

## ¿Hay que tratar a los niños con talla baja idiopática con hormona de crecimiento?

R. Sánchez-Andrade<sup>a</sup>, MP. González Rodríguez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>CS Luis Vives (Servicio Madrileño de Salud, Área 3). Alcalá de Henares, Madrid.

<sup>b</sup>CS Barrio del Pilar (Servicio Madrileño de Salud, Área 5). Madrid.

---

Rev Pediatr Aten Primaria. 2008;10:499-512

Rosa Sánchez-Andrade, rosandrade2@yahoo.es

### Resumen

La talla baja idiopática (TBI), o talla baja sin causa definida es un diagnóstico de exclusión. Implica una respuesta normal a las pruebas de estimulación de la hormona del crecimiento (HC). En el año 2003, la FDA aprobó el uso de HC para el tratamiento de los niños con talla baja idiopática con una talla inferior a -2,25 desviaciones estándar y pronóstico de talla por debajo del rango normal. Existe un importante debate sobre los beneficios de tratar a niños bajitos, por otra parte sanos. En estudios realizados la ganancia de talla parece estar entre 3 y 7 cm, con una duración media del tratamiento (que implica inyecciones diarias) de 6 años. Además no se ha demostrado que los niños con TBI tengan problemas psicosociales, ni que el tratamiento con HC mejore la calidad de vida relacionada con la salud. Existe preocupación acerca de posibles efectos a largo plazo por la administración de dosis suprafisiológicas de HC durante años, además del elevado coste. El fondo de la cuestión es si la TBI es una enfermedad o una variante de la normalidad y si el tratamiento con HC es una intervención médica o estética.

**Palabras clave:** Trastornos del crecimiento, Estatura, Hormona de crecimiento humana, Hormona liberadora de gonadotropina.

### Abstract

Idiopathic short stature, or short stature of undefined cause, is a diagnosis of exclusion. Implicit in the diagnosis is a normal growth hormone responses to stimulation testing. In 2003, the FDA approved the use of recombinant growth hormone (GH) for treatment of idiopathic short stature, defined by height SDs < 2.25 and adult height prognosis bellow the normal range. Considerable debate exists about the benefits of therapy in otherwise healthy short children. Studies suggest that growth hormone therapy increases adult height between 3 and 6 cm, with a mean duration of therapy (regimen of daily injections) of about 6 years. In addition, the studies have failed to prove that children with short stature have psychosocial problems; moreover growth hormone therapy has not showed to improve quality of life. Concern exists about potentially long-term adverse effects with administration of supraphysiologic GH doses apart from its high cost. At the core of controversy is the question about whether short stature is a di-

---

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

*sease or a normal variant development and therefore whether growth hormone therapy is a therapeutic or a cosmetic intervention.*

**Key words:** Growth disorders, Body height, Human growth hormone, Gonadotropin-releasing hormone.

### Caso clínico

Acude a la consulta una niña de 10 años que mide 125 cm (percentil 3 [p3] para su edad) y sexo. Ha sido seguida en la consulta desde pequeña, con talla alrededor del p3. Al nacer midió 48 cm, peso 3 kg, y no ha tenido enfermedades de interés. La velocidad de crecimiento en el último año fue de 4 cm (p10). Refiere que es más bajita que las niñas de su clase y a la familia le preocupa la talla actual y la final. La madre mide 150 cm y el padre 168 cm. La exploración es normal, sin signos puberales. Se le realiza una radiografía de muñeca y tiene una edad ósea compatible con la cronológica. Pronóstico de talla 149. La analítica realizada descarta patología. Tiene buen rendimiento escolar, practica deporte regularmente y no parece que le afecte su talla, aunque al preguntarle dice que le gustaría ser más alta.

Los padres preguntan si no se le puede administrar hormona de crecimiento pues han leído acerca del tema y les ha comentado un familiar que podría mejorar su estatura. También preguntan si el frenar la pubertad con tratamiento hormonal junto con la hormona de crecimiento podría mejorar la talla.

Es una niña sana que reúne criterios de talla baja idiopática. Decide consultar acerca del tema que le plantean y les cita para una visita en unos días para informarles.

### Pregunta clínica

Fecha de formulación: 1 de mayo de 2008.

En niños con talla baja idiopática:

1. ¿El tratamiento con hormona de crecimiento (HC) mejora la talla final?, ¿mejora la calidad de vida?
2. El añadir al tratamiento con hormona de crecimiento un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH), ¿mejora la talla final?

### Búsqueda bibliográfica

Fecha de búsqueda: 4 de mayo de 2008.

Primera pregunta:

- Biblioteca Cochrane Plus: estrategia de búsqueda: "human growth hormone" AND "child", buscando en bases de datos de revisiones sistemáticas y en la base de datos de ensayos clínicos (CENTRAL).

- Se recupera una revisión sistemática<sup>1</sup>: Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Hormona de crecimiento recombinante para la talla baja idiopática en niños y adolescentes (Revisión Cochrane traducida.) En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd.
- Base de datos MEDLINE, a través de PubMed ([www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)). Estrategia de búsqueda: descriptores “growth and development”, “body height”, “human growth hormone” con los límites: edad (“all child: 0-18 years”), idioma (“English, French, Spanish”) y tipo de estudio (“Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review”).
- Se selecciona un artículo<sup>2</sup>: Wit JM, Rekers-Mombarg LTM, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr.* 2005;146: 45-53.
- Se selecciona un artículo<sup>3</sup>: van Gol SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1402-8.
- En Tripdatabase y en la Biblioteca Cochrane Plus no se encontraron publicaciones adicionales.

Segunda pregunta:

- Base de datos MEDLINE, a través de PubMed ([www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)). Estrategia de búsqueda: descriptores: “gonadotropin-releasing hormone”,

“growth hormone”, “growth disorders”, “body height”.

- En Tripdatabase y en la Biblioteca Cochrane Plus no se encontraron publicaciones adicionales.

### Resúmen estructurado de los estudios seleccionados

---

Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Hormona de crecimiento recombinante para la talla baja idiopática en niños y adolescentes (Revisión Cochrane traducida.) En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: [www.update-software.com](http://www.update-software.com) (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd). Fecha de modificación más reciente: 23 mayo de 2007.

**Objetivo:** evaluar los efectos de la hormona de crecimiento (HC) humana recombinante sobre el crecimiento a corto plazo y la estatura final de los niños con talla baja idiopática (TBI).

**Diseño:** revisión sistemática.

**Fuentes de datos:** búsquedas electrónicas en MEDLINE, PubMed, The Cochrane Library, Science Citation Index, BIOSIS y los ensayos en curso (Current Controlled Trials: National Research Register, ([www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com); 7 junio 2006). También se revisó la literatura gris, la bibliografía incluida en los estudios y se estableció contacto con la industria farmacéutica en busca de ensayos adicionales.

**Selección de los estudios:** ensayos clínicos aleatorios (ECA) que: 1) fueran realizados en niños con TBI y secreción normal de HC, 2) comparaban la administración de HC con placebo o con ningún tratamiento, 3) evaluaban una o más medidas de resultado.

Los participantes fueron niños con TBI y secreción normal de HC. La HC debía ser administrada por un mínimo de 6 meses, para evaluar los resultados a corto plazo. Para evaluar el resultado sobre la estatura final, la HC debía ser administrada hasta que se alcanzara dicha estatura. La medida de resultado primaria fue la estatura final y las medidas se-

cundarias fueron el crecimiento a corto plazo, la calidad de vida y los efectos adversos.

**Extracción de los datos:** realizada por dos revisores. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión. La evaluación de la calidad metodológica se basó en los criterios de Jadad. En base a estos, los estudios se dividieron en tres categorías: cumple todos los criterios, uno o más criterios de calidad se cumplieron parcialmente, uno o más criterios de calidad no se cumplieron. Se realizó síntesis de los datos (metaanálisis) cuando se pudieron combinar los resultados de varios estudios. No se realizaron análisis de subgrupos debido a que no había datos suficientes.

**Resultados principales:** se incluyeron 10 estudios, con 741 niños y una duración entre 6 meses y 6,2 años. Las dosis administradas fueron entre 0,22 y 0,4 mg/kg/semana (s), en unos estudios y entre 5 mg/m<sup>2</sup>/s y 14 mg/m<sup>2</sup>/s en otros. Ningún estudio fue de buena calidad metodológica. Un ECA informó de la estatura cercana a la final en niñas y encontró que las tratadas con HC eran 7,5 cm más altas que los controles no tratados (grupo HC, 155,3 cm +/- 6,4; control, 147,8 cm +/- 2,6; p = 0,003). Un ECA encontró que los niños tratados con HC fueron 3,7 cm más altos que los

tratados con placebo. Los otros ensayos informaron de resultados a corto plazo y encontraron que las ganancias de altura pueden encontrarse en el rango de cero hasta 0,7 cm en un año. No se encontraron mejorías en cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud en los niños tratados con HC en comparación con el grupo control. La talla baja en los niños con TBI no se asoció con problemas de adaptación psicológica o autoconcepto. No se comunicaron efectos adversos graves con el tratamiento.

**Conclusión de los autores:** el tratamiento con HC en niños con TBI puede aumentar el crecimiento a corto plazo y mejorar la estatura cercana a la final. Los incrementos en la altura son de una magnitud tal, que los individuos continúan siendo relativamente bajos en comparación con los de su edad y sexo de estatura normal.

**Conflicto de intereses:** ninguno reconocido.

**Fuente de financiación:** no consta.

Wit JM, Rekers-Mombarg LTM, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr.* 2005;146:45-53.

**Objetivo:** investigar el efecto de dos dosis diferentes de HC en la talla final y en la velocidad de crecimiento en los dos primeros años de tratamiento en niños con TBI con un índice de desviación estándar medio [*Standard deviation score*\* [SDS]] de -3,2.

**Diseño:** estudio aleatorio abierto.

**Emplazamiento:** estudio multicéntrico en 10 países europeos (incluido España).

**Población de estudio:** se incluyeron 239 niños diagnosticados de TBI. Se excluyeron los niños con enfermedades orgánicas, óseas, crónicas o síndromes dismórficos. Se incluyeron 33 niños con crecimiento intrauterino retardado (CIR) y 4 con el síndrome de Russell-Silver.

**Intervención:** se hicieron tres grupos para recibir tratamiento con distintas dosis de HC administradas por vía subcutánea 6 días a la semana (s). 1) 0,24 mg/kg/s (n = 78), 2) 0,24 mg/kg/s el primer año y 0,37 mg/kg/s después (n = 78), 3) 0,37 mg/kg/s (n = 83).

**Medición del resultado:** se midió la velocidad de crecimiento (VC) durante 2 años (n = 209) y la talla final en aquellos pacientes que completaron el estudio hasta alcanzar dicha talla.

\* SDS (*standard deviation score*) o valor Z: permite conocer el múltiplo o fracción de desviaciones estándar que un individuo se separa de la media.

**Resultados principales:** de los 239 pacientes que comenzaron el estudio, 209 completaron la fase inicial (VC durante 2 años) y 50 se siguieron hasta alcanzar la talla final. Los abandonos del tratamiento fueron por decisión del paciente, investigador o patrocinador (134 en total). Los grupos de tratamiento al inicio fueron similares, excepto en que la talla de los que recibieron la dosis más alta fue mayor.

A los 2 años, la VC en los que recibieron 0,37 mg/kg/s, fue significativamente mayor que en los que recibieron 0,24 mg/kg/s o 0,24-0,37 mg/kg/s con una ganancia media de 3,5 cm (0,54 +/- 0,15 SDS). Respecto a la talla final, después de una media de tratamiento de 6,5 años y con una edad media de medición de 18 años, la talla fue mayor en el grupo de mayor dosis (3,6 cm [0,57 +/- 0,25 SDS]). Ante el elevado número de pérdidas se realiza un análisis por intención de tratar a todos los pacientes teniendo en cuenta la última talla observada y no la talla final. En este grupo la ganancia es de 2,8 cm.

No hubo diferencias en cuanto a la aceleración de la edad ósea ni el comienzo y la evolución de la pubertad. Alcanzaron la talla dentro de -2 a + 2 DS el 71% de los que recibieron la dosis de 24 mg/kg/s y el 91% de los que re-

cibieron 0,37 mg/kg/s. En 3 pacientes hubo efectos secundarios graves en posible relación con el tratamiento (epifisiolisis de la cabeza femoral, alteración de la tolerancia a la glucosa y tumor intrabdominal de células pequeñas).

**Conclusión:** con tratamiento con HC a dosis de 0,37 mg/kg/s la mayoría de los niños con TBI alcanzarán una talla adulta en el rango de la normalidad.

**Conflicto de intereses:** de los 11 autores, 5 son empleados y accionistas de Eli Lilly and Company, uno es un consultor y accionista. Los miembros restantes son investigadores principales del estudio.

**Fuente de financiación:** financiado por Eli Lilly and Company.

Van Gol SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1402-8.

**Objetivo:** evaluar la talla final y los efectos secundarios del tratamiento combinado con HC y agonistas LHRH (LHRHa) en adolescentes con TBI o pequeños para la edad gestacional (PEG).

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado procedente de un estudio multicéntrico realizado entre 1993-1996.

**Emplazamiento:** 4 hospitales de 4 ciudades holandesas.

**Población:** se incluyeron 40 adolescentes con talla baja. Los criterios de inclusión fueron: edad cronológica y ósea menor de 12 años en chicas y 13 en chicos; estadio puberal G2-3 en chicos o T2-3 en chicas. Talla menor de -2 SDS de las referencias holandesas, o entre -1 y -2 SDS con predicción de talla adulta (PTA) menor de -2 SDS según el método de Bayley and Pinneau.

**Intervención:** se distribuyeron de forma aleatoria para recibir tratamiento combinado, con HC y LHRHa, o ningún tratamiento durante un periodo de 3 años. La distribución aleatoria a cada grupo se realizó de forma separada en los niños con PEG y TBI. La HC se administró a dosis de 0,05 mg/kg/día (0,35 mg/kg/s) y la LHRHa como preparado depot, a dosis de 3,75 mg mensual.

**Medición del resultado:** se midió la talla final cuando la edad cronológica era igual o mayor de 18 años en chicas y 19 en chicos. Se analizan los posibles efectos adversos en la densidad mineral ósea (DMO), en la densidad mineral ósea aparente (DMOA) y en el índice de masa corporal (IMC).

**Resultados principales:** terminaron el estudio 32 pacientes (80%). Los grupos fueron similares, aunque en el grupo de tratamiento (GT) la predicción de la talla adulta y la talla diana fueron unos 3 cm menos que en el grupo control (GC). A los 3 años de tratamiento hay una ganancia significativa de 9,3 cm en la talla adulta prevista en el GT comparado con 1,2 cm en el GC. Durante el seguimiento, se pierde un 50% de la ganancia de talla prevista tras la retirada del tratamiento, resultando una ganancia media de 4,9 cm en el GT en comparación con el GC. La ganancia de talla (talla final-predicción de talla al inicio) fue de 4,4 cm (4,9)<sup>†</sup> en el grupo tratado y de -0,5 cm (6,4) en el grupo control. Tuvieron una talla final más alta de la prevista 76% de los niños tratados y 60% de los controles.

La ganancia de talla fue similar en ambos sexos. Las niñas tratadas tuvieron una talla final más cercana a la talla diana que las no tratadas, mientras que no hubo diferencias en los chicos.

La densitometría se realizó en 21 pacientes (69%). No hubo diferencias aparentes en la columna lumbar y cadera entre los dos grupos. En el grupo de los

---

<sup>†</sup> Los números entre paréntesis son las desviaciones estándar de la media.

varones, en los 6 tratados, la DMO fue menor que en los 2 controles (-2,5 [1]<sup>(b)</sup> SDS frente a -1,1 SDS [0,3]).

Conclusión: el tratamiento con HC y con LHRHa produce una modesta ganancia de talla y tiene posibles efectos secundarios en el pico de mineralización ósea en varones, por lo que su utilización no se puede recomendar de forma rutinaria en los niños con TBI o PEG.

Conflicto de intereses: un autor fue remunerado por sus conferencias por Novo Nordisk y Pfizer. Otro por Pfizer, Lilly y Pisen.

Fuente de financiación: Ferring, Pfizer y una beca ZonMW (*Netherland Organization for Health Research and Development*).

## Comentario crítico

---

### Justificación

La TBI incluye a los niños con el percentil más bajo dentro de una población, en los que el pronóstico de talla no alcanza la considerada normal en la vida adulta. Es un diagnóstico de exclusión, tras haber descartado otras enfermedades.

La HC se ha utilizado para aumentar la velocidad de crecimiento y la estatura final en niños con TBI. La FDA aprobó su utilización en la TBI en el año 2003, en niños que no tienen déficit de HC,

con una talla menor de -2,25 DS (desviación estándar) para sexo y edad (percentil 1,2), y en los que la predicción de talla es menor que la considerada normal en la vida adulta (160 cm en hombres y 149,9 en mujeres)<sup>4</sup> En España el Comité Asesor para la HC no incluye esta indicación<sup>5</sup>.

Existe controversia acerca de su utilización. Por un lado los estudios que describen la ganancia de talla final, tienen resultados variables, existiendo pocos ECA bien diseñados. Además hay que tener en cuenta que siempre habrá niños en los percentiles inferiores de la estatura, lo que los convierte en posibles candidatos a recibir tratamiento.

Aunque hay estudios que asocian la talla baja con desajuste social, el tratamiento con HC no ha demostrado que mejore la calidad de vida ni la adaptación.

La HC debe ser inyectada 6 ó 7 veces a la semana durante periodos prolongados, lo que dificulta su cumplimiento<sup>6</sup>. Existen dudas acerca de los efectos a corto y a largo plazo, siendo el incremento de tumores uno de los más preocupantes<sup>7</sup>. Además hay que tener en cuenta el elevado coste económico<sup>8</sup>.

Estas incertidumbres plantean cuestiones éticas acerca de si tratar a niños



normales<sup>9</sup>. Los pediatras se encuentran ante familias que consultan por talla baja, y que solicitan información acerca de la utilización de HC para mejorar la talla final.

### Validez y rigor científico

El estudio de Wit y cols.<sup>2</sup> es abierto, por lo que los investigadores y los pacientes conocen el tratamiento que reciben. Aunque enmascarar la intervención en los pacientes no parece posible, el que los investigadores la conozcan puede influir en las mediciones y en el análisis de los datos. Es un ECA de poca calidad (escala de Jadad 2). Aunque los diferentes grupos fueron iguales al comienzo, en el de 0,37 mg/kg/s la talla fue mayor (-3,04 DS frente -3,37,  $p = 0,009$ ). Al no existir comparación con un grupo control no se puede extrapolar la ganancia que se hubiese producido sin tratamiento. El estudio no describe la distribución de los pacientes con CIR ( $n = 33$ ), ni si los grupos se trataron de igual forma durante el seguimiento. Además la población incluida, con valores en -3,2 DS, representa las tallas extremas (el 0,1% de la población) con una talla media basal inferior a los otros dos estudios valorados. Por todo lo descrito, los resultados hay que interpretarlos con precaución. Además existe un

elevado número de pérdidas para medir la talla final.

La revisión de la Cochrane<sup>1</sup> se realizó sobre un tema concreto, consultó todas las fuentes que podrían aportar información, y seleccionó las publicaciones que reunían los criterios claramente definidos. Tan solo dos estudios fueron de calidad moderada, sin detalles sobre el cegamiento, método de asignación al azar utilizado, ni sobre las pérdidas producidas. Se describieron las dosis empleadas sin analizar los efectos en relación a las diferentes dosis, ya que no se pudieron realizar análisis por subgrupos. Los resultados reflejan lo publicado hasta el momento de la revisión.

El estudio de Van Gol y cols.<sup>3</sup> no describe el método de aleatorización empleado, ni si hubo cegamiento (escala de Jadad 2). Otras limitaciones son el pequeño tamaño muestral y unas pérdidas del 20% sin realizar análisis por intención de tratar, por lo que no se puede saber el efecto que estas pérdidas tuvieron en los resultados finales. La ganancia media de 4,9 cm en comparación con los controles es escasa. Aunque el número de densitometrías es pequeño, la disminución de la densidad ósea en varones plantea dudas en cuanto a la inocuidad del tratamiento.

### Interés o pertinencia clínica

En la revisión realizada<sup>1</sup> el tratamiento de los niños con TBI produce un aumento de la talla final frente a la predicción inicial, de entre 3 y 7 cm. Sin embargo, las tallas alcanzadas continúan siendo más bajas que las de la población del mismo sexo y edad.

Los resultados obtenidos parecen estar en relación con la edad de inicio del tratamiento, el déficit de talla y la dosis empleada. Al administrar una dosis más elevada (hasta 0,37 mg/kg/s) se incrementa la talla final 3,6 cm respecto a la dosis de 0,24, estando los resultados del estudio afectados por varias limitaciones<sup>2</sup>. Además la población incluida era de -3,2 SDS, muy por debajo del p3 (-2 SDS), con niños muy pequeños incluyendo los PEG.

La dosis aprobada por la FDA para el tratamiento de la TBI (0,37 mg/kg/s) es superior a la recomendada en el déficit de HC (0,17-0,24 mg/kg/s)<sup>10</sup>, y similar a la dosis en niños con otras patologías (0,33 mg/kg/s en niños con CIR)<sup>5</sup>, ya que se piensa que los niños sin déficit de HC pueden tener algún trastorno de la sensibilidad a la misma. Aunque en algunos estudios<sup>11</sup> se han empleado dosis más altas (0,7 mg/kg/s), parece que por encima de 0,5 mg/kg/s se produce una aceleración de la edad ósea y un ade-

lanto de la pubertad, lo que puede conllevar una menor ganancia de la estatura final<sup>12</sup>.

Aunque el tratamiento con HC se considera seguro<sup>4</sup>, las dosis empleadas cada vez más altas, en relación a un efecto dosis-respuesta, necesitan una vigilancia continuada. Los posibles efectos secundarios considerados a largo plazo incluyen el aumento de la formación de tumores. En la actualidad los informes sugieren que no están aumentados en niños que no tienen otro factor de riesgo. Sin embargo, los estudios realizados son con dosis menores que las aprobadas por la FDA, y adolecen de defectos en su diseño que pueden conducir a subestimar los efectos del tratamiento a largo plazo con HC<sup>7</sup>. Dada la edad de los pacientes y la posibilidad de efectos diferidos, se necesitan estudios continuados. El riesgo de eventos negativos graves debe ser considerado inaceptable: si los datos del estudio sugieren que el riesgo de tumores asociados al tratamiento con HC en la TBI es del 0,45-3,24, el riesgo descrito puede ser tan bajo como 0,45 veces pero tan alto como 3,24 veces el de la población general<sup>13</sup>.

En cuanto a la mejora de la calidad de vida y de la adaptación psicosocial, la revisión corrobora lo descrito en otros

estudios, sin que se haya demostrado que el tratamiento con HC produce mejoras en los niños tratados<sup>14-15</sup>.

Además hay que tener en cuenta el elevado coste. Según los datos del Comité Asesor de HC el gasto medio anual fue de 15.000 euros/año/paciente<sup>16</sup>. El coste por mg es de aproximadamente 30 euros, y la cantidad a administrar aumenta con la edad y el peso. La ganancia de altura en niños con TBI se estima en 1 cm por año de tratamiento, con una duración media de 5 años. A esto habría que añadir el gasto derivado de pruebas analíticas y radiológicas, así como las revisiones periódicas<sup>8</sup>.

En cuanto a la asociación con otros tratamientos, los análogos de la LHRH se han venido utilizando para retrasar la pubertad y mejorar el pronóstico de talla asociado a la HC<sup>17</sup>. Estos tratamientos son controvertidos y no han sido aprobados. Su utilización fuera de la pubertad precoz produce una pequeña ganancia de la talla si se utiliza durante un tiempo prolongado, no estando demostrada la ausencia de efectos secundarios<sup>18</sup>.

### **Aplicabilidad en la práctica clínica**

A la vista de la ganancia estatural descrita, la duración del tratamiento, las inyecciones diarias, el coste y los posibles

efectos secundarios, en un niño con TBI, con pronóstico de talla menor del percentil 3 (-2 DS), el tratamiento con HC no estaría indicado<sup>19</sup>. El médico debe informar al niño y a la familia de la evidencia disponible, para que puedan decidir. Es importante valorar la situación psicológica y ofrecerle ayuda para aumentar su autoestima y que se plantee unas expectativas realistas, apoyándole para que se desarrolle de la mejor manera y que se adapte a su estatura<sup>20</sup>.

Hay que tener en cuenta que el número de niños potencialmente incluidos en la definición de TBI puede variar según las gráficas de talla empleadas. En España, si empleamos la gráficas de Hernández (fundación Orbegozo)<sup>21</sup>, los valores de la talla final varían según se emplee el estudio longitudinal (p3: 160,03 cm en chicos y 146,04 cm en chicas), o transversal (p3: 165,56 cm en chicos, 152,23 cm en chicas). Si usamos las de la OMS<sup>22</sup> el p3 sería de 162,8 cm en chicos y 150,9 cm en chicas y para los suecos el p3 estaría en 168 cm y 158 cm respectivamente. Es decir, el percentil 3 incluye al 3% de niños que son pequeños por factores genéticos, sociales, raciales y nutricionales, pero por lo demás normales.

Se podría valorar el tratamiento con HC en las tallas más bajas con peor pronóstico de talla, incluidas en -3DS (143,5 cm

en chicas, 154,6 cm en chicos). La decisión debe ser tomada por los padres y el niño junto con el endocrino y el pediatra, con un seguimiento continuado, pues incluso en niños con déficit de HC el cumplimiento terapéutico puede ser bajo<sup>6</sup>.

Por último, tener en cuenta que en España, en cuyo censo de 2007 hay 4.210.000 niños entre 4 a 14 años, unos 126.300 estarán por debajo del percentil 3, y 42.100 del percentil 1. Algunos autores han estimado que entre el 5%<sup>23</sup> y el 9%<sup>24</sup> de los niños que se encuentran por debajo del tercer percentil, no alcanzarían la talla adulta superior a -2 DS (un 0,2%, unos 8.000 niños en nuestro país) y en estos se podría plantear la posibilidad de tratamiento.

## Resolución del caso clínico

Tras revisar el tema, se plantean los potenciales beneficios, los riesgos y los costes del tratamiento con HC. En el caso que nos ocupa, dado que la talla se encuentra en el p3 y la paciente no parece tener ninguna repercusión psicosocial por su estatura, la respuesta más ética y técnica es explicar a los padres las expectativas realistas y variables en cuanto a la ganancia de altura y la limitada evidencia de beneficios sobre la calidad de vida relacionada con la salud o la adaptación psicológica. Aconsejar al paciente y a sus padres que acepten su estatura, ayudándoles a entender que la altura es una característica del individuo y no sinónimo de perfección.

---

## Bibliografía

1. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Hormona de crecimiento recombinante para la talla baja idiopática en niños y adolescentes (Revisión Cochrane traducida.) En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: [www.update-software.com](http://www.update-software.com) (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
2. Wit JM, Rekers-Mombarg LTM, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect. *J Pediatr.* 2005;146:45-53.
3. Van Gol SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1402-8 [consultado el 10/06/2008]. Disponible en <http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/92/4/1402.pdf>
4. Lee MM. Idiopathic short stature. *N Engl J Med.* 2006;354:2576-82.
5. Criterios para la utilización racional de la hormona de crecimiento en niños. Comité asesor para la hormona de crecimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003 [consultado el 10/06/2008]. Disponible en [www.spao.info/archivos/](http://www.spao.info/archivos/)

Indicaciones%20hormona%20del%20crecimiento.pdf

6. Kapoor RR, Burke SA, Sparrow SE, Hughes IA, Dunger DB, Ong KK, et al. Monitoring of concordance in growth hormone therapy. *Arch Dis Child*. 2008;93:147-8.

7. Cuttler L. Safety and efficacy of growth hormone treatment for idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5502-4 [consultado el 10/06/2008]. Disponible en <http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/90/9/5502.pdf>

8. Lee JM, Davis MM, Clark Sj, Hofer TP, Kemper AR. Estimated cost-effectiveness of growth hormone therapy for idiopathic short stature. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:263-9 [consultado el 10/06/2008]. Disponible en <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/160/3/263>

9. Allen DB. Growth hormone therapy for short stature: is the benefit worth the burden? *Pediatrics*. 2006;118:343-8 [consultado el 10/06/2008]. Disponible en <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/118/1/343.pdf>

10. Kamboj M. Short Stature and growth hormone. *Indian J Pediatr*. 2005;72:149-57 [consultado el 10/06/2008]. Disponible en [www.ijppediatricsindia.org/temp/IndianJPediatr722149\\_075135.pdf](http://www.ijppediatricsindia.org/temp/IndianJPediatr722149_075135.pdf)

11. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3653-60 [consultado el 10/06/2008]. Disponible en <http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/85/10/3653.pdf>

12. Crowe BJ, Rekers-Mombarg LT, Robling K, Wolka AM, Cutler GB, Wit JM, et al. Effect of growth hormone dose on bone maturation and puberty in children with idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:169-75 [consulta-

do el 10/06/2008]. Disponible en <http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/91/1/169.pdf>

13. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, et al. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5247-53 [consultado el 10/06/2008]. Disponible en <http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/90/9/5247.pdf>

14. Ross JL, Sandberg DE, Rose SR. Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4873-8 [consultado el 10/06/2008]. Disponible en <http://jcem.endojournals.org/>

15. Visser-van Balen H, Sinnema G, Geenen R. Growing up with idiopathic short stature: psychosocial development and hormone treatment; a critical review. *Arch Dis Child*. 2006;91:433-9.

16. Vaquero García MD, Yécora Navarro MG. Estudio utilización de hormona de crecimiento en 2002. *Inform Ter SNS*. 2003;27:76-9 [consultado el 10/06/2008]. Disponible en [www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol27\\_2notasinteres.pdf](http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol27_2notasinteres.pdf)

17. Wit JM, Visser-van Balen, Kamp GA, Oostdijk W. Benefit of postponing normal puberty for improving final height. *European journal of endocrinology*. 2004;151:S41-45 [consultado el 10/06/2008]. Disponible en [http://aje-online.org/cgi/reprint/151/Suppl\\_1/S41.pdf](http://aje-online.org/cgi/reprint/151/Suppl_1/S41.pdf)

18. Carel JC. Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: A controversial issue. *Mol and Cell Endocrinol*. 2006;254-255:226-33.

19. Gill DG. "Anything you can do, I can do bigger?": the ethics and equity of growth hormone for small normal children. *Arch Dis Child*. 2006;91:270-2.

20. Stein MT, Frasier D, Stabler B. Parent requests growth hormone for child with idiopathic short stature. *Pediatrics*. 2004;114:1468-82 [consultado el 10/06/2008]. Disponible en <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/114/5/S2/1478.pdf>

21. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández Ramos C, Lizárraga A, y cols. Curvas y tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal). Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre. Bilbao: Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre; 2004 [consultado el 10/06/2008]. Disponible en [http://sescam.jccm.es/web1/ciudadanos/profesionales/CURVAS\\_Y\\_TABLAS\\_DE\\_CRECIMIENTO\\_FUNDACION\\_ORBEGOZO.pdf](http://sescam.jccm.es/web1/ciudadanos/profesionales/CURVAS_Y_TABLAS_DE_CRECIMIENTO_FUNDACION_ORBEGOZO.pdf)

22. Growth reference data for 5-19 years. The WHO child Growth Standards. World Health Organization (en línea) [consultado el 10/06/2008]. Disponible en [www.who.int/growthref/en/](http://www.who.int/growthref/en/)

23. Ranke MB, Grauer ML, Kistner K, Blum WF, Wollmann HA. Spontaneous adult height in idiopathic short stature. *Hormone Research*. 1995; 44:152-7.

24. Finkelstein BS, Silvers JB, Marrero U, Neuhouser D, Cuttler L. Insurance coverage, physician recommendations, and access to emerging treatments. *JAMA*. 1998;279:663-8 [consultado el 10/06/2008] Disponible en <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/279/9/663.pdf>

