusión clara. Tampoco hay mejoría sobre la densidad mineral ósea¹².

ALTERACIONES DEL GEN SHOX

Mutaciones y deleciones del gen SHOX, tales como las que presentan las niñas con síndrome de Turner, cursan con grados variables de hipocrecimiento y displasia esquelética mesomélica caracterizada, entre otros rasgos, por arqueamiento y acortamiento del

antebrazo y de la pierna, hipertrofia muscular y cubitus valgus.

A raíz de la publicación de un estudio retrospectivo no controlado, en el que pacientes con estas alteraciones genéticas tratados con GH obtenían una talla adulta similar a la de las niñas Turner con el mismo tratamiento²³, se ha aprobado recientemente la indicación de GH a la misma dosis para estos pacientes.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Se puede emplear GH en niños mayores de dos años de edad con hipocrecimiento (talla bajo el percentil 3 ó velocidad de crecimiento inferior al percentil 25) secundario a la insuficiencia renal crónica (definida como filtrado glomerular inferior al 50%) una vez optimizados el estado nutricional, hidroelectrolítico y metabólico, y minimizada la dosis de corticoides²⁴.

Tras el trasplante, se suspende durante un año para evaluar el crecimiento recuperador; pero si la velocidad de crecimiento sigue bajo el percentil²⁵, puede volver a instaurarse la GH aunque la función renal sea normal.

Hay bastantes evidencias sobre el beneficio de esta terapia a corto plazo: en 15 ensayos controlados aleatorizados que incluyen 629 niños, en los primeros seis meses los pacientes tratados ganaron 2,85 cm más que los no tratados, en el primer año 3,80 cm y en los dos primeros años de tratamiento, entre 4 y 6 cm²⁵.

Sin embargo, las evidencias sobre beneficio de la talla final son escasas. Los estudios publicados propugnan una ganancia en la talla final entre 3 y 9 cm, aunque aquellos con mejores resultados cuentan con pequeña muestra y con controles históricos¹²⁶. El principal predictor de la talla final es la velocidad del primer año de tratamiento y el menor tiempo en diálisis¹²²⁶. Los resultados son similares en niños transplantados.

La pérdida de beneficio en la talla final se debe a que en los pacientes tratados se va produciendo una aceleración

en la maduración ósea que lleva a un adelanto del cierre epifisario²⁶. En una cohorte de 240 pacientes tratados con GH la talla final estaba entre -2,0 y -3,6 SDS, luego estos pacientes seguían siendo bajos al final del tratamiento²⁷. En otra cohorte de 60 pacientes sin tratamiento la talla final media es también baja, -2,1 SDS, pero se alcanza muy tarde, a los 19 años en la mujer y a los 20 años en el hombre²⁸.

SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Este síndrome, caracterizado por retraso psicomotor, obesidad e hipogonadismo, se considera un trastorno hipotalámico que produce además signos de déficit de GH, aunque no tienen porqué estar todos, tales como talla baja, aumento de la masa grasa, disminución de la masa muscular y perfil lipídico alterado. Mejorar el crecimiento y la composición corporal de estos niños constituye otra indicación reciente de GH, aunque la talla esté conservada y no se cumplan los criterios auxológicos ni bioquímicos de DGH. En esta indicación se emplea la hormona a dosis sustitutivas calculadas por el peso ideal.

Según la bibliografía, en el primer año de tratamiento mejora la composición corporal, disminuyendo la masa grasa (un 8% más que en niños no tratados), aumentando la masa muscular y la fuerza muscular y mejorando el perfil lipídico (aumento de HDL y descenso de LDL)¹².

No hay estudios controlados que demuestren los resultados del tratamiento con GH en estos niños hasta la talla final. En un estudio con 21 niños con síndrome de Prader-Willi restringido a aquellos con déficit de GH confirmado con los criterios completos (axiológicos y bioquímicos) la ganancia en talla final tras 7,9 años de tratamiento es importante frente a la del grupo control (2,8 SDS)²⁹.

Se han comunicado casos de muerte súbita tras el inicio del tratamiento, siendo los factores de riesgo la obesidad mórbida, la obstrucción de la vía aérea superior y la presencia de infección respiratoria, por lo que se ha contraindicado el tratamiento en estos casos¹².

NIÑOS PEQUEÑOS AL NACER PARA SU EDAD GESTACIONAL

Definición

PEG (niño nacido pequeño para su edad gestacional) se define cuando el peso o la longitud al nacer se encuentran por debajo de -2 SDS, es decir, están más de dos desviaciones estándar por debajo de la media de los recién nacidos de su población de la misma edad gestacional y sexo. Esta definición tiene como gran limitación que no incluye variables influyentes como el tamaño de la madre, la raza (en las poblaciones multiétnicas) y la paridad (si se trata de partos gemelares o múltiples)³⁰.

Crecimiento espontáneo en los niños PEG

La gran mayoría, el 80-90%, de los niños PEG muestran un crecimiento recuperador espontáneo. El peso se recupera en los primeros seis meses. La talla generalmente lo hace en el primer año, otras veces se completa en el segundo, aunque en los muy prematuros puede ocurrir en el tercer o cuarto año, o más tarde^{30,32}. El crecimiento recuperador puede no darse o ser muy pobre en los muy prematuros, aquellos con mucho retardo en longitud al nacer, en los síndromicos y en otros sin que conozcamos la causa, permaneciendo bajos para siempre³⁰.

La talla adulta media de los individuos con antecedente de PEG es -1 SDS, suponiendo el 20-30% de los individuos bajos³².

Ninguna determinación hormonal es predictora del crecimiento recuperador ni de la talla adulta. La IGFI y la IGFBP3 se encuentran en un rango muy amplio de valores, indicando diversos grados de insuficiencia y resistencia a la GH³⁰. Las únicas variables predictoras de talla adulta en los niños no tratados son la talla parental (sobre todo la materna ejerce mayor influencia) y la longitud al nacer^{32,33}.

Tratamiento con hormona del crecimiento en niños PEG

El tratamiento con GH se aprobó por la EMEA (Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos) en 2003 para niños PEG no síndromicos que llegan a cuatro años de edad con talla menor de -2,5 SDS (y más de 1 SDS bajo la talla media parental), con una velocidad de crecimiento menor de 0,5 SDS (es decir, sin crecimiento recuperador), a dosis de 0,035 mg/kg/día. En Estados Unidos la FDA (*Food and Drug Administration*) lo aprobó para estos niños en 2001 a partir de los dos años de edad y a dosis doble^{30,33}. En Europa no está aprobado el uso de mayores dosis.

En los primeros años de tratamiento, la GH aumenta la velocidad de crecimiento de estos niños, sobre todo en el primero³¹⁻³³.

Ensayos controlados y aleatorizados, que aportarían las mejores evidencias sobre la eficacia de la GH sobre la talla adulta, son muy escasos y cuentan con importantes limitaciones. Un metanálisis de cuatro ensayos concluye que la talla final de los niños tratados es 0,9 SDS mayor que la de los no tratados, sin diferencia significativa entre dosis. La respuesta al tratamiento es muy variable y no se conocen aun los factores predictores de la misma³⁴, siendo similar en los subgrupos de niños con o sin déficit documentado de GH³².

En un ensayo con 54 niños prepúberes tratados y 15 no tratados tras un periodo medio de tratamiento de 8 años, los tratados alcanzan unos 8 cm más de talla adulta que los no tratados. Su principal limitación es que el grupo control no es aleatorizado y tiene mayor proporción de prematuros, lo que puede haber influido en la consecución de una menor talla adulta³⁵.

En otro ensayo con niños iniciando la pubertad o cercanos a la pubertad, 91 tratados (periodo medio 2,7 años) y 31 no tratados, estos sí aleatorizados, los tratados crecieron 4 cm más (0,6 SDS). Su principal sesgo es que un tercio de los controles perdieron seguimiento, presumiblemente los que mejor crecieron³⁶.

POSIBLE FUTURA INDICACIÓN: TALLA BAJA IDIOPÁTICA

El concepto de "talla baja idiopática" (TBI) incluye un grupo heterogéneo de pacientes tales como las tallas bajas familiares y los retrasos constitucionales del crecimiento, en los que no se descubre ninguna causa del hipocrecimiento. Supone la mayoría de los niños que nos consultan para valoración de la talla.

En Estados Unidos, la FDA ha aprobado la utilización de GH en estos niños si la talla está por debajo de -2,25 SDS y la edad mayor de 5 años, a dosis suprafiológica (0,050 mg/kg/día)³⁸. La EMEA está estudiando también su aprobación y los criterios que definirán la misma.

En los estudios controlados en niños con TBI tratados con GH hasta la talla final, las diferencias entre los niños tratados y los no tratados van desde 7,5 cm hasta ninguna diferencia^{1,39-44}. Todos los autores están de acuerdo en que hay una gran variabilidad de respuesta interindividual y se precisan estudios que definan al subgrupo de buenos respondedores¹². No se ha encontrado hasta ahora mejora significativa en la calidad de vida relacionada con la salud, ni en la adaptación psicológica ni en la autopercepción de estos niños³⁹.

EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON GH

El principal efecto adverso de la GH es la aceleración excesiva de la edad ósea que determinaría un adelanto en el cierre epifisario. Este efecto explicaría porqué algunos pacientes que responden bien al tratamiento acelerando su velocidad de crecimiento, no obtienen beneficio en la talla final.

El tratamiento con GH puede desenmascarar un hipotiroidismo central subyacente. Otros efectos secundarios significativos en niños son muy raros, incluyendo hipertensión intracraneal benigna, ginecomastia, náuseas, edemas periféricos por retención hídrica, artralgias, mialgias, parestesias, pigmentación cutánea, aumento de los nevus y epifisiolisis de cadera. Éstos pueden requerir transitoria-

mente una reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

Al ser la GH una hormona contrainsular, producirá un aumento reactivo de la secreción de insulina para paliar la insulín resistencia, pero solo en sujetos predispuestos se llegará a producir alteración del metabolismo hidrocarbonado (diabetes, glucemia basal alterada o intolerancia hidrocarbonada).

No hay evidencia de riesgo de leucemia ni de neoplasias sólidas, pero dado que los pacientes con exceso endógeno de GH, los acromegálicos, tienen riesgo de neoplasia, se recomienda monitorizar los niveles de IGF1 para no sobrepasar los rangos de normalidad⁴⁵.

CONTRAINDICACIONES DE LA GH

Actualmente se contraindica la GH en casos de tumores en activo y en los dos primeros años tras su remisión, síndromes que predisponen a la aparición de neoplasias (Down, Bloom, Fanconi...), enfermedades graves (sepsis, traumatismos, insuficiencia cardíaca o respiratoria, cirugía mayor) durante las cuales podría aumentar la mortalidad, retinopatía proliferativa, embarazo (2º y 3º trimestre) y lactancia.

CONCLUSIONES

1. El déficit de hormona del crecimiento (GH) constituye la principal indicación de tratamiento de esta hormona, como terapia sustitutiva. En la infancia, cuando el déficit es parcial y aislado, su diagnóstico es difícil y arbitrario.
2. Además de en los niños y adultos con déficit de GH, podemos usar farmacológicamente esta hormona en los niños pequeños al nacer para su edad gestacional que no muestran crecimiento recuperador espontáneo, los niños con alteraciones genéticas del gen SHOX (entre los que están el síndrome de Turner), los niños con Síndrome de Prader-Willi y los niños con hipocrecimiento secundario a insuficiencia renal crónica.

3. La GH proporciona a estos pacientes un beneficio bien documentado en los primeros uno o dos años de tratamiento, acelerando su velocidad de crecimiento, pero, en todas las indicaciones, los resultados van empeorando a más largo plazo.
4. La aceleración de la edad ósea que produce la hormona condiciona que en muchos casos la ganancia de talla final no se produzca o sea modesta cuando se compara con controles no tratados, por lo que debemos ser prudentes a la hora de pronosticar los beneficios sobre la talla adulta.
5. El tratamiento, a las dosis utilizadas, es bien tolerado, pero es necesario un seguimiento a largo plazo de los niños tratados para vigilar los posibles efectos secundarios tardíos que aun no conocemos.
6. Se requieren ensayos controlados y aleatorizados que demuestren con mayor grado de evidencia los efectos de la GH sobre la talla final y que evalúen otras variables cruciales en los niños con talla baja, tales como calidad de vida y factores psicológicos y así poder valorar la relación coste-beneficio de este tratamiento.
4. Wetterau L, Cohen P. New paradigms for GH therapy in children. *Horm Res.* 2000;53 Suppl 3:531-6.
5. Saenger P. A lifetime of growth hormone deficiency: a US pediatric perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1337-42.
6. Argente J, Abusrewil SAS, Bona G, Chiarelli F, Kelnar CJH, Skordis N. Isolated growth hormone deficiency in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14:1003-8.
7. Drake WM, Howell SJ, Monson JP, Shalet SM. Optimizing GH therapy in adults and children. *Endocr Rev.* 2001;22:425-50.
8. Sandberg DE, MacGillivray MH. Growth hormone therapy in childhood-onset growth hormone deficiency: adult anthropometric and psychological outcomes. *Endocrine.* 2000;12:173-82.
9. Wetterau L, Cohen P. Role of insulin-like growth factor monitoring in optimizing growth hormone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1371-6.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bryant J, Cave C, Mihaylova B, Chase D, McIntyre L, Gerard K, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2002;6:1-168.
2. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-3.
3. Bussi eres L, Souberbielle JC, Pinto G, Adan L, Noel M, Brauner R. The use of insulin-like growth factor I reference values for the diagnosis of growth hormone deficiency in prepubertal children. *Clin Endocrinol.* 2000;52:735-9.
10. Bemasconi S, Arrigo T, Wasniewsk M, Ghizzoni L, Ruggeri C, di Pascuale G, et al. Long-term results with growth hormone therapy in idiopathic hypopituitarism. *Horm Res.* 2000;53 Suppl 1:S55-9.
11. Ranke MB. New paradigms for growth hormone treatment in the 21st century: prediction models. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1365-69.
12. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bednarska-Czerwif ska A, Okopie f B. Growth hormone therapy in children and adults. *Pharmacol Rep.* 2007;59:500-16.
13. Monson JP. The assessment of growth hormone deficiency in children and adults with particular reference to the transitional period. *Clin Endocrinol.* 2000;53: 545-7.
14. Johansson G. What happens when growth hormone is discontinued at completion of growth? *Meta-*

- bolic aspects. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1321-6.
15. Bouillon R, Prodonova A. Growth hormone deficiency and peak bone mass. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1327-36.
 16. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD003887. DOI: 10.1002/14651858.CD003887.
 17. Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M, Tarani L, Calcaterra V, Larizza D. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:350-6.
 18. Van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1119-25.
 19. Soriano-Guillén L, Coste J, Ecosse E, Léger J, Tauber M, Cabrol S, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5197-204.
 20. Stephure DK. Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3360-6.
 21. Morin A, Guimarey LM, Apezteguia M, Santucci ZC. Adult height in Turner Syndrome girls after long-term growth hormone treatment. *Medicina (B Aires).* 2009;69:431-6.
 22. Hsu PY, Tung YC, Tsai WY, Lee JS, Hsiao PH. Effect of growth hormone therapy on adult height of children with Turner syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2008;107:704-9.
 23. Blum WF, Cao D, Hesse V, Fricke-Otto S, Ross JL, Jones C, et al. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res.* 2009;71:167-72.
 24. Mehls O, Wühl E, Tönshoff B, Schaefer F, Nissel R, Haffner D. Growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease. *Acta Paediatr.* 2008;97:1159-64.
 25. Vimalachandra D, Hodson EM, Willis NS, Craig JC, Cowell CT, Knight JF. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003264. DOI: 10.1002/14651858.CD003264.
 26. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wühl E, Tönshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med.* 2000;343:923-30.
 27. Nissel R, Lindberg A, Mehls O, Haffner D; Pfizer International Growth Database (KIGS) International Board. Factors predicting the near-final height in growth hormone-treated children and adolescents with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1359-65.
 28. André JL, Bourquard R, Guillemin F, Krier MJ, Briançon S. Final height in children with chronic renal failure who have not received growth hormone. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:685-91.
 29. Angulo MA, Castro-Magana M, Lamerson M, Arguello R, Accacha S, Khan A. Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:1456-61.
 30. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of

- Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:804-10.
31. Boguszewski MC, Boguszewski CL. [Growth hormone therapy for short children born small for gestational age]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:792-9.
 32. Simon D, Léger J, Carel JC. Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22:525-37.
 33. Poduval A, Saenger P. Safety and efficacy of growth hormone treatment in small for gestational age children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:376-82.
 34. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of Growth Hormone Therapy on Adult Height of Children Born Small for Gestational Age. *Pediatrics.* 2009 Aug 10. [Epub ahead of print].
 35. Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3584-90.
 36. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1587-93.
 37. De Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term. *Pediatrics.* 2005;115:e458-62.
 38. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4210-7.
 39. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004440. DOI: 10.1002/14651858.CD004440.
 40. Rachmiel M, Rota V, Atenafu E, Daneman D, Hamilton J. Final height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with a fixed dose of recombinant growth hormone. *Horm Res.* 2007;68:236-43.
 41. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2047-54.
 42. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3140-8.
 43. López-Siguero JP, García-García E, Carralero I, Martínez-Aedo M. Adult height in children with idiopathic short stature treated with growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1595-602.
 44. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenäs L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4342-50.
 45. Bogarin R, Steinbok P. Growth hormone treatment and risk of recurrence or progression of brain tumors in children: a review. *Childs Nerv Syst.* 2009;25:273-98.