

SLEP

SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA



MANUAL DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO EN LATINOAMÉRICA

Editores: Dr. Fernando Cassorla • Dr. Raúl Calzada León

Manual de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del crecimiento en Latinoamérica

Manual de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del crecimiento en Latinoamérica

Editores:

**Dr. Fernando Cassorla
Dr. Raúl Calzada León**

Coautores:

**Dra. Margaret Boguszewski
Dra. Camila Céspedes S
Dr. Horacio M. Domené
Dra. Ximena Gaete
Dr. Gil Guerra Junior**

**Dr. Alexander Jorge
Dra. Ana Keselman
Dra. Alicia Martínez
Dra. Analía Morin
Dra. María de la Luz Ruiz Reyes**

Manual de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del crecimiento en Latinoamérica

Editores:

Dr. Fernando Cassorla

Dr. Raúl Calzada León

ISBN:

Edición: Andrés R. Helguera

Diseño: Patricia Alejandra Álvarez Jiménez

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, su almacenamiento en un sistema de archivos recuperables o su transmisión, por cualquier medio o forma, sin la autorización expresa por escrito de los editores/autores.

La editorial declina toda responsabilidad ante cualquier error en las dosificaciones expresadas en la presente obra. Por lo tanto, el lector debe siempre comprobar la información pertinente y actualizada del producto emitidos por el fabricante, así como los códigos de conducta y regulaciones de seguridad más recientes. Los autores y editores declinan toda responsabilidad sobre cualquier error en el texto o sobre el mal uso del material proporcionado en esta obra.

Prólogo	9
PARTE I. Diagnóstico del paciente con talla baja	11
1. Antropometría	13
Metodología, equipo y calificación del personal para realizar la antropometría	13
Antropometría y cómo realizarla	14
Pliegues cutáneos	17
Circunferencias	18
Bioimpedancia	19
Periodicidad recomendada	20
Criterios para la selección de las curvas de crecimiento	20
Variaciones estacionales sobre la velocidad del crecimiento de acuerdo con la localización geográfica	21
Umbral de alerta para sugerir una derivación al especialista	21
Estimación de grasa corporal por medio de antropometría	23
2. Exámenes generales requeridos para el estudio de un paciente con talla baja	27
Otros estudios que colaboran en el diagnóstico de patologías del crecimiento	30
Los métodos más comúnmente usados	30
3. Estudio del eje somatotrófico	33
Metodología de laboratorio recomendada para medir GH, IGF-I e IGFBP-3	33
Medición de GH	33
Mediciones de IGF-I e IGFBP-3	35
Selección de las pruebas de estímulo que deben ser utilizadas	39

Puntos de corte para establecer el diagnóstico de la deficiencia de GH	40
Análisis crítico del “ <i>priming</i> ” con esteroides sexuales	42
Utilidad de la determinación de los niveles basales de GH sobre un período de 12 o 24 horas para establecer un posible diagnóstico de disfunción neurosecretora	45
Anexo. Material complementario	51
4. Estudios complementarios para el niño de talla baja más allá de las pruebas generales	55
Pruebas genéticas en niños con talla baja sindrómica	56
Pruebas genéticas en niños con talla baja aislada	59
Criterios para la participación del genetista clínico en el diagnóstico del paciente con talla baja	61
Estudio sugerido para el paciente nacido pequeño para la edad gestacional	62
Evaluación de pacientes con posibles alteraciones del receptor de GH y de la vía de transducción de señales intracelulares para dicha hormona, como STAT5B y otras	63
Características de los pacientes para el estudio de mutaciones en ALS y PAPP-A2	63
Selección de pacientes para estudiar posibles mutaciones en los genes <i>ACAN</i> , <i>NPR2</i> e <i>IHH</i>	63
Anexo. Material complementario	66
5. Características del paciente con talla baja idiopática	69
Estudio requerido para establecer que el paciente tiene una talla baja idiopática	69
Evaluación clínica y de laboratorio necesaria para los familiares de pacientes con talla baja	70
Valor de la curva de crecimiento para apoyar este diagnóstico	70
Definición de normalidad para el estudio del eje somatotrófico	71
Hormona de crecimiento basal	71
Pruebas de estímulo	71
IGF-1/IGFBP-3	72
Uso de “ <i>priming</i> ” para los tests de estímulo	72

Criterios para definir el uso de posibles terapias para pacientes con talla baja idiopática	73
Criterios clínicos	73
Criterios bioquímicos	73
Criterios psicológicos	73
Talla al momento de iniciar terapia	74
Rol del pronóstico de talla sobre la decisión de tratar con GH	74
PARTE II. Recomendaciones de tratamiento con hormona de crecimiento humana biosintética	77
Introducción	79
6. Seguridad, disponibilidad, regulación	83
Procedimientos para verificar la seguridad de la rhGH	84
Obtención	85
Estudios preclínicos	85
Estudios clínicos	86
Cómo se determina la seguridad y la eficacia	87
Efectos adversos de la rhGH	88
¿Es necesario un comité asesor para garantizar el buen uso de rhGH?	90
Disponibilidad y Cuadro Básico de Medicamentos	92
Quién debe pagar el costo del tratamiento	93
Etapas indispensables del tratamiento	93
7. Indicaciones	97
Deficiencia congénita o genética de GH	98
Pequeño para la edad gestacional y síndrome de Silver Russell	101
Síndrome de Turner	105
Insuficiencia renal crónica	108
Displasias esqueléticas	110
Alteraciones del gen <i>SHOX</i>	112
Síndrome de Prader Willi	115
Síndrome de Noonan y otras RASopatías	118
Talla baja idiopática y talla baja familiar	122
Sobrevivientes de neoplasias	125

8. Contraindicaciones generales para el uso de rhGH	129
9. Recomendaciones generales para el uso de hGH	131
10. Qué estudios se deben realizar (por qué, periodicidad)	135
11. Uso de GH durante la pubertad	137
¿Es necesaria la etapa de transición?	138
¿Hay indicaciones familiares y/o socioculturales válidas para el uso de hGH con el fin de mejorar la calidad de vida?	139
12. Hormona de crecimiento de larga duración	141
Formulaciones pegiladas	142
Formulaciones profármacos	143
rhGH modificada con aumento de la unión a albúmina	143
Proteínas de fusión	144
Anexo. Material complementario	164

En el año 2020, la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP), bajo la Presidencia del Dr. Rodolfo Rey, decidió establecer algunos Grupos de Trabajo con la finalidad de integrar, en forma libre y espontánea, a los socios de SLEP interesados en una o más áreas específicas de las patologías endocrinas que afectan a niños y adolescentes.

Se constituyeron así, seis Grupos de Trabajo:

- Crecimiento
- Desórdenes de la diferenciación sexual
- Diabetes
- Metabolismo de calcio y fósforo
- Pubertad
- Tiroides

Los objetivos de cada uno de estos Grupos de Trabajo fueron los siguientes:

- Profundizar, desde diversos enfoques, el conocimiento sobre las patologías endocrinológicas de mayor prevalencia.
- Evaluar los diagnósticos y tratamientos que están disponibles en nuestra región, con especial atención a sus diferentes realidades.
- Analizar los costos/beneficios para el manejo de diversas patologías de acuerdo con la situación particular de cada región de América Latina.
- Establecer, acorde con las posibilidades concretas, relaciones de cooperación entre los diferentes grupos de trabajo en el continente.
- Proponer la presentación de conclusiones y/o sugerencias para ser discutidos en las actividades científicas de la SLEP (congresos, simposios, debates y foros).

El Grupo de Trabajo sobre Crecimiento decidió solicitar a algunos líderes de opinión de la SLEP una contribución con su opinión sobre el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos del crecimiento en nuestro continente.

Después de un arduo e intenso trabajo y gracias al compromiso de muchos integrantes del Grupo de Crecimiento de la SLEP, considerando particularmente las limitaciones a las que estuvimos enfrentados por la pandemia de COVID, presentamos a la comunidad médica de Latinoamérica un manual sobre el diagnóstico y manejo de los pacientes con trastornos del crecimiento.

Debemos agradecer al laboratorio Merck por su invaluable apoyo para la impresión y distribución de este manual, que esperamos sea de utilidad para la práctica médica de nuestros colegas.

Dr Fernando Cassorla G.
Instituto de Investigaciones Materno Infantil
Universidad de Chile

Dr Raúl Calzada L.
Instituto Nacional de Pediatría
Ciudad de México, México

Mayo de 2022

Diagnóstico del paciente con talla baja

Antropometría

Dra. María de la Luz Ruiz Reyes*, Dr. Raúl Calzada León**

* *Endocrinóloga Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México*

** *Endocrinólogo Pediátrico. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México*

Metodología, equipo y calificación del personal para realizar la antropometría

La evaluación del crecimiento y del desarrollo físico constituye uno de los aspectos más importantes en la práctica clínica del pediatra.

La antropometría es un indicador objetivo que nos permite cuantificar la variación en las dimensiones físicas y la composición del cuerpo humano en diferentes edades y refleja el equilibrio entre la expresión de las condiciones genéticas de cada individuo y los factores permisivos o restrictivos del medio ambiente, lo que permite identificar la progresión fisiológica o la existencia de alteraciones y realizar intervenciones de manera oportuna.

La precisión es muy importante, por lo que es conveniente contar con los instrumentos adecuados. Se debe de capacitar al personal que tomará la somatometría, con la finalidad de que adquiera habilidad tanto en el manejo, el mantenimiento y la reparación de las herramientas de medición como en la correcta posición del paciente. En el estudio de Cuba del Dr. José R Jordán, el personal recibió un entrenamiento en el Instituto de la Salud del Niño de Londres, supervisados por el Dr. James Tanner, hasta lograr que las variaciones intra e interpersonales de las mediciones, realizadas por duplicado, fueran como máximo de 2 milímetros. Por lo anterior, se debe considerar que el adiestramiento es aceptable cuando existe una diferencia menor de 3 mm entre diferentes examinadores en un mismo paciente, con el mismo equipo y en el mismo momento, o bien, menor de 1-2 mm cuando una misma persona realiza tres mediciones consecutivas de un paciente.¹

Los instrumentos de medición deberán ser verificados antes de iniciar cada jornada.

Para el estadiómetro, que debe tener un rango de medición de 1 mm, se debe comprobar que la rama vertical o cuerpo, se encuentre a 90° respecto al piso, y que la rama horizontal o brazo, se encuentre a 90° respecto a la rama vertical o a 180° respecto al piso, y cada semana se debe corroborar que el punto que señala 1 metro se encuentre a 100 cm del suelo o de la base.

En relación con la báscula, ésta debe calibrarse y equilibrarse (saber que la base o plataforma se encuentra paralela al piso), todos los días, y que está balanceada (regresa al valor 0) cuando la punta se encuentra exactamente en el punto de medición o de referencia), antes de subir a cada paciente.

Se requiere una cinta métrica de tela plastificada y flexible, con intervalos de 1 mm e idealmente, cada semana se debe comprobar que la distancia que marca 1 metro corresponda exactamente a 100 cm.

Para definir si estas medidas en un paciente son apropiadas, se deben comparar con las esperadas para la edad gestacional en los recién nacidos y posteriormente, con lo esperado para la edad y el sexo de cada paciente, mediante patrones de referencia nacionales e internacionales aceptados.²

Si se desea analizar la relación entre longitud y peso, se deben utilizar gráficas de longitud para peso o de índice de masa corporal para menores de 2-3 años, en tanto que si lo que se busca es determinar la relación entre talla y peso, se deben utilizar gráficas de índice de masa corporal, o índice de Quetelet modificado (peso en $k/talla^2$ en m), ya que en estas condiciones se considera en el mismo momento el valor de la longitud o la talla, y el valor del peso de cada individuo y por lo tanto el valor obtenido sí representa la relación entre la masa corporal total y la longitud/talla.

Antropometría y cómo realizarla

El **perímetro cefálico** o circunferencia de la cabeza, se determina pasando una cinta métrica flexible, con intervalos de medición de un milímetro, la cual debe ser colocada en el perímetro máximo de la cabeza pasando por el punto más saliente del occipucio (opistocráneo), el punto lateral más saliente del cráneo o eurión y la glabella o entrecejo. Representa el crecimiento del cráneo y su contenido; es decir, del sistema nervioso central y del líquido que lo baña.

El **peso** representa la masa corporal total; es decir, la suma de las masas muscular, adiposa, esquelética y visceral, y del contenido total de agua.

En bebés y en niños menores de 2 años, se obtiene idealmente con el paciente desnudo, se utiliza una báscula con intervalos de medición de 10 a un máximo de 100 gramos y se mide en dos ocasiones inmediatas.

Después de los 2 años, el paciente debe estar en ropa interior. Debe permanecer sin recargarse y parado con ambos pies en el centro del plato de la

báscula (pararse en la parte frontal disminuye el peso y hacerlo en la parte posterior lo aumenta), y la báscula debe tener intervalos de medición de 50 a 100 gramos.

El peso se modifica en el transcurso del día por lo que se aconseja realizarlo a una hora similar para poder compararlo.^{3,4}

La **longitud o talla en decúbito supino** corresponde a la distancia entre el vértex o punto más elevado del cráneo y los calcáneos. Se determina con el paciente acostado en decúbito dorsal o supino, sobre una superficie horizontal y rígida. Se debe traccionar el cuello de manera gentil pero firme, verificar que la columna vertebral y las rodillas se encuentren extendidas y que las plantas de los pies estén totalmente apoyadas y a 90° del plano horizontal.

Al momento de nacer persiste la posición fetal y el tono flexor, por lo que se sugiere corroborar esta medición a las 24 horas de nacimiento.

Las gráficas de longitud se extienden hasta los 3 años, ya que la mayoría de las niñas colaboran para determinar la talla de pie a partir de los 2 años, pero los varones no suelen hacerlo sino hasta los 3 años.

La **talla**, por acuerdo internacional, se refiere a la talla de pie a partir de los 2 años, midiendo la distancia entre el vértex y el suelo con el paciente de pie. El paciente debe estar descalzo, mantener la cabeza en posición neutral con el canto externo del ojo al mismo nivel que la implantación superior del pabellón auricular (línea de Frankfort), el cuello, la columna, la cadera y las rodillas totalmente extendidas y las plantas de ambos pies apoyadas completamente en una superficie horizontal. Se debe usar un estadímetro adosado a la pared con intervalos de medición de un milímetro y un brazo horizontal deslizante e independiente de la báscula que medirá el punto más alto del cráneo.

La determinación de la talla de pie se puede realizar con la talla natural o bien, con estiramiento máximo en la cual se debe ejercer una tracción firme y gentil de la cabeza hacia arriba para asegurar que las articulaciones de columna y piernas se encuentren en una extensión total fisiológica. La diferencia entre la talla en posición natural y en estiramiento máximo es de aproximadamente 1 a 1.5 cm.

Se sugiere tener la misma técnica de medición para poder realizar comparaciones longitudinales en el mismo paciente. A partir de los dos años la talla debe situarse en la línea, o centila, que corresponde a la talla final esperada de acuerdo con la talla epigenética familiar.

Esqueleto axial y para axial. Se define como la suma de la altura del cráneo y la longitud de la columna vertebral, incluyendo la altura de la pelvis, y suele determinarse mediante la medición del segmento superior.

El esqueleto para axial corresponde a la longitud de las extremidades superiores (que se determina mediante la medición de la brazada), y de las extremidades inferiores que se comprueba mediante la medición del segmento inferior.

El **segmento inferior** se determina mediante la medición del punto medio del borde superior de la sínfisis de pubis y el calcáneo. Si bien puede medirse de pie, en los niños se sugiere realizar la medición en decúbito dorsal o supino, observando que las crestas ilíacas se encuentren a la misma distancia y la cabeza mirando al techo.

Cuando haya diferencia en la longitud de ambas piernas se realizan y consignan los dos valores obtenidos. Se debe utilizar una cinta métrica flexible o un compás de punta.

El segmento inferior es mucho más eco sensible que el segmento superior.

El **segmento superior** se determina restando de la talla en decúbito la longitud del segmento inferior, y representa al esqueleto axial.

La relación entre segmento superior y segmento inferior (SS/SI) se obtiene dividiendo el valor del segmento superior entre el valor del segmento inferior.

A partir del nacimiento, el segmento inferior muestra un crecimiento más acentuado que el segmento superior, el cual se mantiene durante toda la etapa prepuberal, de tal manera que la relación SS/SI que es de 1.73 al momento del nacimiento, va disminuyendo hasta 1.0 (misma longitud del SS y del SI) al momento de iniciar la pubertad.

En las mujeres, durante la pubertad, el segmento inferior crece más rápido que el segmento superior (con valores inferiores a 1.0), pero detiene el crecimiento al momento de la menarca, de tal manera que, a partir de este momento, el incremento de talla se debe casi exclusivamente al crecimiento del segmento superior (con valores superiores a 1.0).

En los varones, al inicio de la pubertad crece mucho más rápido el segmento inferior (valores inferiores a 1.0), y cerca de un año después (Tanner genital III), igualan el crecimiento ambos segmentos, que no se detienen hasta alcanzar la talla final, con una relación SS/SI menor a 1.

La **talla sentado** se determina midiendo la distancia que existe entre el vértex y la mesa donde el sujeto se encuentra sentado, la espalda debe

permanecer perpendicular a la superficie de apoyo y la columna vertebral en extensión fisiológica.

Representa la suma de las longitudes de la altura del cráneo, la columna vertebral y la altura de la pelvis, y por lo tanto permite analizar el crecimiento del esqueleto axial.

La **brazada** es la distancia que existe entre el borde antero inferior de la yema del dedo medio o dactilión de la mano derecha y el dactilión de la mano izquierda. Los brazos deben de permanecer estirados al máximo con extensión de hombros, codos, muñecas y perpendiculares a la columna vertebral. Representa la suma de la longitud de los brazos, clavículas y el ancho del esternón.

Durante la pubertad hay un incremento marcado de la misma en los varones, debido al crecimiento del tórax.⁵

Relación brazada menos talla (Br-T). La brazada se analiza en relación con la talla de pie para evaluar la proporcionalidad, ya que esta relación se modifica con la edad.

Al igual que lo que sucede con la longitud de las piernas, la longitud de los brazos tiene una velocidad de crecimiento mayor que la velocidad de crecimiento del esqueleto axial, de tal manera que el nacimiento la brazada suele ser cerca de 3 cm menor que la longitud, al iniciar la pubertad tiene la misma longitud que la talla de pie, y al finalizar el crecimiento es de 4 cm (en varones) y 1.5 a 2 cm (en mujeres) mayor que la talla de pie.

Pliegues cutáneos

Evalúan la cantidad de tejido adiposo subcutáneo y son útiles para el control periódico durante la vigilancia del crecimiento o en intervenciones nutricionales. La medición se realiza con el auxilio de un calibrador tipo Lange o Harpenden.^{6,7}

La plicometría o medición de los pliegues cutáneos se debe realizar de la siguiente manera:

- a) Sujetar el pliegue con los dedos índice y pulgar sin causar dolor y evitando el músculo.
- b) Colocar el plicómetro de forma perpendicular a la formación del pliegue, distal al lugar donde se está sujetando.
- c) La lectura (en milímetros) se realiza 3 segundos después de colocar el plicómetro. En sujetos obesos se debe cuidar de separar el pliegue

del músculo adyacente y esperar varios segundos a que el plicómetro deje de moverse antes de realizar la medición.

d) Retirar el plicómetro y posteriormente soltar el pliegue.

La variación entre observadores puede reducirse si se estandariza la metodología: posicionar adecuadamente el plicómetro, asegurarse que el plicómetro este perpendicular al pliegue, tomar firmemente el pliegue cutáneo, y localizar el sitio para la medición de cada pliegue de forma adecuada.

Los cuatro pliegues que más frecuentemente se miden son:

1. Bicipital: En la parte media frontal del brazo, de forma vertical, directamente arriba de la fosa cubital.
2. Tricipital: Con el brazo colgando ligeramente al costado, de forma horizontal en el punto medio del brazo.
3. Subescapular: Por debajo de la escápula, a 45° en dirección del omóplato.
4. Suprailíaco: Por arriba de cresta ilíaca, sobre la línea axilar media de forma oblicua

Circunferencias

Existen más de 17 sitios para la medición de circunferencias, la mayoría de los cuales se han usado para calcular la adiposidad corporal.

Las circunferencias medidas en el brazo, cintura o cadera se usan más frecuentemente debido a que son muy accesibles y evalúan diferentes regiones corporales, la diferencia entre observadores es menor al medir las circunferencias corporales y pueden ser medidas independientemente de la cantidad de grasa del sujeto a medir.

La reproducibilidad en las mediciones puede aumentar si se toma cuidado en posicionar adecuadamente al sujeto y si se usan puntos de referencia anatómicos, se pone la cinta métrica en contacto directo con la piel del sujeto a medir, y se evita hacer compresión con la cinta métrica.

La técnica recomendada para la toma de circunferencias es:

- a) Colocar la cinta de manera perpendicular al eje mayor de la región a medir.
- b) No hacer surcos o presión sobre la piel.
- c) Medir en milímetros

Circunferencias que se recomienda medir:

1. Media de brazo: Determinar el punto medio del brazo mientras está flexionado a 90 grados, midiendo desde el olecranon del cúbito hasta el acromion del omóplato. Ya determinado dónde es el punto medio, realizar la medición de la circunferencia a esa altura.
2. Cintura: Se palpa el borde costal inferior y el borde superior de la cresta ilíaca, en el punto medio entre ambas se realiza la medición.
3. Cadera: Sobre los trocánteres mayores del fémur.

Bioimpedancia

La bioimpedancia es una técnica para estimar la masa grasa de manera indirecta, que se basa en la resistencia de los tejidos al paso de una corriente.

Los aparatos introducen en el cuerpo una corriente alterna de amperaje muy bajo (imperceptible), que se conduce por los fluidos ricos en electrolitos del cuerpo, la resistencia que se opone al paso de esa corriente es medida por el impedanciómetro, de esta forma se puede calcular el agua corporal total y, por medidas basadas en las constantes de hidratación de los tejidos, se obtiene la masa libre de grasa y por derivación, la masa grasa, mediante una simple ecuación basada en dos componentes [Masa Libre de Grasa (kg) = peso total (kg) – Masa Grasa (kg)].

Se recomienda que para realizar la impedancia el individuo cumpla con lo siguiente:

1. Ayuno de 5 horas.
2. No realizar actividad física intensa 12 horas previas.
3. Se debe evitar el alcohol en las 48 horas previas a la medición.
4. Evacuar y orinar antes.
5. No tener ningún objeto de metal en el cuerpo.
6. Vestir ropa cómoda y holgada.

En los últimos años, la antropometría digital de escaneo láser está reemplazando a los calibradores, básculas, cintas métricas y otras herramientas que se han utilizado durante siglos para evaluar las dimensiones corporales. El escaneo tridimensional o 3D de todo el cuerpo proporciona una técnica prometedora para recopilar datos antropométricos, lo que brinda la oportunidad de evaluar docenas de medidas corporales individuales a la vez, con alta precisión

y en solo unos segundos de tiempo. Esta revolución tecnológica es innovadora, rápida y profunda, y tiene un valor potencial que debemos vigilar de cerca.^{8,9}

Periodicidad recomendada

La Academia Americana de Pediatría y la Organización Mundial de la Salud recomiendan en el recién nacido realizar dos evaluaciones, una en la primera semana y otra al mes y durante el primer año de vida a los 2, 4, 6, 9 y 12 meses. Posterior a esta edad, la Organización Mundial de la Salud sugiere cada seis meses hasta los 4 años y anualmente de los 5 a los 19 años, mientras que la Academia Americana de Pediatría recomienda evaluaciones a los 15, 18, 24, 30 y 36 meses y anuales a partir de los 3 años.

Se deben realizar estas medidas en cada visita y conviene registrarlas y graficarlas en el expediente del paciente.

Criterios para la selección de las curvas de crecimiento

Para evaluar si las medidas antropométricas tomadas en un paciente son adecuadas o no, se requiere extrapolarlas a una gráfica particular y específica para cada paciente con características somatométricas poblacionales de su misma edad y género.

Lo ideal es que cada población elabore parámetros propios de acuerdo con sus características étnicas y geográficas y que estos se actualicen periódicamente, como los Estudios Españoles de Crecimiento 2010.¹⁰

Una referencia permite la comparación de un individuo con una población. Se sugiere seleccionar el estudio que represente el crecimiento de una población con la mejor calidad de vida y que no tenga factores que lesionen de manera significativa el crecimiento.^{11,12}

En América, la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana recomiendan que, si no se cuenta con patrones de referencia locales, se utilice estudios elaborados por la Organización Mundial de la Salud en menores de 5 años, y de los Institutos de Estadística en Salud de Estados Unidos a partir de esta edad:

- Centro Nacional para Estadísticas en Salud (NCHS). En: United States. National Center for Health Statistics. Vital and health statistics: Series 11, Data from the National Health Survey, Data from the

- health examination survey; no. 165. IV. Series: United States. Dept. of Health, Education, and Welfare. DHEW publication; (PHS) 78-1650
- Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). En: <http://www.cdc.gov/growthcharts>
 - Tanner-Davies para la velocidad de crecimiento. En: Tanner JM, Davies PSW. J Pediatr 1985;107(3):317-29. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80501-1
 - Organización Mundial de la Salud. En: <http://www.WHO> Child Growth Standards

Variaciones estacionales sobre la velocidad del crecimiento de acuerdo con la localización geográfica

Debido a que el crecimiento es un proceso dinámico, es factible determinar su ritmo a partir de un seguimiento mínimo de 6 meses e idealmente de 365 días, ya que la cantidad de centímetros crecidos en un año, es definida por la suma de etapas alternadas de aumento y detención del crecimiento anual.

Estos periodos de alternancia se hacen más evidentes en poblaciones que viven en climas con variaciones extremas y en aquellas con disponibilidad estacional de alimentos, y se encuentran relativamente atenuados en el ecuador y en poblaciones con un aporte continuo de nutrientes.

En términos generales, son más acentuadas durante el verano y el otoño que durante el invierno y la primavera. Por lo tanto, se crece más rápido en verano y otoño que en invierno y primavera, en tanto que se gana más peso durante el otoño.

Lo anterior sugiere que aún existen procesos filogenéticos regulados por la disponibilidad de alimentos y la disminución en la necesidad de generar calor corporal para mantener la homeostasis que teníamos la especie humana desde hace 40,000 años en estas estaciones.

Umrales de alerta para sugerir una derivación al especialista

Las medidas antropométricas pueden alertarnos para valorar la referencia en forma oportuna de un paciente.

En el recién nacido el **perímetro cefálico** es útil para evaluar el grado de nutrición intrauterina. En los recién nacidos prematuros se recomienda

corregir la edad gestacional. El perímetro cefálico, torácico y abdominal nos orienta sobre la duración y el grado de desnutrición.

Un perímetro cefálico pequeño o que presenta un incremento menor del esperado, debe hacer descartar malformaciones del sistema nervioso central o un cierre prematuro de las fontanelas.

Un perímetro cefálico grande (macro craneo), o que presenta un incremento mayor al esperado, debe hacer descartar síndromes genéticos o una mayor acumulación de líquido cefalorraquídeo (hidrocefalia), respectivamente.

Cuando un paciente tiene **talla baja**, definida por encontrarse más de 4 centímetros por debajo de la curva familiar esperada, o por situarse debajo de 2 desviaciones estándar para la edad, es muy importante saber si sus proporciones corporales son armónicas o proporcionadas, o bien disarmónicas o desproporcionadas, analizando la relación SS/SI y la relación brazada-talla.

Las causas de **talla baja armónica** pueden ser retraso de crecimiento intrauterino armónico, deficiencia de hormona de crecimiento en los primeros años de la vida, deprivación psicosocial, talla baja familiar y retraso constitucional del crecimiento (aunque en este caso el segmento inferior suele ser mayor de lo esperado para el segmento inferior).

Otras condiciones, que pueden lesionar poco el crecimiento del segmento inferior y no producir talla baja disarmónica, aunque las proporciones corporales no son totalmente armónicas son: enfermedades crónicas, desnutrición, trastornos genéticos (Noonan, Turner, Silver Russell, etcétera), y alteraciones hormonales como hipotiroidismo e hipercortisolismo.

La presencia de talla baja en una niña obliga a descartar síndrome de Turner, y más si presenta paladar alto y ojival, cuello corto y alado, nevos faciales, teletelia, brazada corta secundaria a cubito valgo, 4° o 5° metacarpianos cortos, displasia de uñas, amenorrea, etcétera.

Por otra parte, la **talla baja disarmónica** o desproporcionada se debe frecuentemente a alteraciones esqueléticas, tradicionalmente clasificadas como displasias óseas, que se asocian a alteraciones primarias en la consistencia e integridad del hueso y en condrodisplasias relacionadas a anomalías primarias del hueso y del cartílago. También puede ser el signo de una amplia variedad de condiciones patológicas o trastornos hereditarios.^{13,14}

Los pacientes con antecedente de **restricción de crecimiento intrauterino** y **los pequeños para edad gestacional**, que no presentaron recuperación de la talla a los 2 años, deben ser evaluados para considerar tratamiento con hormona de crecimiento.

Si un paciente presenta **talla baja con peso alto** debe alertar sobre la posibilidad de algún síndrome genético como Prader Willi o un síndrome de Cushing.

El acortamiento del **segmento inferior** se observa cuando las condiciones nutricionales han sido inadecuadas, en enfermedades sistémicas crónicas que lesionan el balance nutricional y/o el balance entre nutrición/oxigenación, y/o la distribución tisular de nutrientes y secundariamente el crecimiento o cuando se ha recibido tratamiento crónico con medicamentos que interfieren con la regulación y la expresión del crecimiento. Cuando no es factible identificar la causa de un acortamiento en el segmento inferior se debe descartar displasias óseas, sobre todo si el peso es acorde con la talla.^{11,12}

En los pacientes con **talla alta** es muy importante evaluar si hay armonía en sus proporciones corporales o no. Un segmento inferior mayor de lo esperado, en niños y adolescentes con talla alta, obliga a descartar exceso en la producción de hormona de crecimiento, homocistinuria, hipogonadismo y síndromes genéticos como Marfan y Klinefelter.

Si el **segmento superior** de un paciente se encuentra acortado, se debe descartar tratamiento con esteroides, restricción de crecimiento intrauterino, escoliosis, alteraciones vertebrales, espina bífida oculta y displasias óseas.

Tanto la detención en la talla de un paciente, como la velocidad de crecimiento menor al percentil 25, traducen la presencia de una patología actual que limita el crecimiento y debe ser identificada a la brevedad.

Por otra parte, si en un paciente se observa aumento brusco en la talla acumulada con un incremento en la velocidad de crecimiento, se debe descartar un proceso puberal.

En pacientes con extremidades cortas, se debe descartar displasias óseas y raquitismo.

Idealmente, durante la infancia se debe evaluar la edad biológica, a partir de la edad dental, la maduración sexual o edad puberal y la edad ósea, y se debe analizar su concordancia con la edad cronológica. Tanto el retraso en edad ósea como la discordancia entre la edad cronológica y la edad biológica, deben ser derivados para descartar una causa patológica.

Estimación de grasa corporal por medio de antropometría

Existen múltiples fórmulas que sirven para estimar la composición corporal (tejido graso vs masa magra), pero probablemente la más recomendada es:

1. Centilas de pliegues subcutáneos

- a) Centila 25 a 75: peso adecuado
- b) Centila 75 a 85: sobrepeso de riesgo
- c) Centila 85 a 90: sobrepeso de riesgo
- d) Mayor a la centila 90: obesidad

2. Clasificación de Lohman:

- a) Una vez medidos cuatro pliegues (bíceps + tríceps + subescapular + suprailíaco) se puede utilizar la fórmula de Durnin & Womersley para estimar la densidad corporal (kg/l). Se selecciona la fórmula de acuerdo con la edad, donde:
- b) D = Densidad corporal (g/ml),
- c) L = Log de la suma de los 4 pliegues (mm)
- d) Para menores de 17 años: varones: $D = 1.1533 - (0.0643 \times L)$; mujeres: $D = 1.1369 - (0.0598 \times L)$.
- e) Una vez obtenida la densidad corporal debe aplicarse la fórmula de Siri para calcular el porcentaje de grasa corporal: $\% \text{ grasa} = (495/\text{densidad corporal}) - 450$

Una vez realizado lo anterior, se determina si el sujeto es:

- a) Delgado: varones < 8%, mujeres <13%
- b) Óptimo: varones 8-15 %, mujeres 13-20%
- c) Grasa corporal ligeramente aumentada: varones 16-21%, mujeres 21-25%
- d) Grasa corporal aumentada: varones 12-24%, mujeres 26-32%
- e) Obesidad: varones > 25%, mujeres > 32%

3. Índice Cadera-Cintura Se obtiene dividiendo el valor de la circunferencia de cadera, entre el valor de la circunferencia de la cintura.

Este índice se usa como una medida de la obesidad, que a su vez es un posible indicador de otras condiciones de salud más serias.

La OMS afirma que la obesidad abdominal se define como una relación cintura-cadera superior a 0.90 para los hombres y superior a 0.85 para las mujeres. El Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK) señala que las mujeres con una relación cintura-cadera de más de 0.8, y los

hombres con más de 1.0, tienen un mayor riesgo de salud debido a su distribución de grasa.

Algunos estudios han mostrado que, si se usa este índice en vez del índice de masa corporal (IMC), la prevalencia de obesidad aumenta de manera importante.¹⁵

4. Índice de masa corporal

En niños se deben utilizar las gráficas de la Organización Mundial de la Salud y considerar que:

- a) Centila 25 a 75: peso adecuado
- b) Centila 75 a 85: sobrepeso moderado
- c) Centila 85 a 95: sobrepeso de riesgo
- d) Mayor a la centila 95: obesidad

5. Índice cintura/talla (ICE)

El perímetro de cintura puede presentar sesgos en las determinaciones porque el tamaño corporal tiene una gran influencia en todas las mediciones, es así que ajustando el perímetro de cintura a la talla, ha demostrado una mayor utilidad para diagnosticar obesidad visceral y en diversos estudios se ha descrito su efectividad en la detección de alteraciones metabólicas en la población pediátrica en general (ambos géneros y diversas edades), cuando el punto de corte de ICE es mayor o igual a 0.5.

Presenta mejor efectividad que el IMC y perímetro de la cintura para predecir síndrome metabólico, en países donde los altos índices de obesidad y la complejidad de las alteraciones metabólicas se presentan en edades cada vez más tempranas.

Comparando la eficiencia diagnóstica del índice cintura/talla contra el IMC se encontró sensibilidad del 100 vs. 56% para hiperglucemia, del 93% vs. 70% para hipercolesterolemia y del 76% vs. 59% para hipertrigliceridemia, con especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo, coeficiente de verosimilitud positivo, coeficiente de verosimilitud negativo y el área bajo la curva fueron superiores al IMC.¹⁶

Referencias:

1. Jordán JR: El crecimiento del niño. Barcelona. Editorial JIMS1988:1-225.
2. Calzada-León R. Antropometría en neonatos y lactantes: Identificación y manejo del niño con talla baja. México Intersistemas, SA de CV 2007; 102-120. ISBN 970 655 942 6.
3. Barnes HV: Physical growth and development during puberty. *Med Clin North Am* 1975; 59:1305-1317.
4. Organización Mundial de la Salud. Curso de Capacitación sobre la evaluación del crecimiento del niño, Ginebra, OMS, 2008. ISBN 978-92-75-32956-6.
5. Calzada-León R. Antropometría en niños y adolescentes: como realizarla e interpretarla: Identificación y manejo del niño con talla baja México 2007: 121-156 Intersistemas, SA de CV ISBN 970 655 942 6.
6. Aranceta J. Evaluación del estado nutricional en pediatría: *Pediatría*. Meneghello. 5ª edición Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1997:282-294.
7. Debnath Sampriti, Mondal Nitish, Sen Jaydip. Use of upper arm anthropometry, upper arm muscle area-by-height (UAMAH) and midupper- arm-circumference (MUAC)-for-height as indicators of body composition and nutritional status among children. *Anthropological Review* 2017:85-1.
8. Heymfield SB, Brianna B, Bennett KN, Sommer MJ, Li X, Shepherd JA. Digital anthropometry: a critical review. *European Journal of Clinical Nutrition* 2018;72:680-687.
9. Loeffler-Wirth H, Vogel M, Kirsten T, Glock F, Poulain T, Körner A, Loeffler M, Kiess W, binder H. Longitudinal anthropometry of children and adolescents using 3D-body scanning. *PLOS ONE* 2018:13-19.
10. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López D, Sánchez E. Estudios españoles de crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011;2(1):59-62.
11. Lapunzina P. Aspectos clínicos y genéticos en tallas bajas disarmónicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015;6 Suppl(1):9-12
12. Castro-Feijóo L, Loidi L, Cabanas P, Pombo M, Barreiro J. Presente y futuro en el tratamiento de la talla baja disarmónica. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015;6:21-24.
13. Voss LD, Wilkins TJ Betts PR. Do we need new growth charts? *Lancet* 1987:447-448.
14. Hall MDB. Growth monitoring. *Arch Dis Child* 2000;82:10-15.
15. Manual de antropometría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Departamento de nutrición aplicada y educación nutricional. Segunda edición, 2004.
16. Valle-Leala J, Abundis-Castro L, Hernández-Escareño J, Flores-Rubio J. Índice cintura-talla como indicador de riesgo metabólico en niños. *Revista Chilena Pediatr* 2015;87(3):180-185 DOI: 10.1016/j.rchipe.2015.10.011.

Exámenes generales requeridos para el estudio de un paciente con talla baja

Dra. Ana Keselman

Pediatra Endocrinóloga. Centro de Investigaciones Endocrinológicas, "Dr. César Bergadá", CEDIE. División de Endocrinología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires. Argentina

El crecimiento es un proceso biológico que se inicia en la concepción y finaliza al culminar la pubertad cuando se logra la capacidad física y reproductiva. Está regulada por múltiples mecanismos genéticos y epigenéticos, siendo por ese motivo el patrón de salud por excelencia. Las causas de su detención o enlentecimiento pueden ser la expresión de variantes normales de crecimiento o de diferentes enfermedades crónicas. En ciertas situaciones, puede llegar a ser el único signo visible de la enfermedad, aun en patologías severas.

Las causas de hipocrecimiento pueden clasificarse en variantes de la normalidad (alrededor del 80%) patológicas (20%) y cuando no conocemos las etiologías que las producen la denominamos talla baja idiopática.¹ Además, puede ser de origen pre o posnatal, o una combinación de ambos. Cualquier enfermedad crónica puede alterar el crecimiento. La fisiopatología se relaciona con la alteración del desarrollo del cartílago de crecimiento.

Las etiopatogenias son muy variadas dependiendo del órgano involucrado, e incluyen patologías nutricionales, metabólicas, psicosociales, infecciosas, enfermedades sistémicas como hematológicas, renales, gastrointestinales, hepáticas, cardíacas, pulmonares, reumatológicas, endocrinológicas, inmunológicas, alteraciones del metabolismo o de la morfología ósea, alteraciones intrínsecas de los tejidos y síndromes genéticos. Adicionalmente, algunos tratamientos indicados en patologías crónicas, como por ejemplo los corticoides a altas dosis o la radioterapia, también pueden alterar el crecimiento.

El examen físico completo es fundamental. Para ello es de suma importancia realizar la medición de la talla, peso, índice de masa corporal (IMC) proporciones corporales, relación entre la talla sentada y la talla de pie, perímetro cefálico y la envergadura. Un examen minucioso de los diferentes órganos, estadio puberal y características físicas como evaluación de la fontanela, puente nasal, características mediofaciales, filtrum, mandíbula, paladar, orejas, buscando asimetrías corporales, codos, dedos (presencia de braquidactilia, polidactilia, sindactilia etcétera), características de las clavículas, escoliosis, hiperlaxitud, genu varo o valgo, presencia de fracturas, anomalías de uñas,

pelo, piel. Además, se debe pesquisar la presencia de otras comorbilidades, como trastornos auditivos, oftalmológicos, inmunológicos, cardíacos, pulmonares o renales.

Dentro de los estudios iniciales en un niño con hipocrecimiento, se deben descartar diferentes patologías mediante la realización de laboratorios de rutina que incluyan hemograma completo, proteína C, ERS, estado ácido base, evaluación de la función renal con urea, creatinina, orina completa, *clearance* de creatinina, detección de proteinuria, calciuria, fosfaturia y ionograma. Se debe estudiar la función hepática evaluando los niveles de bilirrubina, enzimas hepáticas, metabolismo fosfocálcico con calcemia, fosfatemia, magnesemia, dosaje de paratohormona, vitamina D, anticuerpos para enfermedad celiaca. En algunas situaciones, la evaluación de niveles basales de TSH, T4 libre, anticuerpos antitiroideos, cortisol, ACTH, prolactina, IGF-1 e IGFBP-3 y gonadotrofinas podrían ser de utilidad.

En ciertos pacientes, el examen físico nos puede hacer sospechar anomalías esqueléticas, cromosomopatías o ciertos síndromes genéticos por los cuales debemos incorporar otros estudios a los previamente descriptos.² Si en el examen físico se hallan tallas bajas disarmónicas se podrían sospechar displasias esqueléticas secundarias a anomalías primarias del hueso y del cartílago. Algunas características clínicas de estos pacientes son la desproporción de miembros y tronco, miembros cortos, tronco corto o alteración de ambos. La radiología podría ayudar a establecer un diagnóstico preciso. Por lo tanto, se deben añadir estudios radiológicos de cráneo (frente y perfil), columna (frente y perfil), tórax, pelvis, mano y muñeca y huesos largos. Las técnicas de secuenciación masiva han permitido detectar más de 460 alteraciones esqueléticas, subdivididas en 42 categorías diferentes basadas en el fenotipo clínico y radiológico, con más de 430 genes involucrados.³ Dado que las displasias esqueléticas pueden tener una expresividad clínica variable con un fenotipo poco florido que puede pasar inadvertido, debe considerarse su búsqueda. Ejemplos de esta posibilidad son:

Anomalías del gen SHOX (*short stature homeobox containing gen*) localizado en la región PAR 1 (región pseudoautosómica 1) en el extremo distal de Xp o Yp cuyas mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta pueden producir displasias óseas severas como la displasia mesomélica de Langer, mientras que en heterocigosis pueden producir displasias moderadas como la discondrosteosis de Leri Weill, o en casos leves puede pasar como

talla baja “idiopática” (2-5%). La clínica de estos pacientes puede presentar desde hipoprecimiento mesomélico con acortamientos de antebrazos y parte inferior de la tibia, cubito valgo, deformidad de Madelung, paladar ojival, cuello corto y micrognatia.

La hipocondroplasia por mutaciones en el gen **FGFR3** también puede pasar inadvertida en su forma más leve y detectarse en el marco del estudio de niños con talla baja idiopática. En algunos de estos casos pueden existir familiares cercanos con manifestaciones clínicas similares.

Ante la sospecha de algunos síndromes genéticos dismórficos, dentro de los cuales la talla baja puede ser es un signo predominante a veces asociado a retardo psicomadurativo de causa no conocida, podría requerirse la realización de un estudio cromosómico. Mediante el mismo podremos detectar algunas causas cromosómicas de tipo numérico o estructural (cariotipo de alta resolución o molecular). El ejemplo más conocido es el síndrome de Turner en las niñas. También se podrían encontrar translocaciones, deleciones, etcétera, que quizá expliquen algunas patologías.⁴ Por lo tanto, el cariotipo se debería realizar en las niñas con talla baja sin una causa clara.

En algunas situaciones en las que los síndromes se asocian a retraso psicomotor, es de utilidad la técnica del microarray.

Otros síndromes que pueden causar talla baja son las **RASopatías**, definidas como un grupo de síndromes genéticos causados por mutaciones germinales involucrados en la vía de las RAS-MAPK quinasas.⁵ Involucra diferentes genes localizados en distintos cromosomas que codifican diversas proteínas que provocan diferentes síndromes como la neurofibromatosis, los síndromes de Noonan, síndrome de Noonan asociado a lentiginosis múltiple (Leopard), Costello, Legius y el cardiofaciocutáneo (CFC). La **vía RAS-MAPK** es una vía de transducción de la cascada de proteínas quinasas activada por mitógenos (MAPK) involucrada en proceso de regulación, desarrollo, diferenciación, proliferación y apoptosis celular. La mayoría de las mutaciones producen aumento de la señal de transducción intracelular.

La incidencia global es de 1/1000, siendo uno de los grupos más grandes de anomalías del desarrollo, segundo en incidencia de cardiopatía asociada con un síndrome genético después del síndrome de Down. En la actualidad se conocen alrededor de 20 genes responsables de las diferentes RASopatías como el *PTPN11*, *KRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *RIT1*, *NRAS*, *BRAF*, *LZTR1*, *SOS1*, *SOS2*, *CBL*, *SHOC2*, *NRAS2*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *MRAS*, *NF1*, *PPP1CB*,

HRAS, *SPRED1*, todos en la vía de las RAS-MAPK quinasas. Dada la superposición clínica y variabilidad fenotípica de las mismas, así como el riesgo aumentado de malignidad, es fundamental diagnosticar esta patología por medio de un panel con los genes involucrados en los casos sospechosos.

Otros estudios que colaboran en el diagnóstico de patologías del crecimiento

- **Edad ósea:** es una herramienta utilizada frecuentemente en pediatría.⁶ Es la expresión a nivel esquelético de la maduración física alcanzada por un niño. Se expresa en años y refleja la edad biológica del mismo.

La utilidad del estudio de la edad ósea es múltiple:

- En niños normales: en estudios poblacionales, para estimar la edad de niños inmigrantes o refugiados.
- Complementa el estudio para interpretar posibles diagnósticos tanto en niños con talla baja, como en niño con talla alta, retardos puberales, pubertades tempranas o precoces.
- Ayuda a caracterizar huesos displásicos que pueden corresponder a determinada displasia ósea.
- Colabora para tomar decisiones como inicio, controles o finalizaciones de tratamientos.⁷
 - Realización de pronósticos de talla final.

La misma se realiza, por consenso internacional, a través de una radiografía de mano y muñeca izquierda, con la palma hacia abajo, los dedos separados, foco en 3er metacarpiano y una distancia de 76 cm.

Los métodos más comúnmente usados

Greulich & Pyle (G&P). Consiste en un atlas de radiografías realizadas en 1000 niños de ambos sexos caucásicos, de clase social media-alta entre los años 1931 a 1942. Las radiografías muestran las diferentes fases de la maduración ósea entre los 0 y 18 años de edad. Estas imágenes se comparan con las del niño/niña evaluado adjudicándole la edad ósea por comparación de los

diferentes huesos evaluados en forma minuciosa. Es un método rápido y sencillo, pero algo subjetivo ya que es operador dependiente. Se basa en la comparación de la radiografía del niño/niña con la de las radiografías estándar.

Tanner-Whitehouse (TW). El método fue originalmente realizado con radiografías de una muestra de 1930 niños británicos. Se determinaron evaluaciones a través de puntuaciones de patrón de maduración ósea. Cada hueso se compara con este estándar ya determinado de los huesos. Esto lo hace más preciso y detallado. Se describen tres métodos de maduración ósea a evaluar:

- Carpo: que incluye solamente los huesos del carpo.
- RUS: incluye 13 huesos (cúbito, radio y huesos de la mano).
- 20 huesos: que incluye RUS y carpo.

Con este método se describen indicadores de maduración para cada núcleo de osificación a los cuales se les asigna una puntuación a cada uno de los estadios evolutivos por sexo. La sumatoria de este puntaje se traslada a una tabla. Este método se fue actualizando con el tiempo: TW1, TW2 y TW3.

Sistemas automáticos computarizados. En estos últimos años se han desarrollado sistemas computarizados que utilizan radiografías digitalizadas. Dentro de la misma, el BoneXpert representa un sistema validado para diferentes grupos étnicos en 1559 radiografías. Este método, calcula la edad ósea de 15 huesos en forma automática y las transforma en edad ósea por método G&P o TW. No está disponible en todos los países y es de difícil aplicación para menores de 2 años.

Es fundamental entender que estos métodos han sido determinados en niños sanos teniendo limitaciones en niños con displasias óseas u otras patologías como las reumatológicas deformantes entre otras. También cabe recalcar que la valoración de la edad ósea es una herramienta que debe ser complementada con otros datos clínicos y de laboratorio. Por este motivo, este parámetro no es suficiente para establecer un diagnóstico preciso, además que su evolución es dinámica y puede exhibir cambios durante el período de crecimiento.

Imágenes de sistema nervioso central. En ciertas situaciones, en niños con talla baja, talla alta u anomalías de la pubertad, los estudios de neuroimagen son necesarios para detectar alteraciones morfo estructurales, congénitas o

adquiridas, así como lesiones adquiridas. La resonancia magnética nuclear (RMN) es el *gold estándar* por su alta definición anatómica. La RMN de hipófisis debe incluir imágenes en secuencias en T1 en los planos sagital y coronal sin y con contraste.⁸ La administración de contraste permite valorar el parénquima glandular y mejorar la delimitación del tallo hipofisario y de la caracterización de tumores en la región. La tomografía computarizada (TC) puede complementar a la RMN en la detección de calcificaciones y en la valoración de infiltración ósea.

Referencias

1. Rapaport R, Wit J, Savage M. Growth failure “idiopathic” only after a details diagnostic evaluation. *Endocrine Connection* 2021;10:R125-R138.
2. Mortier G, Cohn D, et al. Nosology and classification of skeletal genetic disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet* 2019;1-27.
3. Costantini A, Muurinen M, et al. New gene discoveries in skeletal diseases with short stature. *Endocrine Connection* 2021;10:R160-R174.
4. Gravholt CH, Andersen NH, et al. International Turner Syndrome Consensus group, Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1-G70.
5. Tajan M, Paccoud R, et al. The Rasopathy family: consequences of germline activation of the RAS-MAPK pathway. *Endocrine Reviews* 2018;DOI:10.
6. Cavallo F, Mohn A, et al. Evaluation of bone age in children: a mini review. *Front Pediatr* 2021;9(March):580314.
7. Collet-Solberg P, Jorge A, et al. Growth hormone therapy in children, research and practice: a review GH and IGF-1. *Research* 2019;44:20-32.
8. A. Muñoz González y F. Menorb. La resonancia magnética en patología infantil del eje hipotálamo-hipofisario. *An Pediatr (Barc)* 2017;66(Supl 1):53-63.

Estudio del eje somatotrófico

Dr. Horacio M. Domené

Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergadá” (CEDIE), CONICET-FEI
División de Endocrinología, Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Metodología de laboratorio recomendada para medir GH, IGF-I e IGFBP-3

Las primeras metodologías analíticas para la cuantificación de GH e IGF-I utilizaron Radioinmunoensayo (RIA) y ensayos Radioinmunométricos (IRMA) basadas en el uso de anticuerpos policlonales y antígeno marcado con ^{125}I . Estos ensayos se basaban en dos tipos de estrategias: ensayos competitivos (RIA) y no competitivos (IRMA). En el primero de ellos una cantidad fija y limitada de un anticuerpo específico compite por la unión con una cantidad fija de un antígeno marcado (trazador, originalmente radioactivo) y una cantidad variable de cantidades variables y conocidas del antígeno en las soluciones estándares o una cantidad desconocida en la muestra bajo análisis. Los métodos no competitivos se basan en el uso de dos diferentes anticuerpos. Ambos anticuerpos se encuentran en un exceso molar respecto al antígeno, produciéndose así la captura de todo el antígeno en forma de “sandwich”. El primer anticuerpo se encuentra inmovilizado en una fase sólida (recubriendo el tubo, esferas, etcétera) y el segundo anticuerpo se encuentra marcado con una señal (radiactiva, fluorescente, quimioluminiscente, etcétera).

Medición de GH

Históricamente, el diagnóstico de la deficiencia de la hormona de crecimiento (GH) se ha basado en la determinación de los niveles séricos de GH en muestras obtenidas en pruebas farmacológicas de estímulo.

Las primeras metodologías analíticas para la cuantificación de GH utilizaron RIA e IRMA basadas en el uso de anticuerpos monoclonales y el antígeno marcado con ^{125}I . Estos ensayos presentan un límite de detección entre 0.5-1.0 $\mu\text{g/L}$.

Actualmente, en la gran mayoría de los laboratorios clínicos, la cuantificación de los niveles séricos de GH se realiza utilizando inmunoensayos tipo “sandwiches” en equipos automatizados que emplean dos anticuerpos monoclonales dirigidos contra diferentes epítopes de la superficie de GH. Mientras

que uno de los anticuerpos se utiliza para capturar las moléculas de GH en la muestra, el segundo anticuerpo se encuentra marcado con una señal quí-mio-luminiscente. La intensidad de la señal resulta proporcional a la cantidad de GH presente en la muestra. La sensibilidad de estos ensayos se encuentra en el orden de 0.2 a 0.002 $\mu\text{g/L}$.¹

Tanto en condiciones basales como después de estímulos que incremen-tan la secreción de GH, en las muestras séricas se encuentran diferentes isoformas de GH (20 Kd, 22 Kd, 17.5 Kd, hetero y homodímeros, entre otras).² Por esa razón ha sido motivo de debate si resulta más conveniente el uso de anticuerpos policlonales capaces de reconocer la gran mayoría de las isoformas de GH, o por el contrario, si es más conveniente utilizar anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra la isoforma de 22 Kd, la isoforma de GH predominante tanto en condiciones basales como después de la estimulación farmacológica. Actualmente, la gran mayoría de los in-munoensayos disponibles están dirigidos contra esta isoforma. Lamentable-mente, en la mayoría de los inmunoensayos comerciales no se informan la especificidad de estos y el grado de reactividad cruzada para las isoformas de GH más abundantes. Otro factor que también afecta la dispersión de los resultados de la medición de GH con distintos inmunoensayos está dado por el grado de interferencia producido por la proteína ligadora de GH: la GHBP (producto de la proteólisis del dominio extracelular del receptor de GH y que se asocia al 30-50% de la GH circulante). La GH unida a GHBP puede resultar de más difícil acceso para los anticuerpos de captura y de señal, resultando en una subestimación de los niveles de GH presentes en la muestra. Por esta razón resulta importante que los inmunoensayos para la determinación de GH minimicen la interferencia de la GHBP.³ Para evaluar la concentración de la GH libre (fracción no unida a GHBP) se ha desa- rrollado un método por ultrafiltración de las muestras en las que se aísla la fracción no unida a GHBP.⁴ Esta metodología se aplica solamente en estudio de investigación.

Por esta razón no es posible la conversión de niveles de GH obtenidos utilizando diferentes inmunoensayos. Por esta misma razón no resultan apli-cables los puntos de corte utilizados para el diagnóstico de deficiencia de GH cuando se utilizaban inmunoensayos policlonales con señal radioactiva a los inmunoensayos actuales basados en anticuerpos monoclonales dirigidos es-pecíficamente contra la isoforma de GH 22 Kd y un incremento marcado en la sensibilidad de detección.

Otro importante punto para tomar en consideración es el estándar de referencia utilizado en la calibración de los inmunoensayos. Los primeros inmunoensayos utilizaron como calibradores extractos hipofisarios como el primer estándar de referencia IRP 66/217 y posteriormente el IRP 80/505. Actualmente existe consenso que los ensayos deben utilizar como calibrador el estándar recombinante IRP de 22 Kd 98/574 y los resultados deben ser expresados en $\mu\text{g/L}$; sin embargo, la generalización del uso de este estándar no homogeniza totalmente los resultados, debidos en parte a que los diferentes inmunoensayos utilizan diferentes matrices en que se encuentra reconstituido el calibrador.

En la Tabla 3.1 del Anexo se resumen las características de los ensayos comerciales más comúnmente usados para la determinación de GH.

En resumen, se recomienda el empleo de inmunoensayos automatizados que utilicen señal quimioluminiscente de detección, calibrados usando el estándar 98/574 y expresando los resultados en $\mu\text{g/L}$.⁵

Mediciones de IGF-I e IGFBP-3

Tradicionalmente, los niveles de IGF-I han sido evaluados por inmunoensayos que incluyen un paso previo de tratamiento de la muestra con el objeto de inactivar o remover las IGFbps que pueden interferir en los resultados de la cuantificación de IGF-I. Estos primeros ensayos se basaban en dos tipos de estrategias: ensayos competitivos (RIA) y no competitivos (IRMA).

Varias metodologías se desarrollaron para extraer el IGF-I de su unión con las IGFbps: entre ellas la cromatografía líquida a pH 3.0 (considerada el “gold standard”, pero muy laboriosa y poco práctica para los laboratorios clínicos de diagnóstico). La que ha sido más utilizada es la extracción alcohol-ácido, procedimiento en que las IGFbps son disociadas a pH bajo, precipitadas con etanol y separadas por centrifugación, permaneciendo el IGF-I no unido en el sobrenadante;⁶ sin embargo, este procedimiento no inactiva la totalidad de las IGFbps, particularmente en aquellas situaciones clínicas en que existe un exceso de IGFbps tales como diabetes tipo 1, cirrosis hepática e insuficiencia renal crónica. Por esta razón, otras estrategias se han desarrollado para minimizar las interferencias de las IGFbps, entre ellas la adición de un exceso de IGF-II, la crioprecipitación y el uso de análogos de IGF-I con afinidad reducida por IGF-I.⁷

En la Tabla 3.2 se muestran varios equipos comerciales y en muchos de ellos se utiliza la acidificación, primer paso para la liberación del IGF-I de las IGFBPs, seguido del agregado de un agente bloqueante de las mismas. Aunque esto no se detalla en todos los equipos comerciales, la mayoría de ellos utiliza un exceso de IGF-II. La mayoría de los ensayos están calibrados usando el WHO IRP 87/518. Este estándar se encuentra prácticamente agotado y su pureza ha sido cuestionada. Es por ello por lo que se ha establecido como nuevo estándar el WHO IRP 02/254.⁸

El IGF-I es estable durante largos períodos de almacenamiento pudiendo almacenarse por al menos 1 año a -25°C, sin cambios importantes en la medición de sus niveles;⁹ además, se ha observado que tanto IGF-I como IGFBP-3 soportan hasta siete ciclos de descongelamiento sin afectar ostensiblemente los resultados de su cuantificación.¹⁰

Debido a que los niveles de IGF-I varían con la edad, el sexo y el estadio puberal, la utilidad diagnóstica de la medición de IGF-I depende de la disponibilidad de valores normales obtenidos en un número importante de sujetos normales. Esto permite expresar los resultados en puntuación de desvío estándar (DE). También se han reportado diferencias entre los valores obtenidos en diferentes poblaciones, por lo que no puede descartarse que la etnicidad desempeñe también un rol en los niveles encontrados de IGF-I. Lamentablemente no siempre es posible disponer de valores normales obtenidos en un número importante de sujetos normales y pertenecientes a la propia población. En Latinoamérica se han reportado varios estudios de valores normales para IGF-I en 66, 235 y 192 niños normales.¹¹⁻¹³ También se han reportado valores normales para IGF-I en 1000 adultos en Brasil.

Dos importantes estudios incluyen un número notable de sujetos normales: 1) Más de 24,000 sujetos entre 0 y 18 años utilizando ensayo inmunométrico quimioluminiscente, (Immulate 2000, Siemens)¹⁴ y 2) un estudio colaborativo entre varios centros de Europa, Canadá y los Estados Unidos en el que se reportan valores de referencia obtenidos en más de 15,000 sujetos normales entre el nacimiento y los 94 años obtenidos con el ensayo IDS iSYS que no presenta interferencia significativa por la presencia de las IGFBPs en la muestra.¹⁵ Lamentablemente, el ensayo IDS iSYS no se encuentra disponible en la mayoría de los países latinoamericanos.

En muchos países se utiliza la determinación de los niveles de IGF-I como parámetro de tamizaje en el diagnóstico de la deficiencia de GH (GHD). Debe

tenerse presente que los niveles de GH, además de estar regulado por GH, dependen del estado nutricional y cambian con la edad, el sexo y el estadio puberal. En general puede establecerse que si los niveles de IGF-I se encuentran > 0 EDE (puntuación de desvío estándar), el diagnóstico de GHD resulta altamente improbable. Entre las ventajas para su utilización como parámetro inicial en el diagnóstico de la GHD (en comparación con las pruebas farmacológicas de estímulo de GH) debe mencionarse su mayor reproducibilidad, ser más sencilla de realizar, evita los riesgos y molestias de un muestreo seriado y su menor costo. La sensibilidad y especificidad de la determinación de IGF-I depende del valor de corte que se establezca. Utilizando como valor de corte el percentilo 5 o 10 o el valor de corte de -2.0 EDE, la sensibilidad varía entre aproximadamente 50-75% y la especificidad entre 50 y 97%. La aplicación de curvas ROC para la selección de -1.65 como mejor punto de corte resultó en una sensibilidad y especificidad de 68 y 97% para el diagnóstico de GHD.¹¹ Similares resultados para la determinación de IGF-I se obtuvieron utilizando como diagnóstico el valor máximo de respuesta de GH $> 7 \mu\text{g/l}$ en pruebas de estimulación, encontrándose una sensibilidad y especificidad de 70 y 95%, respectivamente.¹⁶

En un metaanálisis que incluyó 12 estudios, la determinación de IGF-I presentó una sensibilidad del 66% y una especificidad del 69%. Mientras que para la determinación de IGFBP-3 estos fueron de 50 y 79%, respectivamente.¹⁷

Recientemente se ha propuesto calcular la probabilidad del diagnóstico de deficiencia de GH utilizando diferentes puntos de corte en los niveles de IGF-I dependiendo de la puntuación asignada a los datos obtenidos mediante la historia clínica, el examen físico, la talla y velocidad de crecimiento, la evaluación del laboratorio hormonal (previo al estudio del eje GH/IGF) y la edad ósea.¹⁸

Debido a su pobre sensibilidad, la determinación de IGF-I no puede utilizarse como única prueba para el diagnóstico, debido a que más del 30% de los pacientes con GHD presentan niveles dentro del rango normal. Debe también señalarse que alrededor de un 30% de niños con talla baja idiopática presentan niveles de IGF-I menores a -2.0 DE.^{19,20}

La determinación concomitante de IGFBP-3 no resulta en general en un incremento en la eficiencia diagnóstica debido principalmente a su baja sensibilidad (generalmente menor al 50%); sin embargo, resulta de mucha utilidad en niños menores de 3 años, franja etaria en donde los valores normales

de IGF-I se encuentran cercanos al límite de detección de los ensayos y resulta mucho más difícil diferenciar valores disminuidos de los valores normales.²¹

Los niveles de IGFBP-3 son constantes durante el día, y aunque en menor magnitud, son dependientes de los niveles de GH. La determinación de IGFBP-3 presenta algunas ventajas sobre la determinación de IGF-I: a) no se requiere un paso extractivo; b) IGFBP-3 circula en altas concentraciones, por lo que la sensibilidad no resulta un problema; c) los niveles de IGFBP-3 varían menos con la edad y los estadios puberales; d) sus niveles son menos afectados por el estado nutricional; y e) la concentración molar de IGFBP-3 representa aproximadamente la suma de las concentraciones molares de IGF-I más IGF-II, sirviendo como medida indirecta de la concentración total de IGFs.²² Por esta razón se ha propuesto su determinación como un complemento de la determinación de IGF-I.⁵

En algunos casos, la deficiencia de IGF-I asociada con niveles estimulados normales de GH puede resultar de una GH bioinactiva, entidad clínica denominada síndrome de Kowarski.²³ Diferentes mutaciones en el gen *GHI* han sido descritas en esta alteración.²⁴

Aunque menos frecuente que la deficiencia de GH, la insensibilidad completa o parcial a la GH se caracteriza por presentar valores disminuidos de IGF-I e IGFBP-3. Si bien la forma clásica de insensibilidad a la GH o síndrome de Laron, causada por mutaciones en el receptor de GH, puede ser reconocida clínicamente, otras alteraciones genéticas asociadas a diferentes grados de insensibilidad a la GH presentan un fenotipo menos característico (mutaciones en el receptor de GH menos severas, mutaciones en los genes *STAT5B*, *STAT3*, *IGFALS*, *IKBKB*, *IL2RG*, *PIK3R1* o *IGF-1*).²⁵ En estos casos, los niveles de IGF-I e IGFBP-3 se encuentran disminuidos, pero los niveles de GH basales o estimulados se encuentran normales o elevados.

Actualmente existen dos tipos principales de estrategias para el diagnóstico de la deficiencia de GH: 1) utilizar los niveles basales de IGF-I como prueba inicial (asociado o no a la determinación de IGFBP-3) y dependiendo de su resultado considerar la necesidad de realizar pruebas de estímulo de GH (PE-GH); 2) incluir en la evaluación inicial la determinación de IGF-I (asociado o no a la determinación de IGFBP-3) y prueba(s) PE-GH.

Las determinaciones de IGF libre y de IGF-I bioactivo.^{6,26} y la determinación de IGFBP-3 intacta (que no reconoce fragmentos de IGFBP-3)²⁷ por

su complejidad y costos se encuentran fuera del alcance de los laboratorios clínicos y solo se emplean como herramientas de investigación.

Selección de las pruebas de estímulo que deben ser utilizadas

Debido a que la secreción de GH se caracteriza por su naturaleza episódica, secretada en pulsos de magnitud variable, seguidos de períodos interpulsos en que la concentración de GH resulta prácticamente indetectable, debido al efecto inhibitorio de la secreción de somatostatina, la utilidad de una medición de GH en una muestra aislada carece prácticamente de valor en el diagnóstico de la deficiencia de GH. Durante el período perinatal, la secreción de GH disminuye paulatinamente desde el nacimiento hasta el mes de vida, pero aun así secretándose en valores elevados.²⁸ Binder y col. demostraron que utilizando un límite de corte de $7.0 \mu\text{g/l}$ (utilizando el ensayo ELISA de *Mediagnost* calibrado con el estándar WHO IRP 98/574) un valor de $\text{GH} < 7.0 \mu\text{g/l}$ en una muestra aislada obtenida durante la primera semana de vida, presenta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98% para el diagnóstico de deficiencia de GH neonatal.²⁹ Los autores también proponen utilizar diferentes límites de corte dependiendo del ensayo de GH utilizado ($9.7 \mu\text{g/l}$ para el Immulite 2000; $7.9 \mu\text{g/l}$ para el ensayo Liaison y $7.0 \mu\text{g/l}$ para el ensayo Beckman-Coulter).

Las limitaciones en la reproducibilidad de las PE-GH han cuestionado su validez como instrumento para el estudio de la secreción de GH. Pese a ello, en la mayoría de los países siguen utilizándose para el diagnóstico de la deficiencia de GH. Las PE-GH deben realizarse con un ayuno adecuado y con el conveniente reemplazo hormonal en aquellos casos en que existan otras deficiencias hormonales (hipotiroidismo o hipogonadismo).³⁰ Debido a la variabilidad en la respuesta y aún la falta de la misma durante el período refractario, para el diagnóstico de la deficiencia de GH se requiere la falta de respuesta a dos PE-GH.⁵

Las PE-GH presentan muchas limitaciones que no han sido completamente resueltas. Entre ellas se pueden mencionar las siguientes: 1) El uso de diferentes agentes farmacológicos que presentan diferentes magnitudes de respuestas; 2) El no disponerse de diferentes límites de corte entre sujetos prepuberales y puberales, sabiendo que estos últimos presentan una respuesta de mayor magnitud debido al efecto facilitador de los esteroides sexuales sobre la secreción

de GH; 3) No existe un consenso generalizado sobre la utilidad del uso del pretratamiento con esteroides sexuales (“sensibilización” o “*priming*”) con el objeto de reducir el número de falsos positivos; 4) No tomar en consideración que un índice de masa corporal (IMC) elevado disminuye la magnitud de la respuesta de GH; 5) La necesidad de adaptar los límites de corte de una respuesta normal dependiendo de la especificidad de los anticuerpos utilizados (poli y monoclonales) y de los estándares utilizados para la calibración del ensayo.²⁴ Por esta razón el histórico límite de corte de 10 $\mu\text{g/l}$ para los inmunoensayos utilizando anticuerpos policlonales y un estándar de referencia menos purificado (IRP 66/217), ha disminuido en la actualidad con las nuevas metodologías con anticuerpos monoclonales que reconocen casi con exclusividad la isoforma 22 Kd de GH.

En la Tabla 3.3 se resumen las pruebas de estimulación más comúnmente empleadas (fisiológicas y farmacológicas), los protocolos y dosis de los fármacos a ser administrados y los tiempos de obtención de las muestras para la determinación de los niveles séricos de GH. Las mismas pueden realizarse en forma individual o asociarlas en forma secuencial. Las asociaciones más frecuentes de pruebas incluyen: insulina-arginina, insulina-L-dopa y arginina-clonidina. La realización de pruebas secuenciales, con una duración total para dos estímulos consecutivos de entre 3 a 4 horas, tendría la ventaja de poder en parte evitar los períodos refractarios que se extienden entre dos pulsos consecutivos de secreción y que frecuentemente presentan una duración de 3 horas; sin embargo, resultan de difícil realización en niños menores de 5 años. En muchos casos la elección de la PE-GH dependerá en gran parte de la disponibilidad del fármaco en el país de realización.

Puntos de corte para establecer el diagnóstico de la deficiencia de GH

La gran limitación para establecer los límites de corte para las PE-GH para el diagnóstico de la deficiencia de GH es que tanto por razones éticas como operativas se dispone de limitada información sobre los resultados de estas pruebas en niños con talla y desarrollo normales. En muchos casos se han utilizado los valores obtenidos en niños con talla baja idiopática (TBI) como grupo alternativo para establecer el límite de corte más adecuado para diferenciar a estos niños de aquellos con deficiencia de GH; además, como ha sido previamente señalado, los valores de corte para establecer una respuesta

adecuada dependerán del tipo de estímulo utilizado, de las características del ensayo utilizado, de la especificidad para reconocer las diferentes isoformas de la GH, del tipo de calibrador utilizado para expresar las concentraciones de GH reportadas y de la matriz del ensayo.

La enorme diferencia que existe entre los valores obtenidos para una misma muestra utilizando diversos ensayos ha sido claramente observada en los programas de control de calidad que envían una misma muestra a distintos laboratorios. La variabilidad observada en las concentraciones reportadas para una misma muestra, analizada con diferentes métodos, excede en algunos casos el 100%. Un ejemplo de esta variabilidad fue puesto de manifiesto por la medición de una muestra conteniendo $10 \mu\text{g/l}$ de GH por un inmunoensayo que utilizaba como calibrador estándar el IRP 66/217 introducido en 1969 y obtenido de extracto hipofisario (Serono). Este era el valor históricamente utilizado como límite de corte para el diagnóstico de la deficiencia de GH. En esta misma muestra la medición de GH varió entre 4.1 y $6.5 \mu\text{g/l}$ para diferentes ensayos comerciales, utilizando todos ellos el estándar de referencia IRP 80/505, un extracto hipofisario introducido en 1982, más purificado y enriquecido en la isoforma 22 Kd de GH.³¹ Posteriormente en 1998 se introdujo una nueva preparación de referencia de origen recombinante consistente en forma exclusiva de la isoforma de GH de 22 Kd, el IRP 98/574 y se propuso como la preparación adecuada para la armonización de los inmunoensayos para la medición de GH. Actualmente, es la preparación que se encuentra en la gran mayoría, si no en todos, los inmunoensayos automatizados para la determinación de GH.

El enzimo-inmuno ensayo quimioluminiscente ICMA Immulite 2000 es ampliamente utilizado en los laboratorios clínicos de los países de Sudamérica. Utilizando este ensayo el nivel máximo de la GH sérica en pruebas de estimulación debe ser superior a $6.1 \mu\text{g/l}$ utilizando el IRP 80/505 para descartar la deficiencia de GH.³¹ En su actual formato, este ensayo se encuentra calibrado con el nuevo estándar 98/574 y el nuevo límite de corte se estableció realizando mediciones con ambos ensayos, encontrándose que el valor de corte de $6.1 \mu\text{g/l}$ en términos del estándar 80/505 se corresponde con un valor de $4.7 \mu\text{g/l}$ en términos del estándar 98/574.³²

Una parte importante de la baja reproducibilidad de las PE-GH está relacionada a que, 'por su naturaleza episódica, la secreción de GH se caracteriza por pulsos de variada amplitud seguido por períodos de niveles prácticamente

indetectables de GH. La intensidad de la respuesta estará en gran parte relacionada en que el comienzo del estímulo ocurra durante un pulso de secreción o durante el período refractario posterior.²⁴

Por las razones antes expuestas, cada laboratorio debe establecer el límite de corte de la respuesta máxima de GH que demuestre la mayor eficacia para el diagnóstico de la deficiencia de GH.

Recientemente se ha propuesto un modelo predictivo para el diagnóstico de GHD en pacientes con factores de riesgo que no requerirían una confirmación con pruebas farmacológicas de estimulación. Pacientes que presenten disgenesia hipofisaria, dos o más deficiencias anterohipofisarias, o una deficiencia anterohipofisaria asociada a hipoglucemia neonatal, o hipogenitalismo, o diabetes insípida, o anomalías de la línea media, o tumor o cirugía celar, o radioterapia craneal >18 Gy, la predicción de GHD presenta una especificidad del 99.2%.³³

Análisis crítico del “*priming*” con esteroides sexuales

En la década de 1970 se demostró que la administración previa de andrógenos³⁴ o estrógenos³⁵ resultaban de utilidad en la evaluación de la reserva de GH en niños utilizando la hipoglucemia insulínica como prueba de estimulación.

Se dispone de limitada información sobre los valores de respuesta en niños normales. En 68 niños de talla, peso y velocidad de crecimiento normales, Zadik y colaboradores determinaron las respuestas máximas de GH y encontraron que las respuestas en las pruebas de clonidina fueron significativamente más elevadas que en las pruebas de arginina o de insulina. Los niños prepuberales presentaban respuestas de GH superiores a las niñas, mientras que en las niñas puberales las respuestas de GH excedían la de los niños.³⁶ En 84 niños normales (41 niñas y 43 niños) divididos por estadio puberal, Marín y colaboradores³⁷ evaluaron las respuestas de GH a tres PE-GH (ejercicio, arginina e insulina) y se calcularon los límites de confianza al 95% para cada estadio puberal. Las determinaciones de GH se realizaron por un RIA utilizando anticuerpos policlonales. Para los niños prepuberales y los niños puberales de los estadios II, III y IV, el límite inferior normal se encontró por debajo del valor de corte de 7.0 $\mu\text{g/l}$ utilizado arbitrariamente para ese ensayo (1.9, 3.0, 4.4 y 6.6 $\mu\text{g/l}$ respectivamente). De esta manera, utilizando indiscriminadamente un mismo límite de corte de 7.0 $\mu\text{g/l}$ para niños prepuberales

y en estadios II y III de la pubertad, el 61% de los niños prepuberales, el 44% de los niños en estadio II y el 11% de los niños en estadio III, hubieran sido falsamente diagnosticados como deficientes de GH. En un subgrupo de 11 niños prepuberales se repitieron las pruebas 30 días más tarde y luego del tratamiento con etinil-estradiol a una dosis de $40 \mu\text{g}/\text{m}^2$ divididos en 3 tomas con las comidas durante dos días previos a las PE-GH. En estos 11 niños, el límite inferior al 95% de confianza se incrementó a $7.2 \mu\text{g}/\text{l}$, superando todos ellos el límite arbitrario de $7.0 \mu\text{g}/\text{l}$. La recomendación de este estudio fue la utilización de “*priming*” con estrógenos en todos los niños prepuberales y en aquellos niños en etapas tempranas de la pubertad.

Sin embargo, no existe consenso sobre la utilización de “*priming*” con testosterona inyectable o con estrógenos orales para disminuir el alto número de falsos positivos para el diagnóstico de deficiencia de GH. En el diagnóstico de la deficiencia de GH, el uso de “*priming*” con esteroides sexuales es empleada por menos del 50% de los médicos en Europa y menos del 30% en EUA.^{38,39}

La principal justificación para desestimar el uso del “*priming*” con esteroides sexuales es que su uso llevaría a un subdiagnóstico de niños prepuberales con “deficiencia transitoria” de GH que se podrían beneficiar del tratamiento con GH.⁴⁰ Por esa razón sugieren utilizar el “*priming*” solamente en niños con retraso de la pubertad (niñas sin signos puberales mayores de 11.5-12 años y niños sin signos puberales mayores de 13-13,5 años). Otros autores han sugerido que el “*priming*” debería realizarse en niñas mayores de 8 años y en niños mayores de 10 años.²¹ La hipótesis que el “*priming*” resultaría en un subdiagnóstico de niños con retraso de crecimiento que podrían beneficiarse con el tratamiento con GH ha sido evaluada por el estudio de 50 niños que presentaron una respuesta insuficiente de GH en pruebas de estimulación pero que normalizaron la respuesta luego del “*priming*” con esteroides sexuales. El seguimiento de estos niños (que no recibieron tratamiento con GH) demostró que la talla final alcanzada fue similar a la talla media parental e incluso superior a la talla paterna, indicando que estos niños alcanzaron su talla diana genética.⁴¹

En un estudio doble-ciego controlado con placebo, 59 niños con talla baja clasificados preliminarmente de acuerdo con criterios clínicos, auxológicos y fenotípicos como probables deficientes de GH (15 niños) o como TBI (44 niños), se realizaron pruebas de arginina-clonidina secuenciales bajo

la administración de placebo o tres días posteriores a la administración de estradiol micronizado por vía oral a la dosis de 1 mg/d para niños con peso corporal < 20 kg y de 2 mg/d para niños con peso corporal > 20 kg. Todos los niños fueron reevaluados con un intervalo de 4 semanas entre los 2 tratamientos. Mientras que en los niños clasificados como deficientes de GH, la administración de estradiol no incrementó significativamente la respuesta máxima de GH a las PE, en niños con TBI el 95% límite inferior de confianza se incrementó de 3.7 $\mu\text{g/l}$ bajo placebo a 8.3 $\mu\text{g/l}$ bajo estradiol. Las PE-GH bajo placebo presentaron una sensibilidad del 73% y una especificidad del 95%, mientras que bajo estradiol estos valores se incrementaron a 87 y 98%, respectivamente.⁴²

La reevaluación de niños tratados con GH al finalizar su tratamiento ha mostrado que un alto porcentaje de estos presentan respuestas normales de GH en las PE-GH, sugiriendo un sobrediagnóstico de la deficiencia de GH en la infancia.⁴³

Aunque no existe una recomendación generalizada y subsisten las diferencias entre defensores y detractores del “*priming*” con esteroides sexuales, su utilización resultaría importante durante los 4 a 5 años que preceden al tiempo normal del inicio puberal y en la temprana adolescencia.⁴⁴

En algunos países latinoamericanos, la indicación de tratamiento con GH, en la medida que su costo está cubierto totalmente por los estados nacionales o provinciales, o en forma parcial por los seguros de salud o los programas de las obras sociales, se requiere el cumplimiento de normas establecidas por un Comité de expertos con la supervisión de las autoridades sanitarias. En el caso particular de Argentina, las autoridades requieren la realización de dos pruebas de estimulación (hipoglucemia insulínica, ejercicio más propranolol, clonidina, arginina o hipoglucemia espontánea). El límite de corte propuesto para el valor máximo alcanzado de GH es de 4.8 $\mu\text{g/l}$. Adicionalmente, en niños con edad ósea mayor a 8 años debe realizarse sensibilización con estrógenos (1-2 mg de estradiol micronizado por vía oral durante tres días previos o 0.625 mg diarios vía oral de estrógenos conjugados durante tres a cinco días). Este tratamiento puede realizarse en niñas y niños. Alternativamente, en niños la sensibilización puede realizarse con la aplicación intramuscular de 50 mg de testosterona, realizándose la prueba al séptimo día de la aplicación.

Se requiere también la determinación basal de los niveles de IGF-I y opcionalmente, aunque recomendable, la determinación de los niveles basales de IGFBP-3.

Utilidad de la determinación de los niveles basales de GH sobre un período de 12 o 24 horas para establecer un posible diagnóstico de disfunción neurosecretora

El uso de pequeñas bombas portátiles permitió el muestreo continuo o a intervalos de entre 20 y 30 minutos para establecer ya sea la concentración integrada durante 12 o 24 horas, o el perfil de secreción espontánea de la GH, proponiéndose como una evaluación más fisiológica de la capacidad secretoria de la GH hipofisaria.⁴⁵

Un patrón de secreción alterado fue observado en niños tratados con irradiación intracraneana por leucemia linfocitaria aguda o tumores cerebrales.^{46,47} La radiación disminuiría la capacidad secretoria del GH-RH hipotalámico, resultando como consecuencia en una reducción en la secreción hipofisaria de GH.

Esta disfunción neurosecretora no solo se encontraría en pacientes con antecedentes de radiación intracraneana por leucemia y tumores cerebrales, sino también en un grupo de niños con retraso de crecimiento. Spiliotis y colaboradores propusieron el diagnóstico de deficiencia neurosecretora de GH (DNS-GH) en niños y adolescentes con talla por debajo del percentilo 1, velocidad de crecimiento < 4 cm/año, edad ósea retrasada en más de 2 años respecto a la edad cronológica, respuesta normal a las PE-GH, niveles disminuidos de IGF-I y una secreción espontánea disminuida de GH en un período de 24 horas.⁴⁸ Aunque se han reportado incidencias de hasta el 45% para la DNSGH,⁴⁹ no existe consenso generalizado sobre la real incidencia de esta alteración. Más aún, se discute su verdadera prevalencia más allá de las secuelas producidas por la radiación intracraneana y su caracterización en pacientes con síndrome de Prader-Willi (aún sin sobrepeso).⁵⁰ A diferencia de la muy pobre reproducibilidad de las PE-GH, la secreción espontánea de GH parece tener una mejor reproducibilidad.^{51,52} La superposición de valores individuales de concentración media de GH durante la secreción espontánea encontrada en niños normales, con deficiencia de GH y niños bajos no deficitarios, ha dado como resultado que la secreción espontánea de GH identificó solamente al 57% de los niños con deficiencia de GH, indicando que, aún con sus limitaciones las PE-GH resultan de mayor utilidad diagnóstica que la secreción espontánea.⁵³

Debido a los requerimientos de internación, la incomodidad para el paciente y los altos costos, el estudio de la secreción espontánea de GH no constituye

una práctica generalizada en las unidades de clínica pediátrica. Una encuesta reciente realizada en ocho países europeos y en Estados Unidos, mostró que solo en Alemania y en el Reino Unido se emplea la secreción espontánea en el diagnóstico de la DNSGH.⁵⁴ También en Suecia siguen utilizándose las secreciones nocturnas de 12 horas como parte de la estrategia diagnóstica del paciente con retraso de crecimiento.

Para una discusión a profundidad sobre las ventajas y desventajas de la secreción espontánea de GH, ver la referencia 24.

Por todas estas razones, se ha propuesto que el uso de la secreción espontánea de GH quede restringido a las unidades de investigación.⁵⁵

Referencias

1. Bidlingmaier M, Freda PU. Measurement of human growth hormone by immunoassays: current status, unsolved problems and clinical consequences. *Growth Horm IGF Res.* 2010; 20:19-25. doi: 10.1016/j.ghir.2009.09.005.
2. Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer J, Ribeiro-Oliveira A Jr, Bidlingmaier M. Growth hormone: isoforms, clinical aspects and assays interference. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018; 4:18. doi: 10.1186/s40842-018-0068-1.
3. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem.* 2011;57:555-559.
4. Frystyk J. Quantification of the GH/IGF-axis components: Lessons from human studies. *Domest Anim Endocrinol.* 2012;43:186-197. doi: 10.1016/j.domaniend.2011.11.005.
5. Growth Hormone 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. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3990-3993.
6. Frystyk J, Freda P, Clemmons DR. The current status of IGF-I assays--a 2009 update. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20:8-18. doi: 10.1016/j.ghir.2009.09.004.
7. Khosravi MJ, Diamandi A, Mistry J, Lee PD. Noncompetitive ELISA for human serum insulin-like growth factor-I. *Clin Chem.* 1996;42(8 Pt 1):1147-54.
8. Burns C, Rigsby P, Moore M, Rafferty B. The First International Standard for Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) for immunoassay: preparation and calibration in an international collaborative study. *Growth Horm IGF Res.* 2009;19:457-462. doi: 10.1016/j.ghir.2009.02.002.
9. Elmlinger MW, Zwirner M, Kühnel W. Stability of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein (IGFBP)-3 measured by the IMMULITE automated chemiluminescence assay system in different blood specimens. *Clin Lab.* 2005;51:145-152.
10. Yu H, Mistry J, Nicar MJ, Khosravi MJ, Diamandis A, van Doorn J, Juul A. Insulin-like growth factors (IGF-I, free IGF-I and IGF-II) and insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-6, and ALS) in blood circulation. *J*

- Clin Lab Anal. 1999;13:166-172. doi: 10.1002/(SICI)1098-2825(1999)13:4<#x-0003c;166::AID-JCLA5>3.0.CO;2-X.
11. Boquete HR, Sobrado PG, Fideleff HL, Sequera AM, Giaccio AV, Suárez MG, Ruibal GF, Miras M. Evaluation of diagnostic accuracy of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 in growth hormone-deficient children and adults using ROC plot analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4702-4708. doi: 10.1210/jc.2003-030412.
 12. Chaler EA, Meazza C, Guercio G, Maceiras M, Rivarola MA, Laarej K, Pagani S, Areny G, Albertini R, Llinares V, Belgorosky A, Bazzola M. Serum IGF-I and IGFBP-3 reference values from a chemiluminescent assay in normal children and adolescents of hispanic and italian origin: presence of sexual dimorphism in IGF-I values. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22:1127-1135. doi: 10.1515/jpem.2009.22.12.1127.
 13. Ballerini MG, Domené HM, Scaglia P, Martínez A, Keselman A, Jasper HG, Ropelato MG. Association of serum components of the GH-IGFs-IGFBPs system with GHR-exon 3 polymorphism in normal and idiopathic short stature children. *Growth Horm IGF Res.* 2013;23:229-236. doi: 10.1016/j.ghir.2013.08.003.
 14. Bedogni G, Giannone G, Maghnie M, Giacomozzi C, Di Iorgi N, Pedicelli S, Pesciaroli E, Melioli G, Muraca M, Cappa M, Cianfarani S. Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) reference ranges for chemiluminescence assay in childhood and adolescence. Data from a population of in- and out-patients. *Growth Horm IGF Res.* 2012;22:134-138. doi: 10.1016/j.ghir.2012.04.005.
 15. Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, Spranger J, Wolthers OD, Roswall J, Körner A, Obermayer-Pietsch B, Hübener C, Dahlgren J, Frystyk J, Pfeiffer AF, Doering A, Bielowhuby M, Wallaschofski H, Arafat AM. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (IGF-I) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1712-1721. doi: 10.1210/jc.2013-3059.
 16. Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scirè G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:161-167. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01591.x.
 17. Shen Y, Zhang J, Zhao Y, Yan Y, Liu Y, Cai J. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2015;174:419-427.
 18. Wit JM, Bidlingmaier M, de Bruin C, Oostdijk W. A Proposal for the Interpretation of Serum IGF-I Concentration as Part of Laboratory Screening in Children with Growth Failure. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12:130-139. doi: 10.4274/jcrpe.galeos.2019.2019.0176.
 19. Edouard T, Grünenwald S, Gennero I, Salles JP, Tauber M. Prevalence of IGF-1 deficiency in prepubertal children with isolated short stature. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:43-50. doi: 10.1530/EJE-08-0964.
 20. Domené HM, Scaglia PA, Martínez AS, Keselman AC, Karabatas LM, Pipman VR, Bengolea SV, Guida MC, Ropelato MG, Ballerini MG, Lescano EM, Blanco MA,

- Heinrich JJ, Rey RA, Jasper HG. Heterozygous IGFALS gene variants in idiopathic short stature and normal children: impact on height and the IGF system. *Horm Res Paediatr.* 2013;80:413-423. doi: 10.1159/000355412.
21. Wit JM, Kamp GA, Oostdijk W on behalf of the Dutch Working Group on Triage and Diagnosis of Growth Disorders in Children. Towards a Rational and Efficient Diagnostic Approach in Children Referred for Growth Failure to the General Paediatrician. *Horm Res Paediatr.* 2019;91:223-240. doi: 10.1159/000499915.
 22. Federico G, Cianfarani S. Usefulness of serum insulin-like growth factor I assessment in the diagnosis of childhood-onset growth hormone deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2010;74:145-148. doi: 10.1159/000314895.
 23. Kowarski AA, Schneider J, Ben-Galim E, Weldon VV, Daughaday WH. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;47:461-464. doi: 10.1210/jcem-47-2-461.
 24. Wit JM, Joustra SD, Losekoot M, van Duyvenvoorde HA, de Bruin C. Differential Diagnosis of the Short IGF-I-Deficient Child with Apparently Normal Growth Hormone Secretion. *Horm Res Paediatr.* 2021;4:1-24. doi: 10.1159/000516407. Online ahead of print.
 25. Domené S, Domené HM. Genetic Mutations in the GH/IGF Axis. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2018 ;16(Suppl 1):39-62. doi: 10.17458/per.vol16.2018.dd.geneticmutationsghigf.
 26. Chen JW, Ledet T, Orskov H, Jessen N, Lund S, Whittaker J, De Meyts P, Larsen MB, Christiansen JS, Frystyk J. A highly sensitive and specific assay for determination of IGF-I bioactivity in human serum. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:E1149-E1155. doi: 10.1152/ajpendo.00410.2002.
 27. Diamandi A, Mistry J, Krishna RG, Khosravi J. Immunoassay of insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3): new means to quantifying IGFBP-3 proteolysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2327-2333. doi: 10.1210/jcem.85.6.6616.
 28. Pagani S, Chaler EA, Radetti G, Travaglini P, Meazza C, Bozzola E, Sessa N, Belgorosky A, Bozzola M. Variations in biological and immunological activity of growth hormone during the neonatal period. *Horm Res.* 2007;68:145-149. doi: 10.1159/000100990.
 29. Binder G, Weber K, Rieflin N, Steinruck L, Blumenstock G, Janzen N, Franz AR. Diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93:305-311. doi: 10.1111/cen.14264.
 30. Collett-Solberg PF, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92:1-14. doi: 10.1159/000502231.
 31. Chaler E, Belgorosky A, Maceiras M, Mendioroz M, Rivarola MA. Between-assay differences in serum growth hormone (GH) measurements: importance in the diagnosis of GH deficiency in childhood. *Clin Chem.* 2001;47:1735-1738.
 32. Chaler EA, et al. Cut-off values of serum growth hormone (GH) in pharmacological stimulation tests (PhT) evaluated in short-statured children using a chemiluminescent immunometric assay (ICMA) calibrated with the International Recombinant Human GH Standard 98/574. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:e95-7. doi: 10.1515/cclm-2012-0505.

33. Clément F, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Growth Hormone Deficiency Without Need for Pharmacological Stimulation Tests in Children With Risk Factors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:624684. doi: 10.3389/fendo.2020.624684.
34. Deller Jr JJ, et al. Growth hormone response patterns to sex hormone administration in growth retardation. *Am J Med Sci* 1970;259:292-297. doi: 10.1097/00000441-197004000-00007.
35. Lippe B, Wong SL, Kaplan SA. Simultaneous assessment of growth hormone and ACTH reserve in children pretreated with diethylstilbestrol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;33:949-956. doi: 10.1210/jcem-33-6-949.
36. Zadik Z, Chalew SA, Kowarski A. Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:932-936. doi: 10.1210/jcem-71-4-932.
37. Marin G, Domené HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler GB Jr. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:537-541. doi: 10.1210/jcem.79.2.8045974.
38. Juul A, Bernasconi S, Clayton PE, Kiess W, DeMuninck-Keizer Schrama S; Drugs and Therapeutics Committee of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res*. 2002;58:233-241. doi: 10.1159/000066265.
39. Wyatt DT, Mark D, Slyper A. Survey of growth hormone treatment practices by 251 pediatric endocrinologists. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:3292-3297. doi: 10.1210/jcem.80.11.7593441.
40. Lazar L, Phillip M. Is sex hormone priming in peripubertal children prior to growth hormone stimulation tests still appropriate? *Horm Res Paediatr*. 2010;73:299-302. doi: 10.1159/000284396.
41. Gonc EN, Kandemir N, Ozon A, Alikasifoglu A. Final heights of boys with normal growth hormone responses to provocative tests following priming. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008 ;21:963-71. doi: 10.1515/jpem.2008.21.10.963.
42. Martínez AS, Domené HM, Ropelato MG, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar ME, Heinrich JJ. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4168-4172. doi: 10.1210/jcem.85.11.6928.
43. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:352-356. doi: 10.1210/jcem.82.2.3726.
44. Rosebloom AL. Sex hormone priming for growth hormone stimulation testing in pre- and early adolescent children is evidenced based. *Horm Res Paediatr* 2011;75:78-80. doi: 10.1159/000323353.
45. Kowarski A, Thompson RG, Migeon CJ, Blizzard RM. Determination of integrated plasma concentrations and true secretion rates of human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;32:356-360. doi: 10.1210/jcem-32-3-356.
46. Chrousos GP, Poplack D, Brown T, O'Neill D, Schwade J, Bercu BB. Effects of cranial radiation on hypothalamic-adenohypophyseal function: abnormal growth hormone

- secretory dynamics. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(6):1135-9. doi: 10.1210/jcem-54-6-1135.
47. Albertsson-Wikland K, Lannering B, Márky I, Mellander L, Wannholt UA. Longitudinal study on growth and spontaneous growth hormone (GH) secretion in children with irradiated brain tumors. *Acta Paediatr Scand.* 1987;76:966-973. doi: 10.1111/j.1651-2227.1987.tb17273.x.
 48. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *JAMA.* 1984;251:2223-2230.
 49. Zadik Z, Kowarski A. Incidence of neurosecretory dysfunction among children aged 6-14 years in Rehovot, Israel. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1989;349:77-80; discussion 81-3. doi: 10.1111/j.1651-2227.1989.tb17173.x.
 50. Burman P, Ritzén EM, Lindgren AC. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocr Rev* 2001;22:787-799. doi: 10.1210/edrv.22.6.0447.
 51. Saini S, Hindmarsh PC, Matthews DR, Pringle PJ, Jones J, Preece MA, Brook CG. Reproducibility of 24-hour serum growth hormone profiles in man. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34:455-462. doi: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb00325.x.
 52. Ropelato MG, Martínez A, Heinrich JJ, Bergadá C. Reproducibility and comparison of growth hormone secretion tests. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1996;9:41-50. doi: 10.1515/jpem.1996.9.1.41.
 53. Rose SR, Ross JL, Uriarte M, Barnes KM, Cassorla FG, Cutler GB Jr. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency. *N Engl J Med.* 1988;319:201-207. doi: 10.1056/NEJM198807283190403.
 54. Binder G, Reinehr T, Ibáñez L, Thiele S, Linglart A, Woelfle J, Saenger P, Bettendorf M, Zachurzk A, Gohlke B, Randell T, Hauffa BP, Claahsen van der Grinten HL, Holterhus PM, Juul A, Pfäffle R, Cianfarani S. GHD Diagnostics in Europe and the US: An Audit of National Guidelines and Practice. *Horm Res Paediatr.* 2019;92:150-156. doi: 10.1159/000503783.
 55. Schmidt H, Dörr HG, Butenandt O, Galli-Tsinopoulou A, Kiess W. Measurement of spontaneous, 12-hour sleep-associated GH secretion in prepubertal children with short stature: clinical relevance and practicability? *Horm Res* 1996;46:33-37. doi: 10.1159/000184973.

Anexo. Material complementario

Tabla 3.1. Características de los ensayos comerciales comúnmente usados para la determinación de GH

(Adaptada de: Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer J, Ribeiro-Oliveira A Jr, Bidlingmaier M. Growth hormone: isoforms, clinical aspects and assays interference. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018;4:18).

Fabricante	Nombre	Principio del ensayo	Calibración	Especificidad de isoformas	Rango de medición	muestra
SIEMENS	IMMULITE 2000	Ensayo inmunométrico quimioluminiscente	98/574	No informada	0.05-40 ng/ml	Suero
DIASORIN	LIAISON GH	Inmunoensayo quimioluminiscente	98/574	No informada	0.009-80 ng/ml	Suero
BECKMANN-COULTER	ACCESS ULTRASENSITIVE hGH	Ensayo inmunométrico quimioluminiscente	98/574	Reacción cruzada con isoforma 20 kd gh	0.002-35 ng/ml	Suero o plasma
IDS	ISIS hGH	Ensayo quimioluminiscente	98/574	100% 22 kd gh	0.05-100 ng/ml	Suero o plasma
DIASource	hGH IRMA	Ensayo inmunométrico	98/574	No informada	1-120 ng/ml	Suero o plasma
DIASource	hGH EASIA	Enzimo inmunoensayo	98/574	No informada	0.45-98 ng/ml	Suero o plasma
CisBio	hGH-RIACT	Inmunoradiométrico	98/574	No informada	0.03-75 ng/ml	Suero

Tabla 3.2. Características de los ensayos comerciales comúnmente usados para la determinación de IGF-I.

(Adaptada de: Frystyk J, Freda P, Clemmons DR. The current status of IGF-I assays – A 2009 update. GH IGF Res 2010;20:8-18).

Fabricante	Nombre	Principio del ensayo	Calibración	Rango de medición (µg/l)	Sensibilidad (µg/l)	Intraensayo (CV%) Interensayo (CV%)	Pretratamiento de las muestras
NICHOLS INSTITUTE DIAGNOSTICS	NICHOLS ADVANTAGE	Ensayo inmunométrico quimioluminiscente	WHO 87/518	No informada	6 µg/l	3.5-5.2 5.7-7.1	Trat. ácido + neutralización + bloqueo de IGF-BPs con IGF-II
DIASORIN	LIAISON GH	Inmunoensayo quimioluminiscente	WHO 87/518	No informada	0.009-80 ng/ml	Suero	
BECKMANN-COULTER	ACCESS ULTRA SENSITIVE IGH	Ensayo inmunométrico quimioluminiscente	WHO 87/518	Reacción cruzada con isoforma 20 kd gh	0.002-35 ng/ml	Suero o plasma	
IDS	ISIS IGH	Ensayo quimioluminiscente	WHO 87/518	100% 22 kd gh	0.05-100 ng/ml	Suero o plasma	
DIASource	hGH IRMA	Ensayo inmunométrico	WHO 87/518	No informada	1-120 ng/ml	Suero o plasma	
DIASource	hGH EASIA	Enzimo inmunoensayo	WHO 87/518	No informada	0.45-98 ng/ml	Suero o plasma	
CisBio	hGH-RIACT	Inmunoradiométrico	WHO 87/518	No informada	0.03-75 ng/ml	Suero	
DSL/BECKMAN COULTER	DSL-10-2800	ELISA en 2 pasos sin extracción	WHO 87/518	10-600	1	4.5-8.6 3.3-6.8	Buffer de disociación para evitar interf. de IGF-BPs
IMMUNOTECH	A15729	IRMA de un paso con anticuerpos monoclonales	WHO 87/518	30-1200	2	6.3 6.8	Trat. ácido + neutralización + bloqueo de IGF-BPs con IGF-II
DIAGNOSTIC RESEARCH R & D SYSTEMS	IGF-I ELISA 600	Enzimo inmunoensayo con anticuerpos monoclonales	WHO 87/518	5-600	1.3	4.7-6.6 7.2-7.8	Trat. ácido + neutralización + bloqueo de IGF-BPs
MEDIAGNOSTIC	E20	ELISA	WHO 87/518	42-1050	1.9	5.1-6.7 2.3-6.	Trat. ácido + neutralización + bloqueo de IGF-BPs con IGF-II
SIEMENS	IMMULITE 2500	Ensayo automático quimioluminiscente	WHO 02/520	25-1600	20	1.7-2.2 µg/l 1.9-3.6 µg/l	Acidificación y neutralización
IDS	AC-27FI	ELISA	WHO 87/518	16-1137	3.1	4.6-7.2 µg/l 4.3-6.5 µg/l	Buffer de disociación para evitar interf. de IGF-BPs

Tabla 3.3. Pruebas de estimulación de GH

Estímulos fisiológicos		
Ejercicio	Durante 20 minutos: subir y bajar escaleras, subir o bajar un escalón o caminar en cinta transportadora	Basal y a los 10-20 minutos posteriores a la finalización del ejercicio
Estímulos farmacológicos		
Pruebas de estimulación	Protocolo	Muestras
Ejercicio más propranolol	Administración oral de propranolol: 20 mg (peso < 25 kg) o 40 mg (peso > 25 kg). 120 minutos antes del ejercicio. Ejercicio durante 20 minutos.	Basal y a los 90 y 120 minutos posteriores a la toma de propranolol y a los 10 minutos posteriores a la finalización del ejercicio
Hipoglucemia insulínica	Infusión rápida EV de 0.05 U/kg de insulina peso corporal.	Basal y a los 20, 30, 60 y 90 minutos posteriores.
L-dopa	Administración oral de L-dopa: 125 mg (peso < 15 kg), 250 mg (peso entre 15-30 kg) o 500 mg (peso > 30 kg)..	Basal y a los 20, 40, 60, y 90 minutos posteriores a la administración de L-dopa.
Arginina	Infusión EV durante 30 minutos de solución de arginina al 10%. Dosis 0.5 g/kg de peso corporal.	Basal y a los 30, 45, 60 y 90 minutos posteriores al comienzo de la infusión.
Clonidina	Administración oral de 100 µg/m ² de superficie corporal.	Basal y a los 30, 60, 90 y 120 minutos posteriores a la administración.
Bromoergocriptina	Administración oral de 1.25 mg de bromoergocriptina.	Basal y a los 30, 60, 90 y 120 minutos posteriores a la administración.

Estudios complementarios para el niño de talla baja más allá de las pruebas generales

Dr. Alexander Augusto de Lima Jorge

Profesor Asociado de la Facultad de Medicina, Universidad de Sao Paulo (USP), Departamento de Endocrinología del Hospital das Clínicas. Universidad de Sao Paulo, Investigador Principal de la Unidad de Endocrinología Genética, Sao Paulo, Brasil

La investigación tradicional de los trastornos del crecimiento basada en la evaluación clínica, complementada con pruebas de laboratorio y de imagen –incluyendo pruebas de liberación de GH y cariotipo–, a menudo es incapaz de hacer un diagnóstico definitivo. Debido a que la talla tiene una fuerte base genética, las pruebas que analizan estos aspectos tienen un gran posibilidad de identificar la causa final de la talla baja en un número importante de pacientes; sin embargo, hasta hace poco, las pruebas genéticas estaban restringidas en gran medida a los centros académicos, pero con el advenimiento de la técnica de secuenciación paralela masiva (también conocida como secuenciación de próxima generación: NGS, por sus siglas en inglés), se han podido unificar muchos protocolos de pruebas genéticas en una sola técnica, lo que se traduce en una reducción de costos, así como una mayor disponibilidad de esta herramienta de diagnóstico. Las pruebas genéticas se han empleado en la evaluación diagnóstica en diversas condiciones clínicas, ayudando a obtener un diagnóstico etiológico donde la evaluación tradicional basada en datos clínicos y pruebas complementarias adicionales no lo establece.¹ El acceso a las pruebas genéticas es heterogéneo en los países de América Latina, pero se espera que esta limitación se supere progresivamente con la creciente oferta de estas pruebas a un costo cada vez menor.

La aplicación de pruebas genéticas en talla baja debe tener en cuenta las características clínicas del paciente. En este contexto, después de una cuidadosa evaluación clínica a un paciente con talla baja podemos enfrentar uno de tres escenarios:

- 1) Podemos identificar una condición clínica que justifique el trastorno del crecimiento. En este caso, este diagnóstico clínico debe orientar nuestra investigación adicional con pruebas de laboratorio y de imagen;
- 2) Podemos determinar que se trata de una talla baja sindrómica por la presencia de dismorfismos significativos, malformaciones adicionales y/o trastornos del neurodesarrollo; y por último,

- 3) Diversos niños con trastorno del crecimiento no presentan hallazgos relevantes en la anamnesis y exploración física, estando sanos a pesar de su talla baja. Estos niños que presentan talla baja como único fenotipo destacable (una talla baja aislada), son niños que son etiquetados como talla baja idiopática o nacidos pequeños para la edad gestacional, dependiendo de su peso y/o talla al nacer.

En el primer escenario, las pruebas genéticas pueden tener un beneficio limitado en niños con talla baja secundaria a una condición crónica. Por otro lado, una prueba genética en niños con talla baja sindrómica o aislada tiene el potencial de brindar grandes beneficios para el paciente y su familia. En general, al establecer el diagnóstico etiológico a través de pruebas genéticas, es posible reducir el tiempo y la cantidad de pruebas necesarias para establecer el diagnóstico (lo que se conoce como la odisea para llegar al diagnóstico), permite lograr un consejo genético certero, sugiere acciones futuras para el seguimiento y tratamiento del paciente.

Pruebas genéticas en niños con talla baja sindrómica

Clasificamos a un niño con talla baja sindrómica cuando, además del trastorno del crecimiento, observamos otros hallazgos clínicos significativos. Otros rasgos que se pueden caracterizar en estos niños son los trastornos neurocognitivos (retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual o espectro autista); malformaciones importantes; la presencia de dismorfismos significativos; deformidades esqueléticas o desproporción corporal severa (Figura 4.1). Existen mil condiciones clínicas que combinan el deterioro del crecimiento dentro de un fenotipo más complejo. Didácticamente, las podemos clasificar en tres grandes grupos de acuerdo con el mecanismo genético asociado: síndromes causados por genes únicos (incluyendo defectos en el eje GH-IGF-1 y displasia esquelética), síndromes de genes contiguos (resultados de aneuploidía o reordenamientos cromosómicos) y alteraciones epigenéticas (metilación defectos y disomía uniparental).

El endocrinólogo pediátrico debe estar capacitado para reconocer clínicamente y cómo proceder para establecer el diagnóstico de los principales síndromes genéticos asociados con la talla baja, principalmente defectos del eje GH-IGF-1 (Tabla 4.1), síndrome de Turner, RASopatías (síndrome de

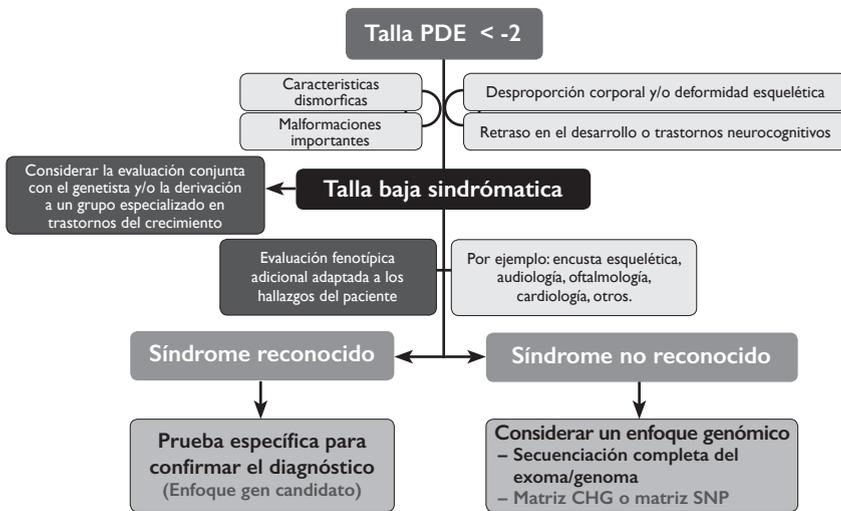


Figura 4.1. Algoritmo para la evaluación genética de niños con talla baja síndrómica.

Noonan, neurofibromatosis tipo 1, entre otros), trastornos de reparación del ADN (síndrome de Bloom, anemia de Fanconi), síndrome de Silver-Russell, pseudohipoparatiroidismo, síndrome de Prader-Willi, acondroplasia, hipocondroplasia y discondrosteosis de Leri-Weill (para obtener más detalles, consulte el sitio web de EndoReviews® <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>); sin embargo, debido a la gran diversidad de condiciones, es prácticamente imposible tener un conocimiento completo de todos los posibles síndromes que pueden provocar la talla baja.² La limitación para reconocer condiciones raras es más marcada en médicos más jóvenes o expuestos a un menor número de pacientes con fenotipos inusuales. Ante la dificultad de establecer un diagnóstico correcto, es importante considerar la derivación a un genetista y/o grupo de endocrinólogos pediátricos especialistas en trastornos del crecimiento para que realicen una evaluación más precisa.

El primer desafío al evaluar a un niño con talla baja síndrómica es definir un diagnóstico clínico. Es posible que se necesiten pruebas o evaluaciones adicionales por parte de otros especialistas para ayudar en este proceso de caracterización del fenotipo para obtener el diagnóstico (Figura 4.1). La probabilidad de éxito en la determinación de un diagnóstico depende del fenotipo

del paciente (qué tan típico y si la condición es relativamente frecuente) y la experiencia del médico o equipo médico. En los últimos años se ha desarrollado un número cada vez mayor de herramientas in silico (<https://www.face2gene.com/> y <https://facematch.org.au/>) basadas en el aprendizaje automático para ayudar en el diagnóstico de condiciones sindrómicas raras.^{3,4} A menudo utilizan una combinación de imágenes del paciente y datos clínicos para proporcionar una lista de hipótesis de diagnóstico. Sin duda son herramientas prometedoras de las que deberíamos ver una rápida y gran evolución en los próximos años.

Establecer un diagnóstico o un posible diagnóstico con alta probabilidad antes de realizar pruebas determina la estrategia de investigación genética. Un aspecto crítico es el reconocimiento de trastornos que tienen alteraciones epigenéticas (epimutaciones uniparentales o disomías) como mecanismo causal, como el síndrome de Silver-Russell, el síndrome de Temple y el síndrome de Prader-Willi. Bajo estas condiciones, existe la necesidad de contar con estrategias específicas de investigación genética que incluyan análisis de metilación del ADN.

Después de la evaluación inicial, por lo general tendremos dos grupos distintos de pacientes. A los que se pudo determinar un diagnóstico y a los que se logró a pesar del síndrome desconocido (Figura 4.1). En el primer grupo, la investigación genética debe guiarse por el conocimiento acumulado y las recomendaciones específicas basadas en el diagnóstico clínico, muchas de ellas disponibles en una base de datos pública (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11116/>). Las técnicas más utilizadas son los ensayos específicos de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) o MLPA específico de metilación (MS-MLPA) para el análisis de variaciones en el número de copias (CNV) o alteraciones epigenéticas, respectivamente; análisis de micromatrices cromosómicas (CMA, por sus siglas en inglés) para CNV; y técnicas de secuenciación de nucleótidos para mutaciones puntuales.¹ Aunque la técnica de secuenciación de Sanger es adecuada para este propósito para analizar genes asociados con enfermedades raras, la mayoría de los laboratorios comerciales han empleado tecnologías de secuenciación paralela masiva para realizar la secuenciación del exoma completo (WES) seguida de un análisis centrado en el o los genes candidatos.⁵ Se pueden identificar protocolos de análisis de panel de genes específicos diseñados para pacientes con displasia esquelética, insensibilidad a la GH, enanismo primordial, síndrome

de Noonan y RASopatía (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>). El endocrinólogo pediátrico debe conocer las limitaciones de cada técnica y tener los conocimientos adecuados para comprender los reportes relacionados.¹

En ausencia de un diagnóstico que guíe la investigación genética o un resultado negativo en la evaluación basada en el gen candidato, se recomienda un enfoque libre de hipótesis utilizando una técnica de análisis genómico (Figura 4.1). En este sentido, el uso de WES tiene la ventaja de permitir la evaluación de mutaciones puntuales a nivel de nucleótidos y CNV en una sola prueba con gran precisión. Las técnicas CMA, por lo general utilizadas como primera opción para evaluar los CNV submicroscópicos, están siendo reemplazadas rápidamente por WES como aproximación inicial. Con la reducción en el costo y la mejora del análisis, podemos esperar un aumento en la oferta de secuenciación clínica del genoma completo (WGS), lo que puede representar ganancias en el análisis de CNV y regiones que están mal representadas en el análisis WES.⁶

El rendimiento diagnóstico de este enfoque en niños con trastorno de crecimiento síndrómico varía dependiendo de los criterios de selección de pacientes y la variación en la estrategia genética aplicada.⁶⁻⁹ En general, realizar una prueba genética guiada por un diagnóstico de una base genética bien establecida tiene las tasas más altas de resultados definitivos (>80%).⁸ Cuando se aplica CMA a pacientes con trastorno de crecimiento síndrómico de causa desconocida, se identifica un CNV patógeno en aproximadamente 13% de los casos.⁹ El uso de WES permite establecer un diagnóstico etiológico en 17 a 46% de los casos síndrómicos de causa desconocida, sin considerar la identificación de CNV por WES.^{7,8,10,11}

Pruebas genéticas en niños con talla baja aislada

Los niños con talla baja aislada constituyen la mayoría de los casos con trastornos del crecimiento evaluados por un endocrinólogo pediatra.¹² Diversas líneas de evidencia apoyan un componente genético como el principal determinante de la talla y el patrón de crecimiento de estos niños. A pesar del concepto de que este componente genético se debe principalmente a una influencia poligénica, con miles de variantes cada una con un pequeño efecto individual sobre la talla, diversos estudios refuerzan la posibilidad de un componente monogénico como factor determinante de la talla baja

de algunos pacientes y familiares.¹³ Por lo tanto, ya se ha demostrado que variantes genéticas en diversos genes provocan talla baja sin otro fenotipo específico (Tabla 4.2).¹⁴ A pesar de la gran variabilidad en el nivel de evidencia entre estos genes y el fenotipo aislado de talla baja, estos resultados muestran la importancia de los estudios genéticos en la evaluación de estos niños.

Por definición, estos pacientes no tienen fenotipos que puedan guiar con precisión un enfoque de gen candidato (Figura 4.2). Eventualmente, las discretas señales clínicas, las anomalías de laboratorio y los cambios menores en las imágenes radiográficas pueden respaldar un enfoque de gen candidato (Tabla 4.2 y Figura 4.2), pero el uso de esta estrategia fuera de los centros de alta especialidad no está probado. La gran mayoría de estas condiciones tienen un patrón de herencia autosómico dominante. En los casos en que el gen involucrado es parte del eje GH/IGF-1, el perfil hormonal puede respaldar un enfoque de gen candidato. En niños con alteración en genes implicados en el desarrollo del cartilago de crecimiento frecuentemente nacen PEG sólo por talla y pueden tener talla baja desproporcionada. Asimismo, se pueden observar anomalías esqueléticas inespecíficas en la evaluación radiográfica, así como edad ósea avanzada; además de evaluar al niño con talla baja, es importante caracterizar

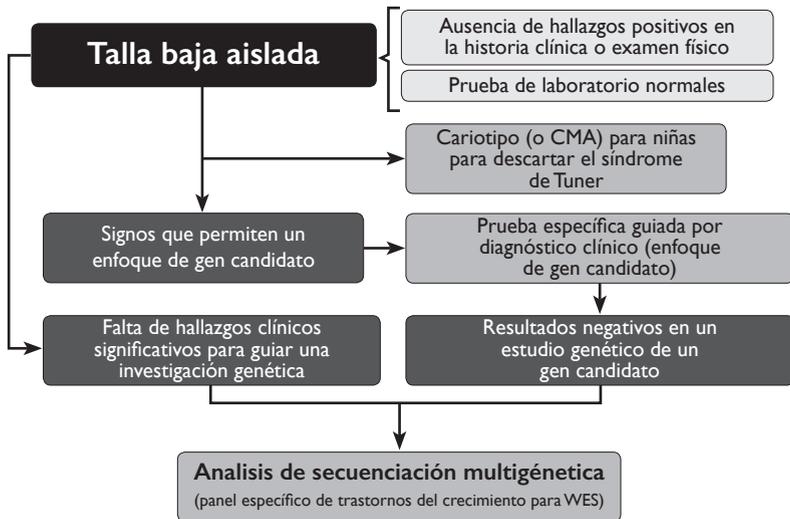


Figura 4.2. Algoritmo para la evaluación genética de niños con talla baja aislada.

también el fenotipo y el patrón de crecimiento de los padres y otros miembros de la familia. La presencia de hallazgos característicos en familiares con baja talla (deformidad de Madelung, osteoartritis temprana, braquidactilia, desproporciones corporales) respaldan un enfoque de gen candidato (Tabla 4.2).

En este grupo de pacientes, el enfoque de múltiples genes a través de secuenciación de panel dirigida o WES tiene una tasa de diagnóstico de alrededor de 15%.^{7,15} El diagnóstico tiene importancia en el reconocimiento temprano de otros familiares afectados, pero no suele modificar el seguimiento ni el tratamiento del paciente. Por otra parte, establecer un diagnóstico genético de síndrome de Noonan o neurofibromatosis tipo 1 tiene una clara repercusión tanto en el seguimiento del paciente como en el consejo genético. Esta evaluación genética cobra especial importancia cuando se evalúan niños muy pequeños, en los que las características de estos síndromes son más difíciles de reconocer.

Criterios para la participación del genetista clínico en el diagnóstico del paciente con talla baja

Se debe consultar a un genetista experimentado y/o a un grupo de endocrinología pediátrica especializado en trastornos del crecimiento en los siguientes casos:

- Un paciente con una condición sindrómica que, tras la evaluación clínica por el médico responsable, no fue posible establecer un diagnóstico definitivo.
- Los pacientes con talla baja sindrómica incluyen aquellos que, además del trastorno del crecimiento, presentan dismorfismos significativos, malformaciones mayores, retraso en el desarrollo y/o trastornos del neurodesarrollo. Esta categoría puede incluir niños con una clara sospecha de displasia esquelética debido a la presencia de deformidades esqueléticas o desproporción corporal severa.
- Cuando el médico responsable no se sienta seguro para solicitar y/o interpretar pruebas genéticas.
- Pacientes con un diagnóstico o resultado de una prueba genética que requiera asesoramiento genético que el médico responsable no se sienta capacitado para realizar.
- Casos con clara herencia autosómica dominante o con padres consanguíneos.

Estudio sugerido para el paciente nacido pequeño para la edad gestacional

- Todas las niñas nacidas PEG con talla baja persistente sin un caso determinado deben ser evaluadas por cariotipo convencional o CMA.¹⁶
- Durante la evaluación clínica, es necesaria prestar una atención especial para reconocer condiciones asociadas con defectos en los genes de impronta (síndrome de Silver-Russell y síndrome de Temple).¹⁷ En este caso, se deben seguir protocolos específicos.
- De particular importancia es reconocer a los pacientes que pueden tener defectos en el receptor de IGF (IGF-1R), debido a su frecuencia relativamente alta entre los niños nacidos PEG sin crecimiento de recuperación espontáneo (aproximadamente 2%). Aunque los casos muy graves pueden tener una herencia recesiva, la mayoría de los pacientes tienen un patrón de herencia autosómico dominante o mutaciones heterocigóticas *de novo*. Los niños clásicamente tienen microcefalia y grados variables de retraso en el desarrollo, con niveles de IGF-1 de normales a elevados, especialmente durante la terapia con GH. La respuesta al tratamiento con GH es variable. Debido a la superposición con otros síndromes, el diagnóstico definitivo sólo es posible mediante pruebas genéticas.¹⁸
- Para pacientes con condiciones sindrómicas (especialmente microcefalia, retraso en el desarrollo, déficit intelectual o espectro autista) de causa desconocida y/o padres consanguíneos, se debe considerar analizar por WES, precedido o no por CMA.⁸ Diversos síndromes genéticos asociados con defectos en la reparación del ADN pueden dar lugar a un niño PEG (síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, entre otros) y son diagnósticos diferenciales importantes debido a su riesgo notablemente mayor de malignidad. La evaluación conjunta con un genetista o un grupo especializado en trastornos del crecimiento resulta importante para evitar pasar por alto estos diagnósticos.
- En niños muy pequeños, incluso con talla baja aparentemente aislada, se debe considerar una evaluación molecular-genética por panel específico o WES, antes del inicio de la terapia con rhGH.¹⁵

Evaluación de pacientes con posibles alteraciones del receptor de GH y de la vía de transducción de señales intracelulares para dicha hormona, como STAT5B y otras

Características de los pacientes para el estudio de mutaciones en ALS y PAPP-A2

- Los defectos del eje GH/IGF-1 suelen estar bien caracterizados mediante la evaluación de los datos clínicos, el análisis de la secreción de GH, la medición basal de IGF-1 e IGFBP-3 y su respuesta a la GH exógena (Tabla 4.1). En este caso, se utiliza una prueba genética para confirmar un diagnóstico clínico bien establecido y debe guiarse por una estrategia de gen candidato.¹⁹ Aunque la secuenciación de Sanger es una opción válida en el contexto del gen candidato, los laboratorios comerciales ofrecen cada vez más paneles específicos que involucran diversos genes del eje GH/IGF-1. Esta estrategia ayuda a cubrir posibles diagnósticos diferenciales.
- Sin embargo, una gran cantidad de pacientes no presentan características clínicas u hormonales típicas y, por lo tanto, se evalúan mejor a través de un análisis de secuenciación multigénica (WES o paneles diana).²⁰

Selección de pacientes para estudiar posibles mutaciones en los genes ACAN, NPR2 e IHH

- Los niños con talla baja con herencia autosómica dominante, antecedentes familiares de terminación temprana del crecimiento a pesar de la pubertad en el tiempo normal, antecedentes familiares de osteoartritis de inicio temprano y/o la presencia de edad ósea avanzada no justificada por el desarrollo puberal, son hallazgos que sugieren fuertemente una alteración en ACAN.²¹
- Niños con talla baja con herencia autosómica dominante, nacidos pequeños para la edad gestacional sólo para la longitud, desproporciones corporales leves [talla sentada:altura total (SH:H) PDE > 2], acortamiento leve de la falange media de la segunda y los quintos dedos con o sin epífisis en forma de cono son hallazgos que sugieren un defecto heterocigoto IHH; sin embargo, la variabilidad intrafamiliar y la penetrancia incompleta pueden explicarse, en parte, por la edad de los probandos.^{22,23}

- Sin embargo, muchos pacientes con defectos en estos genes tienen hallazgos inespecíficos, lo que no permite un enfoque de gen candidato. De esta forma, es más probable que el diagnóstico se obtenga mediante un análisis de secuenciación multigénica (WES o paneles diana).⁷

Referencias

1. Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. *Nat Rev Genet.* 2013;14(6):415-26.
2. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, van Duyvenvoorde HA, Ruivenkamp CA, Kant SG. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(4):R145-73.
3. Dudding-Byth T, Baxter A, Holliday EG, Hackett A, O'Donnell S, White SM, et al. Computer face-matching technology using two-dimensional photographs accurately matches the facial gestalt of unrelated individuals with the same syndromic form of intellectual disability. *BMC Biotechnol.* 2017;17(1):90.
4. Javitt MJ, Vanner EA, Grajewski AL, Chang TC. Evaluation of a computer-based facial dysmorphology analysis algorithm (Face2Gene) using standardized textbook photos. *Eye (Lond).* 2021.
5. Fridman H, Bormans C, Einhorn M, Au D, Bormans A, Porat Y, et al. Performance comparison: exome sequencing as a single test replacing Sanger sequencing. *Mol Genet Genomics.* 2021;296(3):653-63.
6. Mintz CS, Seaver LH, Irons M, Grimberg A, Lozano R, Practice AP, et al. Focused Revision: ACMG practice resource: Genetic evaluation of short stature. *Genet Med.* 2021;23(5):813-5.
7. Hauer NN, Popp B, Schoeller E, Schuhmann S, Heath KE, Hisado-Oliva A, et al. Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature. *Genet Med.* 2018;20(6):630-8.
8. Homma TK, Freire BL, Honjo Kawahira RS, Dauber A, Funari MFA, Lerario AM, et al. Genetic Disorders in Prenatal Onset Syndromic Short Stature Identified by Exome Sequencing. *J Pediatr.* 2019;215:192-8.
9. Homma TK, Krepischi ACV, Furuya TK, Honjo RS, Malaquias AC, Bertola DR, et al. Recurrent Copy Number Variants Associated with Syndromic Short Stature of Unknown Cause. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(1):13-21.
10. Kim YM, Lee YJ, Park JH, Lee HD, Cheon CK, Kim SY, et al. High diagnostic yield of clinically unidentifiable syndromic growth disorders by targeted exome sequencing. *Clin Genet.* 2017;92(6):594-605.
11. Guo MH, Shen Y, Walvoord EC, Miller TC, Moon JE, Hirschhorn JN, et al. Whole exome sequencing to identify genetic causes of short stature. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(1):44-52.

12. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice - A review. *Growth Horm IGF Res.* 2019;44:20-32.
13. Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, Lo KS, Wood AR, Kjaer TR, et al. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature.* 2017;542(7640):186-90.
14. Vasques GA, Andrade NLM, Jorge AAL. Genetic causes of isolated short stature. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(1):70-8.
15. Freire BL, Homma TK, Funari MFA, Lerario AM, Vasques GA, Malaquias AC, et al. Multigene Sequencing Analysis of Children Born Small for Gestational Age With Isolated Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2023-30.
16. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-G70.
17. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Blik J, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(2):105-24.
18. Giabiconi E, Willems M, Steunou V, Chantot-Bastaraud S, Thibaud N, Abi Habib W, et al. Increasing knowledge in IGF-1R defects: lessons from 35 new patients. *J Med Genet.* 2020;57(3):160-8.
19. Vasques GA, Andrade NLM, Correa FA, Jorge AAL. Update on new GH-IGF axis genetic defects. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(6):608-17.
20. Shapiro L, Chatterjee S, Ramadan DG, Davies KM, Savage MO, Metherell LA, et al. Whole-exome sequencing gives additional benefits compared to candidate gene sequencing in the molecular diagnosis of children with growth hormone or IGF-1 insensitivity. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(6):485-501.
21. Gkourogiani A, Andrew M, Tyzinski L, Crocker M, Douglas J, Dunbar N, et al. Clinical Characterization of Patients With Autosomal Dominant Short Stature due to Aggrecan Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):460-9.
22. Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, Aza-Carmona M, Senthordi-Montane L, Barraza-Garcia J, et al. IHH Gene Mutations Causing Short Stature With Nonspecific Skeletal Abnormalities and Response to Growth Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):604-14.
23. Senthordi-Montane L, Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Pereda A, Parron-Pajares M, de la Torre C, et al. Clinical and Molecular Description of 16 Families With Heterozygous IHH Variants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8).
24. Strande NT, Riggs ER, Buchanan AH, Ceyhan-Birsoy O, DiStefano M, Dwight SS, et al. Evaluating the Clinical Validity of Gene-Disease Associations: An Evidence-Based Framework Developed by the Clinical Genome Resource. *Am J Hum Genet.* 2017;100(6):895-906.

Anexo. Material complementario

Tabla 4.1. Principales defectos del eje GH/IGF-I, excluyendo la deficiencia de GH, su fenotipo y gen asociado

Condición	Gen	Herencia	Patrón de crecimiento	Perfil hormonal	Características adicionales
Insensibilidad a la GH (GHI)	GHR	AR o AD	Talla baja postnatal de severa a leve	GH normal a elevada, con IGF-1 e IGFBP-3 bajos, que no aumentan con rhGH.GHBP baja	Síndrome de Laron fenotipo clásico a talla baja aislada. El crecimiento no mejora después de la GH exógena.
GHI asociada con disfunción inmune	STAT5b	AR o AD	Talla baja postnatal de severa a leve	Perfil hormonal semejante a GHI, con PRL elevada	Fenotipo GHI con disfunción inmune (enfermedad pulmonar crónica, eczema, autoinmunidad). Fenotipo atenuado en defectos heterocigóticos.
Defectos complejos ternarios	IGFALS	AR	Talla baja posparto leve	GH normal a elevada, IGF-1 bajo e IGFBP-3 marcadamente bajo	Anomalia de laboratorio desproporcionada a talla baja leve
Defectos complejos ternarios	PAPPA2	AR	Gravedad variable	GH, IGF-1 e IGFBP-3 elevados	Microcefalia leve. IGF-1 libre bajo (**)
Defectos IGF-1	IGF-1	AR o AD	Talla baja pre y postnatal severa	GH elevado, IGF-1 extremadamente bajo con IGFBP-3 de normal a elevado	Microcefalia, sordera neurosensorial, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual. Fenotipo atenuado en defectos heterocigóticos.
Defectos IGF2	IGF2	ADp	Talla baja pre y postnatal severa	GH, IGF-1 e IGFBP-3 elevados de normales a leves	Fenotipo parecido al síndrome de Silver Russell y niveles bajos de IGF-2.
IGF-1 bioactivo	IGF-1	AR	Talla baja pre y postnatal severa	GH e IGF-1 elevados con IGFBP-3 normal	Microcefalia, sordera neurosensorial, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, resistencia a la insulina (***)
Insensibilidad al IGF	IGF-1R	AD o AR	Talla baja pre y postnatal de severa a leve	GH, IGF-1 e IGFBP-3 normales a elevados. Por lo general, IGF-1 está por encima de 2 PDE durante la terapia con rhGH	Hallazgos clínicos variables en las formas dominantes. Puede haber microcefalia, retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual.

AR, autosómico recesivo; AD, autosómico dominante; ADp, AD con transmisión paterna; PRL, prolactina. *Las características enumeradas son típicas de los trastornos asociados, pero pueden estar ausentes en algunos niños con estas afecciones; **-, fenotipo basado en un número limitado de pacientes/familias

Tabla 4.2. Listas de genes asociados con el fenotipo de talla baja aislada

Gen	Patrón Herencia	Frecuencia ¹	Evidencia de asociación ²	Observación
<i>Gen implicado en la vía RAS-MAPK</i>				
<i>NF1</i>	AD	NA	Limitada	Formas leves clínicamente no reconocidas de neurofibromatosis, tipo 1
<i>PTPN11</i>	AD	1.5%	Limitada	Formas leves clínicamente no reconocidas del síndrome de Noonan
<i>Genes involved in GH-IGFs axis</i>				
<i>GHI</i>	AD	NA	Limitada	
<i>GHSR</i>	AD/AR	NA	Limitada	Puede estar asociado con GHD en la misma familia
<i>GHR</i>	AD	NA	Limitada	Fenotipo de insensibilidad leve a la GH (niveles bajos de IGF-1 y GHBP)
<i>STAT5B</i>	AD	NA	Limitada	Fenotipo leve de insensibilidad a la GH con eccema
<i>IGFALS</i>	AR	NA	Sólida	Deficiencia severa de IGF-1 e IGFBP-3 fuera de proporción con el déficit de talla leve
<i>IGF-1</i>	AD	NA	Limitada	
<i>IGF-1R</i>	AD	NA	Moderada	Nacidos mayoritariamente PEG y niveles elevados de IGF-1 ya sea basal o durante la terapia con rhGH
<i>PAPPA2</i>	AR	NA	Limitada	Niveles elevados de IGF-1 e IGFBP-3
<i>Genes involved in growth plate development</i>				
<i>SHOX</i>	AD	1 a 16%	Sólida	Desproporción corporal leve, a veces con miembros de la familia con LWD típica
<i>ACAN</i>	AD	1.4 a 2.1%	Sólida	Edad ósea avanzada, osteoartritis de aparición temprana en la familia
<i>NPPC</i>	AD	NA	Limitada	Braquidactilia leve
<i>NPR2</i>	AD	1.2 a 3.4%	Sólida	Metacarpianos cortos. Hipertrofia muscular en algunos pacientes
<i>FGFR3</i>	AD	NA	Limitada	Proporción corporal normal en contraste con fenotipo de hipocondroplasia
<i>IHH</i>	AD	1.6%	Moderada	Acortamiento de las falanges medias de los dedos 2 y 5 y, a menudo, nacido PEG
<i>COL2A1</i>	AD	NA	Limitada	A menudo nacido PEG con escoliosis, hallazgos esqueléticos inespecíficos y miopía
<i>COL11A1/2</i>	AD	NA	Limitada	A menudo nacido PEG con escoliosis, hallazgos esqueléticos inespecíficos y miopía

1: Frecuencia observada en estudios que evaluaron niños no seleccionados con talla baja aislada (TBA o PEG no síndromico); 2: Fuerza de la evidencia de que los cambios en este gen están asociados con el fenotipo aislado de talla baja²⁴ (muchos de estos cambios genéticos se han asociado más claramente con la talla baja síndromica); NA: no disponible; AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; LWD: discondrosteosis de Leri-Weill

Características del paciente con talla baja idiopática

Dra. Ximena Gaete Vásquez

Endocrinología Infantil, Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Universidad de Chile.
Hospital San Borja Arriarán, Clínica Alemana. Santiago, Chile

Estudio requerido para establecer que el paciente tiene una talla baja idiopática

El estudio de un niño con talla baja idiopática debe iniciarse con una anamnesis detallada, que debe incluir la historia familiar y los antecedentes remotos. Es importante obtener los datos del embarazo y del periodo de recién nacido, la historia de enfermedades previas y de posibles hospitalizaciones, así como el uso de fármacos como anticonvulsivantes o tratamientos para el déficit atencional que podrían afectar la velocidad de crecimiento.

En segundo lugar, se debe realizar un examen físico completo que incluya las características del fenotipo, las proporciones corporales, el desarrollo puberal, así como signos que sugieran la presencia de enfermedades crónicas.¹ En aquellos niños en que la historia y el examen físico no orientan a una etiología específica, se debe investigar una posible causa a través de una serie de exámenes de laboratorio. Este estudio debe incluir un hemograma, perfil bioquímico y hepático, hormonas tiroideas, anticuerpos anti endomisio y antitransglutaminasa, IgA y examen de orina, para descartar una enfermedad celíaca o una acidosis tubular renal.

En caso de una pobre velocidad de crecimiento, puede ser necesario evaluar el eje somatotrófico con pruebas de estímulo para hormona de crecimiento y con la medición de IGF-1/IGFBP-3 como se describe previamente en este manual; además, en niñas con talla baja se puede agregar un cariotipo. Los estudios radiológicos deben incluir una edad ósea y una radiografía de esqueleto completo en aquellos niños con desproporciones corporales donde exista la sospecha de una displasia ósea. Es importante indicar que la edad ósea puede estar atrasada en el retardo constitucional del desarrollo y en diversas endocrinopatías o enfermedades crónicas. En situaciones en que se sospecha una patología como el síndrome de Noonan, puede ser de utilidad realizar un estudio genético específico. Finalmente, se pueden buscar alteraciones en genes específicos relacionados con la talla baja idiopática, como mutaciones del gen *SHOX*, *ACAN*, *FGF23*, o *NPR2*.²

Evaluación clínica y de laboratorio necesaria para los familiares de pacientes con talla baja

La evaluación clínica de los familiares de pacientes con talla baja debe incluir una historia relacionada con la edad de inicio de su pubertad, presencia de consanguinidad y las tallas de los parientes de primer y segundo grado; además, se debe realizar un examen físico que incluya medición de estatura y de proporciones corporales, con el objetivo de estudiar la presencia de una displasia ósea, así como de posibles dismorfias.

Dentro de los exámenes de laboratorio que pueden solicitarse a los familiares están las radiografías de cráneo, columna, pelvis y extremidades para establecer un posible diagnóstico de hipocondroplasia; además, se debe explorar el síndrome de Leri Weill, cuya alteración radiológica más característica es la deformidad de Madelung, que puede ser evidente en la radiografía de antebrazo y que se debe complementar con el estudio molecular del gen SHOX.³

Valor de la curva de crecimiento para apoyar este diagnóstico

Es muy importante confeccionar una curva de crecimiento graficando las tallas y pesos anteriores de cada paciente, utilizando una curva adecuada de acuerdo con la edad y al grupo étnico al que pertenece el paciente. Para niños menores de 5 años se recomienda utilizar las curvas de la OMS⁴ y para los mayores de 5 años, curvas nacionales si existen. En niños adoptados en países desarrollados, se deberá usar inicialmente la curva del país de origen, para posteriormente continuar con la curva del país donde el niño ha sido adoptado.⁵

Al interpretar la curva de crecimiento, se debe considerar que durante los primeros tres años de vida, los niños se pueden cambiar de trayectoria por efecto de la transición entre el ambiente intrauterino y la carga genética. Durante la adolescencia el madurador temprano se cambiará a un percentil superior, ya que su estirón puberal será más precoz.

Por otro lado, el madurador tardío puede cambiarse a un percentil inferior, ya que sus pares iniciarán el estirón puberal mientras que él continúa con su velocidad de crecimiento prepuberal, como es característico del retardo constitucional del crecimiento. Asimismo, las enfermedades crónicas sistémicas,

endocrinas, nutricionales y cromosómicas pueden causar una importante caída de la curva de crecimiento, mientras que los niños con talla baja familiar exhiben una curva paralela al P5 y acorde con la talla de sus padres.

Definición de normalidad para el estudio del eje somatotrófico

Hormona de crecimiento basal

Dado que la secreción de GH es pulsátil, una medición de GH basal no tiene mucho valor clínico; además que la mayoría de los pulsos se producen en forma nocturna y entre los pulsos, la secreción de GH es muy baja. Solamente en período neonatal la medición de GH basal puede tener significado clínico, considerando valores < 7 ng/mL como deficientes.⁶

Pruebas de estímulo

Por esta razón para evaluar la suficiencia del eje hormona de crecimiento se requiere test de estímulos usando estímulos fisiológico/ farmacológicos (arginina, glucagón, insulina), como se indica previamente en este manual. Estos test utilizan un punto de corte para el nivel máximo de GH que permite diferenciar la suficiencia de la insuficiencia. Dada la gran variabilidad en los resultados, se requieren de dos pruebas para documentar una deficiencia aislada de GH. Cabe mencionar que el punto de corte para definir normalidad ha sido arbitrario por falta de consenso y limitados valores normativos. Cuando se iniciaron las pruebas de estímulo en 1960, se definió como insuficiente los valores de GH menores de 5 ng/mL y posteriormente este valor aumentó a un rango entre 7 y 10 ng/mL. Estudios más recientes realizados por Wagner y colaboradores, sugieren utilizar un punto de corte de 7 ng/mL.⁷

La aplicación de diferentes técnicas de laboratorio para medir la hormona de crecimiento y la conocida variabilidad en la respuesta a estas pruebas de estímulo determina diferencias importantes en los criterios utilizados para el diagnóstico de la insuficiencia del eje somatotrófico. Wagner y colaboradores recientemente examinaron los puntos de corte para el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento utilizando seis inmunoensayos y mediante espectrofotometría de masas en un grupo de niños con deficiencia y suficiencia

Tabla 5.1.

Ensayo	Punto de corte (µg/L)
Immulite 2000 (Siemens)	7.77
AutoDELFIA (Perkin-Elmer)	7.44
Mass Spectrofotometryt12 fragment	7.43
iYS (IDS)	7.09
Liasion (DiaSorin)	6.25
Mass Spectrofotometryt6 fragment	5.48
Dxl (Beckman Coulter)	5.15
ELISA (Mediagnost)	5.14
BC-IRMA (Beckman Coulter)	4.32

de GH.⁸ (Tabla 5.1)

IGF-1/IGFBP-3 (T3)

A diferencia de la GH, los niveles circulantes de IGF-1 e IGBP-3 son estables durante el día. La IGF-1 varía con la edad y se debe considerar que en niños de menor edad los valores normales se superponen con los observados en pacientes deficientes de dicha hormona. Por otro lado, estos valores deben interpretarse con precaución, ya que están influidos por el estado nutricional, la función tiroidea y la presencia de enfermedades crónicas como la diabetes; además, están muy relacionados con la etapa de desarrollo puberal, por lo que durante esta etapa de la vida la interpretación de los niveles de IGF-1 deben relacionarse más con la edad ósea que con la edad cronológica.

La IGFBP-3 puede tener una utilidad complementaria con la IGF-1, ya que sus valores no están influidos por el estado nutricional. Sin embargo, existen algunas publicaciones que no han mostrado mayor valor de la IGFBP-3 para el diagnóstico de una insuficiencia de GH. Su medición podría tener mayor utilidad en los pacientes menores de 3 años.^{9,10}

Uso de “priming” para los tests de estímulo

El uso de estrógeno o testosterona previo a la prueba de estímulo ha demostrado que reduce el número de falsos positivos de aproximadamente 39% a 5%; sin embargo, su uso es bastante controversial.¹¹ Algunos autores sugieren

usar *priming* para niños con retraso puberal (pre púberes a la edad 13 a 14 años en niños y 11 a 12 en niñas), o para todos los niños prepuberales mayores de 9 años en niños y mayores de 8 en niñas ya sea por edad cronológica o edad ósea.¹²

Criterios para definir el uso de posibles terapias para pacientes con talla baja idiopática

Criterios clínicos

El tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes con talla baja idiopática puede ser considerado en pacientes con una talla menor a 2.25 DS para su edad y sexo, asociado a una pobre velocidad de crecimiento y en quienes no se ha documentado una causa específica para su talla baja. Esta indicación ha sido aprobada por la FDA de EUA, pero no ha sido endosada por otras agencias en Europa. Es muy importante que el paciente y su familia sean advertidos sobre la heterogeneidad en la respuesta a esta terapia, que puede ser de algunos centímetros de ganancia en talla adulta después de varios años de terapia.¹³ Factores que pueden favorecer una mejor respuesta a este tratamiento son una menor edad al inicio de la terapia, una pobre velocidad de crecimiento, un significativo retraso de la maduración ósea y una talla media parental relativamente alta.

Criterios bioquímicos

Los pacientes con respuestas relativamente pobres, pero dentro del rango “normal” a las pruebas de estímulo para hormona del crecimiento, así como aquellos con niveles algo bajos de IGF-1 e IGFBP-3, pero dentro del rango normal para la edad y desarrollo puberal del paciente pueden ser mejores candidatos al tratamiento con hormona del crecimiento.

Criterios psicológicos

Es importante recalcar que la decisión de tratar con hormona del crecimiento a un niño con talla baja “idiopática” debe ser evaluada en forma individual, considerando diversos aspectos físicos, así como psicológicos. Este tratamiento puede ser considerado en niños que demuestren alteraciones psicológicas relacionadas con su talla baja, lo que puede ser difícil de documentar.¹⁴

Talla al momento de iniciar terapia

La decisión de iniciar terapia en niños con talla baja idiopática debería estar determinada por la talla inicial. Aunque la FDA aprobó en EUA el tratamiento con esta hormona para niños con una talla -2.25 DS, otros investigadores consideran que los niños con una estatura bajo 2 DS, o con una talla -2 DS en relación con su talla parental y/o cuya proyección de estatura adulta es -2.0 DS, podrían ser considerados para este tratamiento.

Rol del pronóstico de talla sobre la decisión de tratar con GH

El pronóstico de talla es un parámetro relativamente impreciso, pero podría ayudar a la decisión de iniciar tratamiento con hormona del crecimiento en niños con talla baja idiopática. Cabe mencionar que la mayoría de los métodos que se utilizan para realizar un pronóstico de talla se basan en la estatura actual y en la edad ósea del paciente. La determinación de edad ósea está sujeta a cierto error como se indica previamente en este manual, lo que puede afectar el pronóstico de talla adulta, sobre todo en pacientes con retraso de su maduración esquelética. En estos casos, el pronóstico de talla puede sobreestimar la estatura final del paciente, por lo que no debe considerarse como un parámetro muy confiable para tomar la decisión de tratar con GH a un paciente con talla baja “idiopática”.¹⁵

Referencias

1. Wit JM, Clayton, Rogol AD, Savage M, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic Short Stature. Growth Hormone and IGF Research 2008;89-110.
2. Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The challenge of defining and investigating the causes of idiopathic short stature and finding an effective therapy. Horm Res Paediatr 2019;92:71-83.
3. De Sanctis V, Tosetto I, Iughetti L, Antoniazzi F, Clementi M, Toffolutti T, Facchin P, Monti E, Pisanello L, Tonini G, Greggio NA: The SHOX gene and the short stature. Roundtable on diagnosis and treatment of short stature due to SHOX haploinsufficiency: how genetics, radiology and anthropometry can help the pediatrician in the diagnostic process Padova (April 20th, 2011). Pediatr Endocrinol Rev 2012;9:727-733.
4. World Health Organization 2008. The Who child growth standards. Disponible en: www.who.int/childgrowth/en/.
5. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter O, Ross JL, Chemaussek SD, Savage MO, Wit JM. 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;93:4210-4217.
6. Cohen L. Idiopathic Short Stature. A Clinical Review. *JAMA* 2014;311:1787-1796.
7. Wagner IV, Paetzold C, Gausche R, et al. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry. *Eur J Endocrinol* 2014;171:389-97.
8. Murray PG, Dattani Mt, Clayton PE. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child* 2016;101:96-100.
9. Chin Y, Cohen P. Idiopathic short stature. *Pediatric Endocrinology: A Practical Clinical Guide*. Second Edition, Contemporary Endocrinology, DOI 10.1007/978-1-60761-395-4_4.
10. Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, Maghnie M, Iughetti L, Wasniewska M, Street ME, Zucchini S, Aimaretti G, Germani D. Inaccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-2 and presence of circulating IGFBP-3 18-kilodalton fragment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6028-6034.
11. Lazar L, Phillip M. Is sex hormone priming in peripubertal children prior to growth hormone stimulation tests still appropriate? *Horm Res Paediatr* 2010;73:299e302.
12. Chinoy A, P.G. Murray P.G Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age . *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:737-747.
13. Grimberg A, Divall S, Polychronakos C, Allen D, Cohen L., Quintos JB, Rossi W, Feudtner C, Murad M. Growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency. *Horm Res Paediatr* 2016;86:361-397.
14. Visser-van Balen H, Geenen R, Kamp GA, Huisman J, Wit JM, Sinnema G. Long-term psychosocial consequences of hormone treatment for short stature. *Acta Paediatr* 2007;96:715-719.
15. Wit JM, Rekers-Mombarg LT . Dutch Growth Hormone Advisory. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:604-611.

Recomendaciones de tratamiento con hormona de crecimiento humana biosintética

Dra. Margaret Boguszewski.

Endocrinóloga Pediátrica, Profesor de tiempo completo, Departamento de Pediatría de la Universidad Federal de Paraná, Curitiba, Brasil.

Dra. Camila Céspedes S.

Endocrinóloga Pediatra, Hospital Universitario San Ignacio y Endociencia, Profesora Asociada Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá-Colombia

Dr. Gil Guerra Junior.

Endocrinólogo Pediátrico, Profesor Titular de Pediatría. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Estatal de Campinas (UNICAMP). Campinas – SP – Brasil.

Dra. Alicia Martínez.

Pediatra Endocrinóloga, Ex profesional principal de la carrera de apoyo a la investigación, CEDIE, CONICET. Buenos Aires, Argentina.

Dra. Analía Morin.

Pediatra Endocrinóloga, Jefe de Endocrinología. Hospital de Niños “Sor María Ludovica”. La Plata. Argentina.

Dr. Fernando Cassorla.

Profesor Titular y Jefe de Endocrinología Pediátrica, Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Dr. Raúl Calzada León.

Endocrinólogo Pediátrico, Jefe del Servicio de Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría. Profesor Titular de Endocrinología Pediátrica, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

Introducción

Aunque desde 1922 se había descrito que el crecimiento estaba regulado desde la hipófisis, la hormona de crecimiento (GH) no fue aislada hasta 1944 en hipófisis de animales y hasta 1956 en la hipófisis de humanos (hGH); hace 58 años el Dr. Raben describió por primera vez el uso de hGH obtenida de hipófisis de cadáveres en individuos con deficiencia de GH, y en 1979 se pudo producir la GH humana recombinante (rhGH).¹

Las fechas y hechos más relevantes de este proceso son:²⁻¹²

- 1922: Evans y Long determinan que la hipófisis regula el crecimiento al inyectar extractos de hipófisis en ratas y causar un exceso de crecimiento.
- 1927: Smith demuestra que una substancia de la hipófisis es responsable del crecimiento al hipofisectomizar ratas y causarles detención total del crecimiento, en tanto que el implante de hipófisis en estos mismos animales causaba una expresión normal del crecimiento.
- 1932: Engelbach intenta por primera vez aplicar extracto de hipófisis de rata para el tratamiento de niños con talla baja, sin éxito.
- 1943: Evans informa el primer bioensayo para GH hipofisiaria de rata, al aplicarla en la epífisis tibial proximal de ratas hipofisectomizadas y observar recuperación del crecimiento celular.
- 1944: Li y Evans describen el aislamiento de GH de buey.
- 1945: Koneff y Li demuestran que el uso crónico en ratas de GH hipofisiaria de rata, causa gigantismo.
- 1951: Raben y Westermeyer reportan el aislamiento y purificación de GH porcina.
- 1956-1957: Tres diferentes laboratorios purifican GH de hipófisis de monos y humanos, utilizando distintos métodos de extracción.
- 1957: Knobil determina la especificidad de especie de GH en bovinos y monos, a través del estudio de cambios proliferativos en las uniones costo-condrales, retención de nitrógeno e inhibición de la secreción. La especificidad de la actividad humana y de los simios reside en un único residuo de arginina en el receptor de la hormona del crecimiento: Arg43 en humanos e His171 en no primates.
- 1957: Beck demuestra los efectos metabólicos de hGH en un niño.

- 1957: Salmon y Daughaday definen que los efectos de hGH están mediados por el factor de sulfatación, posteriormente somatomedina-C y al que en la actualidad se le conoce como factor de crecimiento tipo insulina número 1 (IGF-1).
- 1958: Raben reporta la efectividad de hGH en promover el crecimiento de un niño con deficiencia de GH.
- 1961: Para contrarrestar el mercado negro, maximizar la recolección de hipófisis de cadáveres, y regular la distribución de hGH para investigación clínica y terapéutica, en Estados Unidos de Norteamérica el Instituto Nacional de Artritis, Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (NIADDK) de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y el Colegio de Patólogos Americanos forman la Pituitaria Nacional Agencia, NPA (desde entonces renombrado Programa Nacional de Hormonas y Pituitaria, NHPP). Esta agencia se convierte en responsable de todas las terapias relacionadas con las hormonas hipofisarias y de muchos reactivos para la investigación científica básica y clínica. El Consejo Canadiense de Investigaciones Médicas inicia un programa similar en Canadá, y posteriormente en otros países se establecen organismos semejantes.
- 1963: Berson y Yalow crean el radio inmunoensayo (RIA) para cuantificar hGH.
- 1966: McKusick utiliza RIA para demostrar la deficiencia de GH en individuos con enanismo sexual ateliótico.
- 1969: Li publica la secuencia completa de aminoácidos de la hGH (revisada en 1971 por él y en 1973 por otros).
- 1970: Li y Yamashiro reportan la síntesis de hGH.
- 1976: Primer producto comercial de hGH en Estados Unidos de Norteamérica.
- 1977: Furlanetto crea el RIA para cuantificar IGF-1.
- 1978: Rinderknecht reporta la secuencia completa de aminoácidos de IGF-1 humano.
- 1979: Genentech produce rhGH en *Escherichia coli* al introducir el gen humano en el genoma de la bacteria.
- 1980: El gen de hGH se identifica en el cromosoma 17.
- 1981: Primer grupo de niños con deficiencia de GH tratados con rhGH de Genentech.

- 1985: Se diagnostica enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en 4 individuos que habían recibido hGH en 1960 y se suspende la distribución de hGH en EUA y en muchos otros países que reportan casos similares.
- 1985: La FDA en Estados Unidos de Norteamérica aprueba el uso de rhGH de 22 kDa y 192 aminoácidos (con una metionina extra), producida por Genentech para el tratamiento de niños con deficiencia de GH. A partir de este momento la posibilidad de obtener rhGH se hace ilimitada. Pfizer lanza también rhGH de 192 aminoácidos. Los resultados mostraron que el producto tenía la misma potencia biológica que la formulación pituitaria para estimular el crecimiento lineal. Tenía, además, los mismos efectos metabólicos (reducción del nitrógeno ureico en sangre, aumento del fósforo sérico y fosfatasa alcalina y aumento de la concentración de somatomedina C (IGF-1), y no tenía más actividad diabetogénica que la hGH hipofisaria.
- 1989: Se logra eliminar la metionina extra y se obtiene rhGH idéntica a la hGH, es decir, 22 kDa y 191 aminoácidos (Pfizer, Novo Nordisk, Eli Lilly, Genentech) y se obtiene además rhGH de 22 kDa y 191 aminoácidos de otros tipos de células como la línea del sarcoma renal de ratas (Serono, actualmente Merck).

Desde entonces, numerosos estudios han definido el régimen más apropiado de tratamiento tanto en pacientes con deficiencia de GH como en otras condiciones que no presentan deficiencia de GH, pero que cursan con talla baja, demostrándose ganancias de estatura final que oscilan entre 6 y 9.3 cm tras 4 años de tratamiento, y de hasta 15 a 24 cm cuando el tratamiento se instala en los primeros 2 a 4 años de vida y se prolonga hasta el término del crecimiento.

Seguridad, disponibilidad, regulación

La GH es una proteína producida en los somatotropos de la adenohipófisis que interviene en la regulación del crecimiento y del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, tanto en forma directa como a través de los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF-1 e IGF-2) y de sus proteínas transportadoras (las IGFBP).¹³⁻¹⁶

Si bien la GH producida por la hipófisis se considera un producto natural y fisiológico del organismo, la rhGH obtenida por técnicas de DNA recombinante (disponible en forma comercial desde 1985), se conceptualiza desde el punto de vista legal como un medicamento y, por lo tanto, debe estar sujeta a las mismas regulaciones que otros tipos de agentes terapéuticos.^{17,18}

Lo anterior se basa en que no sólo existen indicaciones formales para su uso en niños y adultos con deficiencia de GH (genética, congénita o adquirida), sino también en una serie de condiciones que no cursan con deficiencia de GH, como insuficiencia renal crónica, síndromes genéticos, talla baja idiopática y otras.¹⁹⁻²²

Un medicamento, agente terapéutico o fármaco es cualquier sustancia que recupera el equilibrio funcional y que en muchos casos se utiliza para curar o prevenir una enfermedad, para reducir sus efectos nocivos en el organismo o para aliviar el sufrimiento o el dolor físico.²³⁻²⁵

Sus acciones pueden ser iguales (por ejemplo, vasoconstricción o vasodilatación) o contrarias (por ejemplo, citotoxicidad, inmunosupresión) a aquellas que se observan en el organismo.

Las fuentes de las que se obtienen pueden ser:^{26,27}

- **Naturales:** aquellas que se encuentran en la naturaleza y no necesitan modificarse, aunque algunas necesitan extraerse de su fuente natural y su concentración se puede alterar o cambiar.
- **Sintéticas:** aquellas que no existen en la naturaleza y se crean mediante un proceso químico para que tengan un efecto específico.
- **Biosintéticas:** las que son iguales o análogas a compuestos que existen de manera fisiológica en el organismo (por ejemplo, hormonas, inmunoglobulinas, etcétera), pero que se obtienen mediante técnicas de DNA recombinante en las que se inserta el gen que codifica su síntesis en el organismo, en cultivos de células bacterianas o de mamíferos, para después sólo aislarlas y purificarlas.

La rhGH o somatotropina (somatotropina en algunos países), de acuerdo con el nombre científico que se le proporciona en la Denominación Común Internacional de la Organización Mundial de Salud, es un medicamento que pertenece a esta última categoría, ya que para obtenerla se inserta el gen contenido en el cromosoma 17 de los humanos en el genoma de una *Escherichia coli* o de células de sarcoma renal de rata, y se induce un proceso de síntesis dirigida, de tal manera que la bacteria o la célula animal terminan produciendo una hormona que es idéntica en configuración y estructura espacial a la GH producida en los somatotropos de la hipófisis y sus acciones son, por lo tanto, idénticas a esta; sin embargo, no está sujeta a los procesos de regulación circadiana ni funcional de los que depende la producción hipofisiaria y, por lo tanto, se debe vigilar que sus efectos se encuentren dentro del rango de seguridad.²⁸⁻³¹

Un fármaco seguro es aquel en el que no se observan efectos adversos durante su uso y, por ende:³²⁻³⁴

- No produce daño por acción directa.
- Durante su uso se observa una cantidad igual o menor de eventos adversos que la observada en una población sana no tratada.
- En el período de observación tiene una incidencia igual o menor de eventos adversos en pacientes con uno o más riesgos específicos que en aquellos con la misma patología que no fueron tratados.

Procedimientos para verificar la seguridad de la rhGH

La GH es específica de especie, lo que significa que la obtenida de hipófisis de otras especies animales no es útil en los humanos.³⁵

Sin embargo, el procedimiento de obtención de hGH era, además de laborioso, limitado, pues no era fácil obtener hipófisis humanas y, por lo tanto, no era posible tratar un número significativo de pacientes ni mantener un tiempo prolongado de tratamiento, a pesar de que en Estados Unidos y otros países se crearon agencias nacionales para la obtención de hipófisis.

En 1985 se demostró que un lote contaminado con priones había causado una enfermedad neurodegenerativa llamada Creutzfeldt-Jakob en 11 pacientes y posteriormente todos los que recibieron hGH de ese lote desarrollaron la enfermedad, con periodos de latencia de hasta 40 años.³⁶

Coincidentemente también en 1985 la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica aprobó en ese mismo país el uso de

rhGH y desde hace 31 años se han realizado estudios específicos de escrutinio para analizar su eficacia y su seguridad, tanto en niños como en adultos.

Obtención

Independientemente de la marca comercial, en todos los casos se debe seguir el siguiente proceso:³⁷⁻³⁹

1. **Banco de células:** a partir de una o más células manipuladas mediante técnica de recombinación de DNA para que expresen el gen GH-1 contenido en el cromosoma 17 de los humanos, se crea una cantidad determinada de células que permanecen en condiciones adecuadas durante décadas.
2. **Fermentación:** una muestra de este banco de células es puesta en un medio de cultivo que permita su reproducción y función.
3. **Recolección:** se produce lisis de las células de *Escherichia coli* para que se tenga acceso a la rhGH (este paso no es necesario cuando se utilizan células de mamífero, pues estas secretan al medio de cultivo la rhGH).
4. **Extracción:** se recupera la rhGH (este paso tampoco es necesario cuando se utilizan células de mamífero, pues estas secretan al medio de cultivo la rhGH).
5. **Aislamiento:** mediante cromatografía.
6. **Purificación:** hasta tener la seguridad de que existe menos de una parte por millón de otras proteínas de origen bacteriano o de las células de mamífero.
7. **Verificación** de la composición y calidad.
8. **Formulación analítica:** se hacen estudios para verificar que el producto es estable y tiene una actividad biológica definida.
9. **Producto terminado** y listo para la evaluación biológica y fisicoquímica.

Estudios preclínicos

Una vez que se ha obtenido una rhGH, se debe proceder a verificar sus acciones en estudios previos a la utilización en seres humanos, para lo cual se debe llevar a cabo la siguiente secuencia de estudios:⁴⁰⁻⁴⁴

1. En 10 generaciones de células en cultivo se verifica:
 - a. La velocidad de crecimiento celular.

- b. La existencia de mutagénesis y genotoxicidad al nivel del núcleo de las células.
 - c. Las características de reproducción celular.
 - d. La existencia de toxicidad celular.
2. En tres generaciones de tejidos en cultivo se verifica:
 - a. La velocidad de crecimiento tisular.
 - b. La mutagénesis y oncogénesis de los diferentes constituyentes celulares del tejido.
 - c. La existencia de cambios funcionales en el tejido.
 - d. La existencia de toxicidad tisular.
 3. En tres modelos animales (dos roedores y uno no roedor) se verifica:
 - a. El crecimiento, la oncogénesis y la teratogénesis.
 - b. La toxicidad subaguda y crónica.
 - c. La farmacocinética y farmacodinámica.

Estudios clínicos

El producto terminado (la única forma farmacéutica de encontrar la rhGH en el mercado es en solución para aplicación subcutánea o intramuscular) y libre de mutagénesis, oncogénesis, teratogénesis y efectos tóxicos en estudios de células, cultivos y modelos animales, debe pasar por las siguientes etapas clínicas:^{45,46}

1. Estudios en voluntarios sanos en los que se analizan, mediante protocolos de investigación aprobados por un Comité de Ética y un Comité de Investigación, los siguientes aspectos:
 - a) Velocidad de crecimiento.
 - b) Genotoxicidad y mutagénesis.
 - c) Oncogénesis y, en su caso, reproducción.
 - d) Farmacocinética (absorción, eliminación).
 - e) Farmacodinámica (mecanismos de acción).
 - f) Toxicidad aguda, subaguda y crónica del producto o subproductos.
 - g) Perfil inmunogénico y teratogénico.
 - h) Tolerancia local.
 - i) Seguridad y eficacia.
2. Estudios de seguridad y eficacia en pacientes seleccionados, mediante protocolos de investigación aprobados por un Comité de Ética y un Comité de Investigación, y en los que se analizan todos los aspectos de la etapa clínica I.

3. Estudios de seguridad y eficacia en pacientes seleccionados, mediante protocolos de investigación aprobados por un Comité de Ética y un Comité de Investigación, con el fin de cumplir con los procedimientos regulatorios de cada país, y en los que se analizan algunos aspectos de la etapa clínica I.
4. Estudios de seguridad y eficacia en grupos poblacionales, una vez que ha sido autorizada su venta, en muchas ocasiones mediante protocolos de investigación aprobados por un Comité de Ética y un Comité de Investigación, y en otras ocasiones mediante estudios de farmacovigilancia, en los que se buscan todos los aspectos de la etapa clínica I con la excepción de farmacocinética y farmacodinámica.

Cómo se determina la seguridad y la eficacia

Existen dos modelos para estudiar las fisiológicas y los efectos adversos de la rhGH: los estudios experimentales y los estudios observacionales.⁴⁷⁻⁵³

Estudios experimentales:

1. Deben ser aprobados mediante estudios de seguridad y eficacia.
2. Se consideran el estándar de oro.
3. Son estudios a corto plazo (por lo general de uno a dos años).
4. Son llevados a cabo con una población seleccionada y controlada mediante criterios de inclusión, exclusión y eliminación.
5. La aplicación del medicamento es controlada y verificada durante todo el estudio.
6. La decisión de quién recibe el medicamento y quién el placebo se toma con base en una aleatorización.
7. Se tiene control de todas las variables confusoras.
8. Se evita el uso concomitante de otros medicamentos, de tal manera que no existen interacciones.
9. Los riesgos están dados de manera exclusiva por el tratamiento.
10. En términos reales, estos estudios generan respuestas sobre la eficacia y la seguridad, pero no sobre la eficiencia.

Estudios observacionales:

1. No requieren aprobación y son estudios de farmacovigilancia posteriores a la comercialización.
2. Muestran lo que sucede en la práctica diaria.
3. Son estudios a largo plazo (hasta el término del crecimiento o incluso de por vida).

4. La rhGH se aplica en una población no controlada.
5. La aplicación es sólo sugerida, pero no está controlada y es difícil su verificación.
6. No existe aleatorización y en cambio la dosis ponderal puede ser diferente de la óptima.
7. Existen múltiples variables confusoras, las cuales además no están controladas.
8. Es frecuente que existan interacciones con otros medicamentos.
9. Además de los riesgos específicos de la enfermedad, se agregan riesgos biológicos y ambientales.
10. En términos reales generan nuevas hipótesis y se puede analizar su eficiencia.

Efectos adversos de la rhGH

La rhGH se ha utilizado desde 1985. Se ha considerado segura cuando se utiliza para indicaciones aprobadas. Son escasos los efectos secundarios que se han relacionado con su uso, y la mayoría de ellos están vinculados con la condición o patología inicial que motivó el tratamiento.

La GH aumenta la conversión tisular de cortisol activo en cortisona inactiva. Por lo tanto, el inicio de la terapia con rhGH en pacientes con deficiencia subclínica de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), puede inducir insuficiencia suprarrenal sintomática que requiera sustitución de glucocorticoides. La GH aumenta la conversión periférica de tiroxina (T_4) en triyodotironina (T_3) y, por lo tanto, la rhGH puede desenmascarar un hipotiroidismo central preexistente. Debido a estas observaciones, se debe controlar la función tiroidea al inicio del tratamiento con y después de los cambios de dosis.

En relación con el cortisol y hormonas tiroideas, si el diagnóstico es deficiencia aislada de GH sin hipotiroidismo y sin anomalías en la resonancia magnética de la región hipotálamo-hipófisis, no se requiere una evaluación de rutina de la función suprarrenal ni tiroidea, a menos que se desarrollen síntomas.

La GH modula la sensibilidad a la insulina, pero el tratamiento con rhGH no aumenta la incidencia de intolerancia a la glucosa ni de diabetes tipo 2.

Otros efectos secundarios raros incluyen hipertensión intracraneal con dolor de cabeza intenso y papiledema, progresión de la escoliosis, especialmente en niños con síndrome de Turner o síndrome de Prader Willi y deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral.

En condiciones específicas, como síndrome de Prader Willi, la rhGH puede estimular el crecimiento adenoideo-amigdalino y, por lo tanto, puede exacerbar la apnea obstructiva del sueño, lo que refuerza la recomendación de polisomnografía antes de iniciar la terapia y durante el tratamiento.

Un efecto secundario extremadamente raro informado es la pancreatitis y su relación causal con el tratamiento con rhGH sigue sin estar clara.

En los supervivientes de cáncer infantil, los datos disponibles no indican un mayor riesgo de un nuevo cáncer primario o una recurrencia del cáncer primario. En cuanto a la generación de un segundo tumor, si bien el riesgo aumenta inicialmente y disminuye con el tiempo, parece estar asociado con la condición subyacente y a las terapias previas, incluida la radioterapia y no al uso de rhGH.

Si bien se recomienda la medición de la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), no hay datos disponibles que muestren el límite seguro para las concentraciones séricas de IGF-1. Aunque se recomienda no estar por arriba de +2DE, cada caso debe ser analizado en forma individual y aún es necesaria la vigilancia y análisis a largo plazo.^{54,55}

En 2001, tras 16 años de vigilancia en estudios clínicos experimentales y en estudios clínicos observacionales, la Sociedad de Estudio sobre Hormona de Crecimiento (GRS) afirmó que la rhGH era un medicamento seguro para las indicaciones que estaban aprobadas, pero estableció la necesidad de mantener una vigilancia durante más tiempo, en particular sobre la posibilidad de desarrollar cáncer, enfermedades cardiovasculares y alteraciones del metabolismo de carbohidratos, así como sobre el hecho de que no se tenían estudios suficientes para garantizar la seguridad de dosis superiores a 0.35 mg/k a la semana.⁵⁶

En 2015 se reunieron endocrinólogos pediátricos pertenecientes a la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE), la Sociedad de Endocrinología Pediátrica de Estados Unidos (PES) y GRS, y analizaron en conjunto con representantes de la industria farmacéutica (que había elaborado desde 1987 su propia base de datos, el Consejo de Asesores o *Advisory Board*, así como reuniones de expertos) la evidencia existente sobre la seguridad y la eficacia de la rhGH. Como preparación para esta reunión se elaboraron dos metaanálisis sobre la seguridad y eficacia de esta hormona.⁵⁷⁻⁶⁰

Durante la reunión se discutieron todas las evidencias de cada punto en particular y al final los especialistas, pero no los representantes de la industria

farmacéutica elaboraron un manuscrito con las conclusiones en el que aclararon que cuando no se logró la unanimidad se realizó una votación y se aceptó como buena la decisión de la mayoría. Este manuscrito fue presentado después de su revisión final a los representantes de la industria farmacéutica.⁶¹

¿Es necesario un comité asesor para garantizar el buen uso de rhGH?

Son estrictamente necesarios los Comités Asesores Nacionales, o en su defecto provinciales/departamentales/estatales, o por lo menos institucionales, constituidos por expertos en la materia para elaborar normas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para el uso de la rhGH en las distintas patologías aprobadas, así como para la evaluación de los casos más complejos, contribuyendo así al buen uso de los recursos.

En muchos países de Latinoamérica existen entidades regulatorias que tienen como función la regulación y control de los productos médicos, tales como medicamentos, vacunas, productos sanguíneos y los dispositivos médicos, como, por ejemplo:

- Argentina: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)
- Bolivia: Unidad de Medicamentos y Tecnologías de la Salud (UNIMED)
- Brasil: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)
- Chile: Instituto de Salud Pública (ISP)
- Colombia: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)
- Costa Rica: Dirección General de Salud/Universidad/Caja Costarricense del Seguro Social
- Cuba: Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)
- Ecuador: Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Leopoldo Izquieta Pérez”
- El Salvador: Dirección General de Medicamentos
- Guatemala: Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines
- Honduras: Dirección General de Regulación Sanitaria
- Jamaica: Ministerio de Salud y Bienestar

- México: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)
- Nicaragua: Ministerio de Salud
- Panamá: Dirección de Drogas y Farmacia
- Paraguay: Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria
- Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)
- República Dominicana: Dirección General de Drogas y Farmacias (DGDF).
- Trinidad y Tobago: División de Química, Alimentos y Medicamentos
- Uruguay: Ministerio de Salud Pública
- Venezuela: Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel (IHRR)

En cada país se debe vigilar la elaboración de estudios de seguridad, eficacia y eficiencia que garanticen el uso de la rhGH y sus indicaciones aprobadas, así como vigilar y supervisar el uso adecuado tanto de los productos biológicos de investigación original como de los biosimilares.

En el caso de los productos biosintéticos, cuando ha pasado el plazo de exclusividad que se le otorga al laboratorio de investigación primaria (biológico original), se pueden producir medicamentos “biosimilares” que no corresponden ni deben confundirse con la denominación ni características de los “productos genéricos”. Las características de los productos biosimilares son:

- a) No se tienen que crear las células mediante técnica de recombinación de DNA, puesto que esta se le compran al laboratorio que ya las había fabricado.
- b) Se tienen que seguir las etapas 2 a 9 de obtención y demostrar que las propiedades fisicoquímicas, la actividad biológica y el perfil de impurezas son iguales a las del producto original.
- c) Se tienen que realizar todos los estudios preclínicos y clínicos antes de autorizar la venta del producto.

La rhGH biosimilar puede ayudar a mejorar el acceso de los pacientes y contribuir a la sostenibilidad económica de los sistemas sanitarios.

En Latinoamérica, los laboratorios aprobados hasta este momento para proporcionar rhGH a nivel comercial son:

- Biopharma

- Biosidus (Argentina)
- Cristalia y Bergamo (Brasil)
- Eli Lilly
- Ferring
- Merck
- Novo Nordisk
- Novartis-Sandoz
- Pfizer
- PiSA (México)

Disponibilidad y Cuadro Básico de Medicamentos

Considerando que en la actualidad la capacidad para producir rhGH es ilimitada, que sus indicaciones absolutas son conocidas, que se trata de un fármaco seguro y eficaz, y que se encuentra contenida en el Listado de Medicamentos Esenciales de la Organización Panamericana de la Salud y de la Organización Mundial de la Salud, es necesario incluirlo en el Cuadro Básico de Medicamentos o Lista de Medicamentos Esenciales de cada país, a fin de garantizar la disponibilidad para todos aquellos que la necesiten.

Si bien en cada país la lista de entidades o enfermedades en las que está autorizado el uso de rhGH puede ser diferente, es probable que en el futuro todas las indicaciones formales sean universales, y que conforme progresan los estudios de investigación, seguridad y eficacia, se agreguen nuevas indicaciones terapéuticas.

En una encuesta realizada a miembros de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP) provenientes de Argentina, Brasil, Colombia y México, se encontró que hay disponibilidad de somatropina tanto en instituciones como en farmacias. En la mayoría de los países sólo se requiere de la indicación del endocrinólogo pediatra para iniciarla, en algunos países, si los pacientes no tienen cobertura social, necesitan de un comité estatal y algunas aseguradoras exigen la revisión interna de la formulación médica que se hace. Igualmente, sólo se cubren las indicaciones aprobadas por las agencias regulatorias nacionales en cada país y en la mayoría de ello se hace de manera compartida estado-familia. En otras indicaciones, diferentes a las aprobadas, en la mayoría de los países los tratamientos son costeados enteramente por las familias.

Quién debe pagar el costo del tratamiento

Debido a que la rhGH es un medicamento de costo elevado y de uso prolongado y muchas veces debe administrarse durante toda la vida, debe ser responsabilidad de los gobiernos proporcionarla de manera gratuita y por el tiempo necesario.

En la actualidad, sin embargo, no toda la población de un país, incluyendo muchas veces a familias de escasos recursos, tiene derecho a la Medicina Social y por ende a la cobertura gratuita de este medicamento, y por lo tanto deben utilizar a compañías de seguros médicos o incluso a comprarla con recursos propios.

Es recomendable para todos los países de Latinoamérica que los gobiernos, a través de las autoridades de Salud, se comprometan en brindar cobertura gratuita de acuerdo a las indicaciones de las comisiones asesoras o entidades regulatorias que deberán establecer las normas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Etapas indispensables del tratamiento

Independientemente del tipo de paciente, para lograr un manejo óptimo con el uso de rhGH se deben de cumplir las cuatro etapas del tratamiento:

- Analizar los objetivos, lo que significa que, una vez establecido el diagnóstico etiológico de la talla baja, se debe determinar la viabilidad de utilizar rhGH y definir cuál es la dosis ideal, la cual variará de acuerdo con el propósito que se persigue, pero siempre debe usarse la mayor dosis segura, con el fin de acelerar la respuesta y disminuir el tiempo total de tratamiento con base en el tipo de crecimiento que se necesite obtener:
 - a) Crecimiento de recuperación: aceleración de la velocidad de crecimiento para aumentar lo más rápido posible y de manera progresiva la estatura hasta alcanzar la percentila familiar.
 - b) Crecimiento de mantenimiento: mantener una velocidad de crecimiento que asegure una progresión de la estatura paralela a las percentilas poblacionales.
 - c) Crecimiento puberal: modificar la velocidad de crecimiento para lograr que esta y la estatura progresen paralelas a la rama ascendente del brote de crecimiento asociado a la pubertad.
 - d) Crecimiento funcional: aumentar la velocidad de recuperación tisular hasta que el o los órganos afectados y/o previamente

dañados (piel, hueso, intestino delgado, tejido muscular, etcétera), hayan recuperado su capacidad funcional total.

- Determinar la seguridad y eficacia, es decir, el nivel de consecución de metas y la capacidad para lograr el o los objetivos en cada caso en particular, debiendo para ello evaluarse los riesgos, el impacto de las variables que pueden modificar la respuesta terapéutica y determinar los estudios que será necesario realizar, así como su periodicidad.
- Establecer la utilidad, es decir, el provecho o beneficio mediante la relación entre los costos (económico, biológico, psicológico y social) y los beneficios del paciente en las esferas: personal, familiar, escolar, deportiva, social, psicológica, afectiva, lúdica, etcétera.
- Asegurar la eficiencia (relación entre recursos utilizados y logros conseguidos, mediante la mejor utilización de los primeros), a través de la adecuación de la dosis, facilitar y asegurar una buena adherencia terapéutica y mejorar la calidad de vida durante el tratamiento.

La eficacia se determina en relación con el aumento en la velocidad de crecimiento y la talla final alcanzada, en tanto que la utilidad y la eficiencia deben tener en consideración el costo-beneficio del uso de la GH.⁶²

La eficacia se basa en los resultados obtenidos de:

- a) Estudios clínicos de población seleccionada (diagnóstico único) con criterios de inclusión y exclusión bien determinados.
- b) Número preestablecido de individuos en tratamiento frente a pacientes no tratados.
- c) Tratamiento a corto plazo (1 a 2 años).
- d) Objetivos antropométricos y bioquímicos bien definidos.

La eficiencia se determina mediante el análisis de los resultados obtenidos en:

- a) Estudios observacionales en población no seleccionada (a veces más de una patología), sin criterios rígidos de inclusión y casi sin criterios de exclusión.
- b) Número ilimitado de individuos con diversos antecedentes u opciones concomitantes de tratamiento y múltiples condiciones biológicas, psicológicas y sociales asociadas.

- c) Tratamiento a largo y muy largo plazo.
- d) Los objetivos no son antropométricos y bioquímicos, exclusivamente, sino que se agregan objetivos de calidad de vida, morbilidad, incapacidad y muerte.

Indicaciones

En realidad, la única indicación de usar rhGH debería ser la deficiencia genética, congénita o adquirida de GH, pero dado que este recurso terapéutico se ha utilizado con éxito en incrementar la estatura natural de pacientes con diversos padecimientos que no cursan con deficiencia de GH, por acuerdo internacional existen otras indicaciones que de acuerdo con el grado de evidencia se han catalogado como “absolutas” y “relativas”.⁹

Se denominan “absolutas” a aquellas en la que existen estudios suficientes para garantizar que al menos 200 individuos de una patología en particular, que recibieron rhGH por 6 o más años, han alcanzado su estatura final, y se pudo demostrar la seguridad y eficacia del tratamiento al existir una diferencia significativa de estatura en comparación con individuos no tratados y no haberse presentado efectos adversos graves.

Con base en lo anterior, la seguridad social de Australia, Canadá, toda la Comunidad Europea, Inglaterra, Japón, Nueva Zelanda, Estados Unidos y muchos países de Latinoamérica, cubren de forma total o parcial el costo de la utilización de rhGH durante todo el tiempo que sea necesario.

En la actualidad, las indicaciones “absolutas” para iniciar tratamiento con rhGH son:¹⁹

- Deficiencia genética, congénita o adquirida de GH en niños (desde 1985).
- Insuficiencia renal crónica (desde 1993).
- Adultos con deficiencia de GH (desde 1996).
- Síndrome de Turner (desde 1997).
- Síndrome de Prader-Willi (desde 2000).
- Pequeño para edad gestacional, incluyendo síndrome de Silver Russell (desde 2001).
- Talla baja idiopática (desde 2003 en Estados Unidos de Norteamérica, no aprobada en la Comunidad Europea).
- Deficiencia del gen *SHOX* (desde 2006).
- Síndrome de Noonan (desde 2007).

A su vez, las indicaciones “relativas” son aquellas en las que hay más de 50 pero menos de 200 individuos de una patología en particular, que, habiendo sido tratados, hayan alcanzado su estatura final. En estos casos existe evidencia

contundente de que la velocidad de crecimiento se acelera, la estatura aumenta progresivamente, situándose cada año más cerca de la media poblacional y/o de la percentila familiar de crecimiento, de que no existen afectos adversos graves y de que la talla final se encuentra menos de 2 DE por debajo de la media e incluso dentro de los límites de la talla familiar cuando los padres están sanos; sin embargo, en la mayoría de los países se considera que son estudios en evolución y por lo tanto no en todos los individuos se cubre el costo de la rhGH.

Cuando hay menos de 50 individuos en tratamiento que hayan alcanzado la estatura final, el uso de rhGH debe ser considerado como un proyecto o protocolo de investigación y debe estar avalado por un Comité de Investigación y un Comité de Ética.

Las indicaciones metabólicas y de recuperación funcional, en las que el uso de rhGH se requiere por períodos relativamente cortos (1 a 6 meses), no siempre es aceptado por las instituciones de seguridad social.

Deficiencia congénita o genética de GH

¿Qué es esta enfermedad?

La deficiencia de la hormona del crecimiento en los niños puede deberse a condiciones congénitas o adquiridas y puede aislarse o asociarse con otras deficiencias hormonales.

Cuando es congénita, durante los primeros días de vida puede causar hipoglucemia e ictericia prolongada seguidas de una desaceleración progresiva del crecimiento. En estas condiciones es frecuente que se asocie a deficiencia de tirotrópina (TSH), ACTH y de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante de los folículos (FSH), por lo que el manejo debe contemplar la asociación de dosis de glucocorticoides y posteriormente de hormonas tiroideas (el uso de hormonas tiroideas previo al uso de glucocorticoides es una condición de muy alto riesgo para que se presente insuficiencia suprarrenal aguda).

Si no se inicia ningún tratamiento, el fenotipo clásico de la deficiencia congénita de GH se caracteriza por frente prominente, puente nasal deprimido, hipocrecimiento del segmento medio e inferior de la cara (cara de querubín), acumulación de grasa en tronco y abdomen, micropene (sobre todo cuando hay deficiencia simultánea de LH/FSH), proporciones corporales relativamente armónicas, aunque siempre existe una mejor longitud de brazos y piernas con manos y pies pequeños.⁶³

En la deficiencia aislada de GH, es frecuente que el crecimiento de los dos primeros años sea normal, y que la desaceleración de la velocidad de crecimiento se presente a partir del segundo año de vida, ocasionando una menor ganancia de estatura/año, con que la talla para la edad se va separando progresivamente de las líneas o percentilas poblacionales de talla, y el fenotipo es menos severo, aunque todos sus componentes suelen estar presentes.

En caso de deficiencia de GH adquirida, después de un tumor cerebral y/o radiación a nivel cerebral, la historia clínica y el retraso progresivo del crecimiento pueden sugerir el diagnóstico.

¿Es una indicación formal?

Sí, que se ha utilizado durante los últimos 35 años.

¿Por qué?

El tratamiento con rhGH aumenta la velocidad de la altura con la posibilidad de alcanzar la estatura adulta apropiada para el potencial genético.

Además, mejora la composición corporal, al aumentar la masa muscular y disminuir la masa adiposa, disminuyendo ligeramente los niveles de colesterol y triglicéridos y mejorando las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica.

¿Cuál es la dosis recomendada?

La dosis inicial recomendada es de 0.6 U/kg/semana (0.2 mg/kg/semana) en aplicación diaria.

La dosificación se basa en el peso o en la superficie corporal al inicio del tratamiento, seguida de dosis individualizadas según la capacidad de respuesta, con un intento de dosis más bajas para aquellos con deficiencia más grave, pues se ha demostrado que a mayor deficiencia de GH, es mejor la respuesta al tratamiento.⁶⁴

Se recomiendan ajustes de dosis cada 6-12 meses de acuerdo con la respuesta del crecimiento, y además se aconseja realizar mediciones de IGF-1 anualmente o después del ajuste de la dosis.

A mayor dosis (0.5 vs 1.0 vs 2.0 U/kg/día o 0.166 vs. 0.33 vs 0.66 mg/kg/semana) es mejor la respuesta en los primeros 4 años de tratamiento.⁶⁵

¿A partir de qué edad?

En las formas congénitas, genéticas y adquiridas no neoplásicas, en cuanto se establece el diagnóstico de deficiencia de GH.

En las formas adquiridas asociadas a neoplasia, la recomendación actual es iniciar manejo un año después de que la enfermedad de base se encuentra controlada o curada (ver más adelante “sobrevivientes de neoplasias”).

¿Cuándo debe terminar el tratamiento?

En las formas congénitas y genéticas, el tratamiento es de por vida, y no se requieren nuevos estudios al terminar el tratamiento si hay deficiencia hormonal hipofisaria múltiple o si se ha demostrado malformaciones de la línea media y/o de la hipófisis (agenesia, hipoplasia).

En la deficiencia aislada de GH y sobre todo en aquellos en los que no se demostró la causa (deficiencia idiopática), y en los pacientes con deficiencia adquirida, durante la etapa de transición y cuando ya se ha logrado la talla final (velocidad de crecimiento inferior a 2 cm/año, edad ósea mayor a 14 años en mujeres y mayor a 16 años en varones), se debe valorar el suspender el tratamiento durante 3 meses y realizar nueva prueba de estimulación de la secreción de GH con hipoglucemia inducida por insulina y valores de IGF-1. De confirmarse la deficiencia de GH, el tratamiento debe mantenerse durante la vida adulta, aunque la dosis es menor.

¿Qué se debe vigilar durante y después del tratamiento?

Además de la talla, la velocidad de crecimiento, el índice de masa corporal, y la proporcionalidad corporal, se debe mantener una estrecha vigilancia en los siguientes parámetros tanto durante el tratamiento como posterior a éste:

- Progresión del perímetro cefálico (particularmente hasta los 4 años)
- Progresión y distribución de masa magra y masa grasa
- Alimentación
- Tensión arterial
- Niveles de IGF-1
- Niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos
- Glucemia en ayunas, Es cuestionable la utilidad de HbA1c y sensibilidad a la insulina
- Progresión de la edad ósea

- Densidad mineral ósea
- Inicio de la adrenarquía
- Inicio de la pubertad y crecimiento durante esta
- Desarrollo de la lecto-escritura, pensamiento matemático y desarrollo del lenguaje

Pequeño para la edad gestacional y síndrome de Silver Russell

¿Qué es esta enfermedad?

Entre un 5 y un 8% de los fetos muestran un crecimiento intrauterino menor al esperado (retraso de crecimiento intrauterino o RCIU) o los recién nacidos son más pequeños de lo esperado para la edad gestacional (PEG), lo que significa que tuvieron RCIU en alguna etapa de la gestación.

Si bien todos los recién nacidos PEG tuvieron RCIU, no todos los RCIU nacen PEG, pues un porcentaje puede mostrar un crecimiento de recuperación in útero y tener talla y peso normales al nacimiento.

La definición ha variado entre las disciplinas médicas, pero la comunidad endocrina ha considerado PEG para describir a los niños nacidos por debajo de 2 DE para la edad gestacional y el sexo, para la longitud, el peso o la circunferencia de la cabeza.⁶⁶

Los niños nacidos PEG constituyen un grupo heterogéneo, algunos no tienen una afección médica subyacente conocida, pero en términos generales, existen fundamentalmente tres causas principales de retraso de crecimiento intrauterino:⁶⁷

1. Síndrome genético, debiendo descartarse en todos los casos el síndrome de Silver-Russell, más frecuente en varones que en mujeres, y el síndrome de Turner en las mujeres.
2. Displasia esquelética, particularmente las que cursan con acortamiento de extremidades (acondroplasia, hipocondroplasia, pseudoacondroplasia, displasias epifisarias, displasias metafisarias, etcétera).
3. Niño sano que cursó con un menor aporte de nutrientes a través de la placenta durante un período corto (en el que puede haber recuperación intrauterina) o largo (en el que la recuperación debe darse en la etapa extrauterina), por:
 - a) Embarazo múltiple: a mayor número de productos es más frecuente y severa la limitación del crecimiento intrauterino. Es frecuente que uno de los productos se encuentre más afectado que el otro o los otros.

- b) Período inter gestacional muy corto que no permitió la recuperación nutricional de la madre antes de iniciar la gestación de este producto o productos.
- c) Madre con talla menor a 143 cm.
- d) Desnutrición materna severa o enfermedad con repercusión sistémica durante la segunda mitad de la gestación.
- e) Alteraciones en la formación, el volumen y/o la implantación de la placenta.
- f) Desprendimiento placentario extenso.
- g) Envejecimiento prematuro de la placenta.

El 10% de los productos PEG nunca recuperan el crecimiento, y entre el 10 y el 30% presentan una recuperación postnatal incompleta, por lo que a los dos años de edad (tres años en prematuros), su estatura se sitúa significativamente por debajo de la línea familiar y con frecuencia por debajo de la percentil 3 poblacional.

En todos los productos PEG se debe descartar el síndrome de Silver-Russell que se caracteriza principalmente, aunque el cuadro clínico puede ser variable, por: peso más afectado que la talla, frente prominente con hipoplasia de la mandíbula (cara triangular), paladar alto, clinodactilia del 5° dedo de ambas manos y pies, tronco estrecho, cabello delgado, escaso e hipopigmentado, hemihipotrofia corporal (un hemicuerpo menor que el otro) y manchas “café con leche”. Entre el 40 y el 50% cursan con acidosis tubular renal, que limita aún más la ganancia de peso por lo general a partir del tercer mes de vida extrauterina.⁶⁸⁻⁷⁰

La etiología del síndrome de Silver Russell, aunque desconocida, es probablemente heterogénea. Se han reportado mutaciones germinales con ganancia de función en el gen inhibidor IC de las ciclinas dependientes de cinasas (CDKN1C), defectos de impronta o microduplicación de 11p15 donde se encuentra el gen H19, mutaciones puntuales del gen HMGA2, mutaciones germinales del gen del factor similar a la insulina tipo 2 (IGF-2), y mutaciones germinales del gen PLAG1.

Las características fenotípicas en orden de frecuencia se muestran en el Anexo del capítulo.

En algunos casos se puede demostrar una secreción espontánea de GH insuficiente, modificaciones en la proporción de GH de 22kD en la circulación,

resistencia parcial a GH con concentraciones de IGF-1 significativamente menores a -1 DE y una mayor cantidad de sujetos con valores de IGFBP-3 por debajo de la media en comparación a las observadas en aquellos que sí mostraron recuperación postnatal del crecimiento y a otros pacientes con talla baja sin retraso de crecimiento intrauterino.

¿Es una indicación formal?

Sí.

¿Por qué?

Aunque Tanner y Ham reportaron 2 niños con Silver Russell tratados con hGH, y en la década de 1970 varios estudios señalaron la respuesta a esta hormona en pacientes PEG, no fue sino hasta mediados de la década de 1990 cuando estudios multicéntricos grandes publicaran datos sobre los efectos de la rhGH en niños nacidos PEG y que no lograron alcanzar las curvas de crecimiento normales.⁷¹⁻⁷⁴

Se necesitan dosis más altas para lograr una mayor velocidad de altura en comparación con los niños con deficiencia de GH y, de hecho, el crecimiento es directamente proporcional de la dosis. Con el beneficio potencial adicional de la disminución de grasa y el aumento de la masa muscular, la FDA aprobó el uso de GH en niños nacidos PEG con un crecimiento de recuperación inadecuado en 2001.⁷⁵⁻⁸¹

¿Cuál es la dosis recomendada?

Se recomienda iniciar el manejo con rhGH a dosis de 0.25 mg/kg/semana (EUA) (0.75 U/kg/semana) o 0.35 y hasta 0.46 mg/kg/semana (1.05-1.38 U/kg/semana) (Europa y Latinoamérica). Si bien tras 7 a 9 años de tratamiento se logra una ganancia de 1.2 a 1.4 DE de talla con dosis bajas, dosis moderadas o altas logran un crecimiento de recuperación espectacular y si se mantienen hasta que se alcanza la percentila familiar, la talla final es igual (\pm 1cm) que la de los hermanos que no tuvieron retraso de crecimiento prenatal.

¿A partir de qué edad?

En EUA, se recomienda iniciar a los 2 años, pero la FDA no ha definido una SDS de altura mínima por debajo de la cual la rhGH debe considerarse en niños PEG; sin embargo, generalmente se asume que los pacientes que no alcanzan una longitud o altura que esté en la tabla de crecimiento apropiada

para la edad y el sexo pueden ser considerados para el tratamiento. En Europa, los criterios son más estrictos y sólo los niños nacidos PEG que permanecen más de 2.5 DE por debajo de la media para la edad y el sexo, que tienen una velocidad de estatura inferior a la media y una SDS de estatura de más de 1 DE por debajo de la estatura media de los padres a los 4 años pueden calificar para el tratamiento con rhGH.^{82,83}

En todos los casos, a menor edad cronológica de inicio del tratamiento los resultados son mejores, y así por ejemplo a los 4 años se ganan +1.8, a los 6 años +1.5, a los 8 años +1.4, a los 9 años +1.1, y a los 11 años +0.6 DE en la talla final.⁸⁴⁻⁹³

En un metaanálisis de estudios aleatorizados y con grupo control se demuestra que la ganancia de talla es de +0.9 a +1.5 DE, con una respuesta variable en los pacientes.⁹⁴

También influye la talla familiar, ya que a mayor estatura diana de acuerdo con las estaturas familiares, mayor es la estatura final.⁹⁵

No sólo se incrementa la velocidad de crecimiento de manera constante, sino que además se ha observado mejoría en la composición corporal con aumento de masa y fuerza muscular y una ganancia significativa de la densidad mineral esquelética, sin que se hayan demostrado efectos adversos.⁹⁶⁻⁹⁸

¿Cuándo debe terminar el tratamiento?

Debido a que en casi el 50% de los casos de PEG (con o sin recuperación parcial o total del crecimiento) se presenta un patrón acelerado de la maduración esquelética y biológica (entre los 6 y 7 años en mujeres y entre los 9 y 10 años en los varones) que se asocia a inicio precoz o temprano de la pubertad, con disminución del tiempo de crecimiento prepuberal (lo que disminuye la expresión de talla final en 8 a 12 cm), se debe vigilar estrechamente la progresión de la edad ósea en todos los niños y niñas, y valorar en su caso, el uso de análogos de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas hipofisarias (aGnRH) para bloquear de manera transitoria y reversible la pubertad.⁹⁹ El consenso general es que el tratamiento con rhGH debe mantenerse hasta que termina el crecimiento, no importa si este se prolonga con el uso de análogos de GnRH.

¿Qué se debe vigilar durante y después del tratamiento?

Además de la talla, la velocidad de crecimiento, el índice de masa corporal y la proporcionalidad corporal, se debe mantener una estrecha vigilancia en los siguientes parámetros tanto durante el tratamiento como posterior a éste:

- Progresión del perímetro cefálico (particularmente hasta los 4 años)
- Progresión y distribución de masa magra y masa grasa
- Alimentación
- Tensión arterial
- Niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos
- Glucemia en ayunas, HbA1c y sensibilidad a la insulina
- Progresión de la edad ósea
- Densidad mineral ósea
- Inicio de la adrenarquia e hiperandrogenismo suprarrenal u ovárico
- Inicio de la pubertad y crecimiento durante esta
- Desarrollo de la lecto-escritura, pensamiento matemático y desarrollo del lenguaje

Síndrome de Turner

¿Qué es esta enfermedad?

El síndrome de Turner es la anomalía cromosómica más frecuente en mujeres, y se observa en una de cada 2000 a 2500 nacidas vivas.

Está causado por la ausencia o por la alteración estructural de uno de los cromosomas X, y se caracteriza por talla baja, hipogonadismo hipergonadotrópico y displasia esquelética leve.

Si bien la alteración del crecimiento puede iniciar desde la etapa prenatal, la longitud puede ser suficiente para que no se identifique a la recién nacida como portadora de RCIU, en tanto que la velocidad de crecimiento disminuye a partir de los dos años, situándose por debajo de dos desviaciones estándar alrededor de los 3 a 4 años.

La causa de la talla baja es multifactorial, pero tiene un impacto predominante la haploinsuficiencia del gen SHOX localizado en la región pseudoautosómica del cromosoma X, que ocasiona además una alteración en los huesos del carpo, cúbito y radio, conocida como deformidad de Madelung. La talla final de estas pacientes suele situarse 20 cm por debajo de la talla familiar esperada.

Las características fenotípicas en orden de frecuencia, se muestran en el Anexo de material complementario de esta sección.

¿Es una indicación formal?

Sí.

¿Por qué?

El uso de rhGH en estas pacientes fue la primera indicación aprobada para pacientes sin deficiencia de GH.

En el primer estudio se incluyeron 61 niñas de 8 a 12 años de edad que fueron tratadas durante 5.7 años a dosis de 0.33 mg/kg/semana, observándose una ganancia de talla de 7.2 cm respecto a la predicha; sin embargo, en la actualidad la evidencia indica que, si se inicia el tratamiento en los primeros 2 a 4 años de vida, y se continúa hasta el final de la pubertad, se pueden ganar hasta 20 cm de estatura.

¿Cuál es la dosis recomendada?

Se recomienda una dosis de 0.33 a 0.35 mg/kg/semana (1.0-1.05 U/kg/semana), ajustando la dosis cada 3 meses cuando es necesario, ya que con esta se pueden recuperar hasta 15 a 20 cm de talla y situar la estatura final dentro de los límites esperados para la talla familiar.

Aunque el uso concomitante de oxandrolona ha sido controversial, pues suele adelantar la maduración esquelética, dos estudios demostraron que las dosis habituales de rhGH (0.33 mg/kg/semana o 1.0 U/kg/semana) con 0.03 mg/kg/día de oxandrolona permiten una ganancia adicional de 2.3 cm y que 0.05 mg/kg/día de oxandrolona se asocia a una ganancia de 4.5 cm al final del período de tratamiento, sin que existan efectos adversos, aunque el crecimiento mamario se reporta como retrasado.^{100,101}

¿A partir de qué edad?

Lo más temprano posible, idealmente a los 2 años, aunque en muchos países se autoriza a partir de los 4 años de edad.

Cuando se inicia el manejo a los 2-3 años, y se prolonga durante todo el período de crecimiento, suele alcanzarse una estatura final similar a la talla media familiar.

Sin embargo, debe considerarse que la edad promedio en la que se establece el diagnóstico suele ser después de los 7 años, por lo que la ganancia

total de estatura en estas condiciones es menor a la óptima, lográndose sólo alcanzar las percentilas bajas de la población general.

Si el tratamiento se inicia entre los 7 y los 9 años, la ganancia total es estatura es de +2 a +3 DE; si comienza entre los 8 a los 9 años, de +1 a +2 DE; y desde los 11 años en adelante, +0.5 a +1 DE. En esta última situación, la estatura final suele ser inferior a dos DE por debajo de la media poblacional.^{102,103}

¿Cuándo debe terminar el tratamiento?

En términos generales, al terminar el período de crecimiento, aunque recientemente se ha cuestionado si no vale la pena continuarlo hasta alcanzar la masa mineral definitiva, lo que sucede entre 3 y 4 años después de terminar el crecimiento, particularmente cuando el diagnóstico y tratamiento se establece después de los 9 años de edad.

Además, debe considerarse que las niñas con síndrome de Turner requieren manejo sustitutivo con estrógenos, debido a la insuficiencia ovárica. En general, se ha aceptado que el inicio de esta terapia de reemplazo debe iniciarse entre los 12 y los 14 años (con 2 a 4 años de retraso en relación con la edad media de inicio de la pubertad en la población sana), ya permite un mayor tiempo de utilización de rhGH y por lo tanto una mejor estatura final, debido a que los estrógenos aceleran el cierre de los cartílagos de crecimiento y una vez que se inicia su uso, la estatura se mantiene en la misma percentila poblacional.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

¿Qué se debe vigilar durante y después del tratamiento?

Durante el tratamiento se debe vigilar la progresión de la longitud de manos y pies, pues frecuentemente muestran un crecimiento mayor al habitual.

El seguimiento de estas niñas no ha demostrado que existan efectos secundarios indeseables, si bien no se previenen los riesgos intrínsecos de la enfermedad por lo que se debe vigilar de forma periódica la existencia de:¹⁰⁷⁻¹¹⁶

- Deformidad de Madelung (configuración triangular del carpo con inclinación cubital de la epífisis distal del radio)
- Hipertrofia de cóndilo femoral interno y tuberosidad tibia
- Hipertensión arterial
- Diferencias en los pulsos y presión arterial entre extremidades superiores e inferiores
- Soplo a nivel de la aorta torácica y abdominal

- Función renal
- Tiroiditis autoinmune, mediante un perfil tiroideo con anticuerpos contra la tiroglobulina y contra las peroxididas tiroideas
- Glucemia en ayunas, glucemia dos horas postprandiales y HbA1c.
- Función intestinal y descartar enfermedad celiaca
- Alteraciones de la autoimagen
- Problemas para la adecuación social
- En forma periódica, pero particularmente al inicio y fin de la pubertad, se debe realizar ecocardiograma o ecografía cardiaca para evaluar el diámetro de la aorta, pues la estenosis de la aorta puede progresar conforme aumenta la edad, y al final de la pubertad y sobre todo si se desean procedimientos de fertilidad asistida, se debe realizar una resonancia magnética torácica y abdominal para descartar dilataciones de la aorta.

Insuficiencia renal crónica

¿Qué es la enfermedad?

La insuficiencia renal crónica, también llamada enfermedad renal crónica, se define como el deterioro progresivo e irreversible de la función renal que impide la eliminación de líquidos, electrolitos y productos de deshecho.

Las manifestaciones suelen ser inespecíficas, a veces reconocidas tardíamente y además pueden acompañarse de las propias de la enfermedad de base.

Cuando el filtrado glomerular es inferior al 25-35% empiezan a aumentar la urea y la creatinina, pudiendo estar los pacientes relativamente asintomáticos o bien presentando anorexia, náuseas, vómitos, anemia (cansancio, debilidad), hipertensión arterial, poliuria, nicturia, y alteraciones del potasio (espasmos y calambres musculares) y el bicarbonato.

Cuando el filtrado glomerular cae por debajo del 15% empiezan a aparecer los signos del síndrome urémico: olor a amoníaco, alteración cognitiva que va desde dificultad para concentrarse hasta somnolencia, confusión y coma profundo, polineuropatía que al principio es sensitiva pero que, si avanza, se hace también motora, osteodistrofia renal (dolor, deformidad, fracturas), prurito, falla gonadal (oligospermia en varones, trastornos menstruales e incluso amenorrea en las mujeres), edema en piernas, tobillos y pies.

¿Es una indicación formal?

Sí.

¿Por qué?

Desde la década de los noventa se empezaron a realizar estudios con el objetivo de disminuir la pérdida de estatura e intentar mejorar la talla final de estos pacientes en los que la talla baja es multifactorial (resistencia a la hormona de crecimiento, por uremia, alteraciones nutricionales, del metabolismo de fósforo y calcio)¹¹⁷

Se realizaron estudios contrastando los resultados en la etapa de diálisis peritoneal, hemodiálisis y postrasplante.

¿Cuál es la dosis recomendada?

Se encuentra entre 35-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (1.05-1.50 U/kg/semana) con la cual, además de mejorar la velocidad de crecimiento, se ha descrito una adecuada tolerancia con mínimos efectos adversos.¹¹⁸

Para el inicio de la terapia con hormona de crecimiento se deberá tener en cuenta adicionalmente el fondo de ojo, la etiología de la enfermedad renal (pacientes con nefropatía por cistinosis tienen falla de crecimiento aún con tratamiento con rhGH), los trastornos sistémicos, la adecuación de la diálisis (para pacientes con ella), el tiempo de espera para el trasplante y el grado de función del injerto y la terapia con glucocorticoides (en niños post trasplante). Igualmente se deben monitorizar factores asociados que limitan el crecimiento como la desnutrición, la acidosis metabólica, los trastornos electrolíticos, la deshidratación y la enfermedad mineral ósea incluido el hiperparatiroidismo.¹¹⁹

¿A partir de qué edad?

La evidencia ha demostrado que el inicio temprano de la terapia mejora los resultados y si bien no pone en riesgo al injerto de los pacientes trasplantados, el mejor momento para instaurar la terapia es cuando los niños se encuentran en aún en tratamiento conservador y aún no inician la pubertad.

¿Qué se debe vigilar durante y después del tratamiento?

El seguimiento se deberá realizar de manera trimestral-semestral para controlar velocidad de crecimiento, desarrollo puberal, función renal, perfil tiroideo, glicemia, calcio, fosfato, bicarbonatos y paratohormona (PTH). El tratamiento se suspende al momento del trasplante renal, cuando se presente una disminución marcada e inexplicable de la tasa de filtración glomerular estimada, cuando aparezca proteinuria significativa no explicada por recurrencia

de la enfermedad primaria en el injerto o en sospecha de malignidad, así como cuando haya alcanzado la meta con base a talla medio parental o percentila 50 para edad, cuando haya cierre epifisiario o se presenten efectos adversos como desplazamiento de epífisis femoral e hipertensión endocraneana.

Displasias esqueléticas

¿Qué es esta enfermedad?

Las displasias óseas comprenden un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por talla baja, generalmente disarmónica, y que se deben a defectos intrínsecos del hueso y el cartílago de crecimiento.

¿Es una indicación formal?

No.

¿Por qué?

Muchas de las displasias esqueléticas han sido objeto de ensayos terapéuticos con rhGH, evaluando la posibilidad de mejorar la estatura o la calidad del hueso. Los resultados son variables, en números pequeños de pacientes y en la actualidad sólo las alteraciones demostradas del gen *SHOX* tienen indicación de tratamiento con rhGH en EUA, Europa y algunos países de Latinoamérica (ver la sección siguiente).

En hipocondroplasia los resultados son muy variables, se describen posibles asociaciones entre tipos de mutaciones y respuesta al tratamiento y las probables alteraciones de las proporciones corporales. Es así como los pacientes con mutaciones diferentes a la mutación N540K del gen *FGFR3*, suelen tener mejor respuesta y menor alteración de las proporciones corporales. De hecho, se ha observado que los pacientes con esta mutación, sin tratamiento con hormona de crecimiento, durante la pubertad aumentan de forma significativa el segmento superior, acrecentado aún más la relación segmento superior/inferior y por lo tanto la desproporción corporal. Un metaanálisis sugiere cambios significativos de la velocidad de crecimiento y la desviación estándar de talla durante por lo menos tres años de tratamiento. Todas las tallas permanecieron por debajo de -2DE, sin agravamiento de la desproporción, ni aceleración de la maduración ósea. El tiempo de inicio con mejor respuesta fue durante la pubertad y las dosis oscilaron entre 0.18 mg/kg/semana (0.54 U/kg/semana) y 0.53 mg/kg/semana (1.6 U/kg/semana) con una mediana de 0.25 mg/kg/

semana (0.75 U/kg/semana). Dados los pequeños tamaños de muestra y la alta variabilidad de respuesta, no habría posibilidad de una indicación general de tratamiento con hormona de crecimiento en estos pacientes. Por lo tanto es importante individualizar e idealmente contar con un diagnóstico molecular con miras a optimizar el resultado de una eventual terapia con somatropina.^{120,121}

En la acondroplasia, la forma genética de condrodisplasia más común, los resultados de pequeños grupos tratados no muestran cambios significativos. Un metaanálisis reporta variaciones desde -5.069 DE (IC 95% -5.109 a -5.029) a -4.073 (IC 95% -4.128 a -4.019) luego de dos años de tratamiento, sin evidencia de mayores variaciones en los tres años siguientes de tratamiento. No hay claridad sobre el impacto en las proporciones corporales. Las dosis utilizadas son 45-68 µg/kg/día (1.35-2.04 U/kg/semana), pero la talla final, no muestra diferencias significativas respecto a la esperada al inicio del tratamiento, a pesar de periodos largos de intervención, razón por la que en la actualidad se exploran alternativas de terapias dirigidas específicamente a elementos del mecanismo molecular de la enfermedad como ligandos del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGR3), la señalización vía de la cinasa de MAP (MAPK), así como el receptor de tipo B del péptido atrial natriurético (NPR-B), con el objetivo de mitigar las complicaciones de esta patología, fuera de la severa talla baja, como son las apneas del sueño y el riesgo de fallecimiento por compresión de la médula espinal.^{122,123}

En osteogénesis imperfecta los datos son escasos, no concluyentes sobre el efecto en la estatura por lo que no se recomienda el uso rhGH en esta indicación. Ha habido algunas publicaciones sobre el uso combinado de rhGH con bifosfonatos con el objetivo de mejorar dolor y/o disminuir la incidencia de fracturas por su efecto en la densidad mineral ósea, sin resultados claros del beneficio del uso mixto sobre el del uso de los bifosfonatos únicamente. Un metaanálisis que buscó determinar el efecto sobre la densidad mineral ósea y el número de fracturas del tratamiento con bifosfonatos, teriparatide (PTH), rhGH, vitamina D a dosis altas o anticuerpos antiesclerotina, encontró beneficios en la densidad mineral ósea únicamente en las intervenciones con bifosfonatos o teriparatide pero sin diferencia en el número de fracturas.¹²⁴⁻¹²⁶

En otros tipos de displasias óseas como la displasia epifisiaria múltiple y la espondilo-epifisiaria (congénita y tardía) el manejo es básicamente es ortopédico y de rehabilitación con miras a modular las deformidades y la artrosis temprana y la terapia con hormona de crecimiento no está indicada.¹²⁷

¿Cuál es la dosis recomendada?

El uso de rhGH en dosis de 0.35 mg/kg/semana (1.05 U/kg/semana) aumenta la velocidad de crecimiento y con períodos de tratamiento de 6 a 7 años algunos pacientes con hipocondroplasia y con displasias metafisiarias logran una estatura superior a la percentila 3 poblacional sin que se hayan observado efectos secundarios ni modificaciones en la edad de inicio de la pubertad.

Otros autores recomiendan iniciar con 0.55 mg/kg/semana (1.65 U/kg/semana) durante los primeros 2 a 4 años de manejo (dosis de recuperación) y mantener después una dosis de mantenimiento de 0.35 a 0.45 mg/kg/semana (1.05 a 1.35 U/kg/semana).

¿A partir de qué edad?

A partir de los 2 años se observan los mejores resultados.

Sin embargo, el diagnóstico muchas veces no se sospecha hasta que ingresan a educación escolar (alrededor de los 6-7 años), cuando se hace evidente la diferencia de talla con sus compañeros.

Aun así, muchas veces se confunden con talla baja familiar (cuando uno o ambos padres se encuentran afectados), o incluso con talla baja idiopática.

¿Cuándo debe terminar el tratamiento?

Si la respuesta es adecuada, el uso de rhGH se debe mantener hasta el término del crecimiento.

¿Qué se debe vigilar durante y después del tratamiento?

- Progresión de la edad ósea
- Desarrollo y progresión de escoliosis
- Artralgias

Alteraciones del gen *SHOX*

¿Qué es esta enfermedad?

El gen *SHOX* se localiza en la región pseudoautosómica de los cromosomas X y Y, y dentro de sus funciones está la regulación del crecimiento, de la reproducción y de la diferenciación de los condrocitos, por lo que cuando existe haploinsuficiencia (pérdida de uno de los dos genes) o pérdida completa de la función (deficiencia de ambos genes), estas se encuentran afectadas ocasionando un déficit del crecimiento longitudinal de los huesos por proliferación y

diferenciación atípica de los condrocitos, que puede evidenciarse desde la etapa fetal o en la etapa postnatal, dependiendo de la severidad de la deficiencia.¹²⁸

La expresión de *SHOX* está vigente desde la semana 12 de la gestación, tanto en la zona de reserva, como proliferativa e hipertrófica del cartílago de crecimiento. Actuaría a nivel de la zona de reserva impidiendo la diferenciación del condrocito y su progresión hacia las zonas proliferativa e hipertrófica. Las localizaciones principales serían el primer y segundo arco branquiales y extremo distal de los miembros (muñeca, radio, cúbito, fémur distal y tibia), que condicionarían ulteriormente parte de la clínica observada en estos pacientes. Así, el papel regulador de *SHOX* más aceptado sería el de promotor del crecimiento lineal de las extremidades, funcionando como represor de la fusión y maduración de la fis. De esta manera contrarrestaría el efecto de los estrógenos. Ello explicaría la dominancia femenina y predominio puberal observado en la clínica de los pacientes con defectos en gen *SHOX*. De estudios más recientes se extraen interacciones complejas con otros genes reguladores de crecimiento, como *agrecan* o *FGFR-3*, que sugieren cierta lógica a la clínica de desproporción rizomélica observada en algunos pacientes de manera temprana.¹²⁹⁻¹³²

Se conocen diversos cuadros clínicos que van desde la displasia mesomélica tipo Langer (heredado con un patrón autosómico recesivo y que se manifiesta desde la etapa prenatal con gran acortamiento de extremidades), el síndrome de Léri-Weill (transmitido con un patrón autosómico dominante y con acortamiento de extremidades que varía entre leve a moderado), el síndrome de Turner (por la haploinsuficiencia del cromosoma X) y la talla baja familiar, e incluso se ha demostrado que cerca del 2% de los casos de talla baja idiopática corresponden a deficiencia del gen *SHOX* y se han evidenciado patrones hereditarios recesivos y dominantes.¹³⁴⁻¹³⁶

Las características fenotípicas en orden de frecuencia, se muestran en el Anexo de material complementario de esta sección.

La sospecha de deficiencia del gen *SHOX* se debe establecer cuando se presentan:^{136,137}

- Relación brazada-talla menor al 96.5% de lo esperado para la edad
- Talla sentada /talla de pie mayor al 55.5% de lo esperado para la edad
- Índice de masa corporal mayor a la percentila 50
- Cúbito valgo
- Acortamiento de antebrazo

- Arqueamiento de antebrazo
- Hipertrofia muscular
- Dislocación cubital

¿Es una indicación formal?

Sí.

¿Por qué?

Después de que se estableció la asociación entre la haploinsuficiencia de *SHOX* y el síndrome de Turner, la FDA no tardó mucho en aprobar el tratamiento con rhGH para los niños con deficiencia de *SHOX*. De hecho, el primer ensayo controlado aleatorizado que se realizó con rhGH en niños con haploinsuficiencia de *SHOX* no se publicó hasta 2007, un año después de la aprobación de la FDA.¹³⁸⁻¹⁴⁰

Se produce un aumento en la velocidad de crecimiento que se traduce en una talla cada vez más cercana a los estándares poblacionales.

Además, en pacientes menores de 4 años, se ha observado un mayor crecimiento de extremidades, lo que mejora la proporcionalidad corporal, en tanto que en los que están ya en el período de pubertad, el crecimiento del tronco es mayor que el de las extremidades.¹⁴¹

Los datos de seguimiento han demostrado que los niños con haploinsuficiencia de *SHOX* que comenzaron el tratamiento con rhGH en el período prepuberal pueden tener un aumento de estatura de 1.2 SDS (aproximadamente 8 cm), o incluso mayor, cuando alcanzan una estatura cercana a la adulta.

¿Cuál es la dosis recomendada?

El uso de rhGH en dosis de 0.35 mg/kg/semana (1.05 U/kg/semana) aumenta la velocidad de crecimiento de manera persistente, y con períodos de tratamiento de 6 a 7 años el 57% de los pacientes logran una estatura superior a la percentila 3 poblacional sin que se hayan observado efectos secundarios ni modificaciones en la edad de inicio de la pubertad.¹⁴²

Algunos autores recomiendan iniciar con 0.55 mg/kg/semana (1.65 U/kg/semana) durante los primeros 2 a 4 años de manejo (dosis de recuperación) y mantener después una dosis de mantenimiento de 0.35 a 0.45 mg/kg/semana (1.05 a 1.35 U/kg/semana)

¿A partir de qué edad?

A partir de los 2 años se observan los mejores resultados, aunque en muchos países se autoriza iniciar el manejo a los 4 años; sin embargo, el diagnóstico muchas veces no se sospecha hasta que ingresan a educación escolar (alrededor de los 6-7 años), cuando se hace evidente la diferencia de talla con sus compañeros.

Aun así, muchas veces se confunde la deficiencia de *SHOX* con talla baja familiar (cuando uno o ambos padres se encuentran afectados), o incluso con talla baja idiopática.¹⁴³

¿Cuándo debe terminar el tratamiento?

El uso de rhGH se debe mantener hasta el término del crecimiento.

Se ha reportado que más del 57% de los pacientes logran una estatura final dentro de parámetros poblacionales normales.

¿Qué se debe vigilar durante y después del tratamiento?

Se considera obligatorio buscar:^{144,145}

- Deformidad de Madelung (configuración triangular del carpo con inclinación cubital de la epífisis distal del radio)
- Progresión de la edad ósea
- Hipertrofia de cóndilo femoral interno y tuberosidad tibia
- Fonación por la asociación de paladar ojival y micrognatia
- Desarrollo y/o progresión de escoliosis
- Artralgias
- Función tiroidea por el riesgo de desarrollar hipotiroidismo
- Presencia y/o progresión de nevos melanocíticos, papilomas o epitelomas de piel

Síndrome de Prader Willi

¿Qué es esta enfermedad?

Es una entidad genética que afecta a varones y a mujeres, con una incidencia de uno de cada 25,000 nacidos vivos, que se debe a la falta de expresión de los genes paternos localizados en el cromosoma 15, ya sea por disomía uniparental materna del cromosoma 15, por delección o por defectos por traslocación.

Se manifiesta por hipotonía severa desde el momento del nacimiento que impide la alimentación al seno materno o incluso con biberón durante los

primeros dos a cuatro meses de vida, retraso general del desarrollo, talla baja, manos y pies pequeños, boca en carpa, ojos almendrados, criptorquidia unilateral o bilateral y trastornos del sueño acompañados por apneas de origen central y obstructivo. Alrededor de los dos a cuatro años se evidencia una disminución más acentuada de la velocidad de crecimiento, hiperfagia progresiva que ocasiona una ganancia de peso desproporcionada para la ganancia de talla hasta producir obesidad severa que no se acompaña de hiperinsulinismo ni pseudo acantosis nigricans. Durante la etapa escolar se hacen evidentes problemas de aprendizaje, conductas compulsivas, falta de control de la irritabilidad y una especial habilidad para armar rompecabezas, y más adelante hipogonadismo hipogonadotrópico.^{146,147}

Las características fenotípicas en orden de frecuencia se muestran en el Anexo de este capítulo.

Muchas de las características de los pacientes se asemejan a las observadas en niños con deficiencia de GH, incluyendo la disminución de la masa, tono y fuerza muscular, una composición corporal alterada, y de hecho en el 80% de los pacientes se puede demostrar una producción espontánea insuficiente y una respuesta subnormal a estímulos para la secreción aguda de GH, que producen una concentración baja de IGF-1, responsable de la disminución en la velocidad de crecimiento.¹⁴⁸⁻¹⁵²

Además, se ha demostrado que estos niños tienen disfunción hipotalámica, incluido un mayor riesgo de deficiencias de ACTH y TSH.¹⁵³

Si bien tienen baja producción de GH, como se ha determinado en sujetos con obesidad, los niveles de IGF-1 pueden ser bajos, lo que contrasta con los individuos obesos que generalmente tienen niveles normales y crecen normalmente.

¿Es una indicación formal?

Sí.

¿Por qué?

Si se inicia el manejo desde la etapa neonatal, no sólo mejora el crecimiento, sino que aumenta la masa y la fuerza muscular, evita la acreción de masa grasa y mantiene la composición corporal muy cerca de la observada en la población general.

Si el diagnóstico se establece de manera tardía y el manejo inicia después de los 4 años, si bien mejora notablemente la estatura, tiene mucho menor efecto sobre la masa y fuerza muscular y sobre la masa grasa.

¿Cuál es la dosis recomendada?

Sin importar la edad de inicio se recomienda una dosis de 0.35 mg/kg/semana (1.05 U/kg/semana).

¿A partir de qué edad?

El uso de rhGH en estos pacientes tiene como objetivo promover el crecimiento y mejorar la composición corporal al aumentar la masa y fuerza muscular y disminuir la masa grasa, y de hecho los estudios controlados han demostrado que si el tratamiento con rhGH se inicia en la etapa neonatal, en pocas semanas se resuelve la hipotonía, mientras que el desarrollo motor y el desempeño deportivo son completamente o casi completamente normales, no se produce talla baja, no se produce hiperfagia ni obesidad, y se mejora hasta casi normalizar la capacidad cognitiva, en tanto que si el tratamiento se inicia después de los 4 años de edad, si bien la hipotonía mejora, no se logra un desempeño deportivo normal, disminuye la masa grasa, pero no se resuelve la hiperfagia ni la obesidad; mejora la capacidad cognitiva, pero existen problemas para cursar educación a nivel de secundaria y la talla baja se resuelve de manera progresiva al aumentar la velocidad de crecimiento.¹⁵⁴⁻¹⁶²

¿Cuándo debe terminar el tratamiento?

Si bien el consenso general es que se debe mantener el uso de rhGH hasta que termine el crecimiento, se encuentran en evolución estudios prospectivos para evaluar los efectos en la edad adulta.

¿Qué se debe vigilar durante y después del tratamiento?

Debido a que el uso de rhGH no impide el desarrollo de complicaciones propias del síndrome, antes de iniciar el tratamiento, y particularmente cuando la obesidad es severa, se debe evaluar que no exista hipertrofia obstructiva de adenoides ni apnea severa durante el sueño (asociadas a muerte súbita), escoliosis torácica y/o lumbar, diabetes mellitus tipo 2 no controlada, neoplasias activas ni psicosis, y en el caso de que una o más estén presentes, se debe trabajar en conjunto con los servicios de otorrinolaringología (para evaluar la necesidad de realizar adenoidectomía profiláctica), neumología (de manera obligatoria deben realizarse estudios polisomnográficos), ortopedia (para determinar la conveniencia de realizar una cirugía correctiva de escoliosis),

oncología, psiquiatría y endocrinología (para definir el manejo de diabetes mellitus y determinar si la dosis inicial debe ser 0.17 mg/kg/semana (0.51 U/kg/semana) y aumentarla paulatinamente hasta 0.35 mg/kg/semana (1.05 U/kg/semana), manteniendo siempre las concentraciones de IGF-1 por arriba de la media, pero por debajo de +2 DE).¹⁶³⁻¹⁶⁸

Síndrome de Noonan y otras RASopatías

¿Qué es esta enfermedad?

El síndrome de Noonan forma parte de un grupo de patologías conocidas como RASopatías, que incluye además el síndrome de Noonan con lentiginosis múltiples, síndrome de Noonan con cabello anager, síndrome de Costello, Neurofibromatosis tipo I, síndrome cardio-fascio-cutáneo y síndrome de Legius. Comparten mutaciones en genes que codifican para proteínas de la vía de señalización RAS-MAP cinasas.

La vía de las RAS-MAP cinasas es una vía de señalización intracelular ampliamente conocida que vehiculiza la señal de ligandos extracelulares como hormonas, citosinas y factores de crecimiento hasta producir la transcripción en el núcleo celular, participando en procesos de proliferación, diferenciación celular y apoptosis. RAS funciona como un interruptor molecular que estimula la activación secuencial de la cascada de las MAPK, tres niveles de cinasas (RAF, MEK y ERK) que tras una sucesión de fosforilaciones acaban produciendo su efecto mediante modificación transcripcional.

La mayoría de las mutaciones descritas en estos genes son de “ganancia de función” y, en la actualidad, se considera que las RASopatías son consecuencia de un aumento de función, o al menos de una disregulación de la vía RAS-MAPK. La herencia es autosómica dominante, aunque recientemente se han descrito casos debidos a variantes bialélicas en LZTR1 que se transmitirían mediante herencia autosómica recesiva.

Se han referido una posible insensibilidad a la GH (GH normal o alta con IGF-1 e IGFBP-3 bajos) y/o alteraciones de la diferenciación de los condrocitos en el cartílago de crecimiento.¹⁶⁹⁻¹⁷⁰

Los signos y síntomas del síndrome de Noonan varían, en gran medida, según la persona, y pueden ser leves o graves. Las características pueden estar relacionadas con el gen específico que tiene la mutación.

El aspecto facial es una de las características clínicas claves en el diagnóstico del síndrome de Noonan. Estos rasgos pueden ser más pronunciados

en los bebés y en los niños pequeños, pero cambian con la edad. En la adultez, estos rasgos distintivos se vuelven más sutiles. Los rasgos pueden ser los siguientes:¹⁷¹

- La cabeza puede parecer grande, con la frente prominente y la línea de nacimiento del cabello baja en la parte posterior. El cabello suele ser rizado y grueso pero escaso.
- Los ojos están separados e inclinados hacia abajo, párpados caídos e iris azul o verde. Es frecuente que exista astigmatismo, miopía o hipermetropía, y con menor frecuencia estrabismo, nistagmo y cataratas.
- Las orejas presentan una implantación baja y están inclinadas hacia atrás. Es frecuente la hipoacusia por alteraciones neurales y/o anomalías de los huesos del oído medio.
- La nariz se encuentra hacia abajo y tiene la base ancha y la punta bulbosa.
- La boca tiene un surco profundo entre la nariz y la boca, y picos anchos en el labio superior. El surco que va desde el borde de la nariz hasta el lado de la boca se vuelve prominente con la edad. Los dientes pueden estar torcidos. Paladar alto y arqueado (55-100%), mala oclusión dental (50-67%), problemas en la articulación temporomandibular (72%) y micrognatia.
- Los rasgos faciales pueden tener un aspecto tosco, pero se vuelven más definidos con la edad. El rostro puede verse flácido e inexpressivo.
- Cuello corto y a veces alado, o músculos del cuello prominentes (trapezio).
- Esternón hundido (tórax en embudo) o levantado (tórax en quilla), teletelia.
- Cardiopatía congénita o que se manifiesta más tarde. La estenosis de la válvula pulmonar es el problema cardíaco más frecuente, que puede presentarse sola o en conjunto con otros defectos cardíacos, pero también puede existir cardiomiopatía hipertrófica, comunicación interventricular, estenosis pulmonar o aórtica, coartación de la aorta, y ritmo cardíaco irregular.
- Deformidades de la columna vertebral.
- Criptorquidia unilateral o bilateral, pubertad retrasada.

- La piel puede verse delgada y transparente con la edad.
- Trastornos hemorrágicos con hematomas y sangrados excesivos por defectos de coagulación o por tener muy pocas plaquetas. Se han descrito tiempo prolongado de sangrado, déficit de factores VIII, XI y XII, plaquetopenia y defectos de la función plaquetaria, de forma aislada o combinada. A menudo no hay correlación entre los resultados de las pruebas de coagulación y la tendencia al sangrado.
- Trastornos linfáticos pre o postnatales, y que se puede resolver espontáneamente, manifestados por linfedema de manos y pies y menos frecuentemente linfangiectasia pulmonar, intestinal o testicular, quilotórax y ascitis quilosa, vasos linfáticos hipoplásicos inguinales e ilíacos, aplasia o ausencia del conducto torácico, linfedema en escroto y vulva.
- Dificultad para el aprendizaje y problemas emocionales y de conducta.

Las características fenotípicas en orden de frecuencia se muestran en el Anexo de material complementario de esta sección.

El síndrome de Noonan puede afectar el crecimiento normal.¹⁷²

- El peso al nacer suele ser normal, pero el crecimiento se torna lento con el tiempo.
- Las dificultades para comer pueden provocar una nutrición inadecuada y un aumento de peso deficiente.
- Los niveles de la hormona del crecimiento pueden ser insuficientes.
- El período de crecimiento que se observa normalmente durante la adolescencia puede demorarse. No obstante, debido a que este trastorno causa el retraso de la madurez ósea, a veces, el crecimiento continúa en los últimos años de la adolescencia.
- La talla final suele ser baja.

¿Es una indicación formal?

Sí.

¿Por qué?

El tratamiento con rhGH fue aprobado por la FDA en 2007 y más recientemente en países de Europa, Japón y Brasil, básicamente para mejorar la talla adulta. Acelera la velocidad de crecimiento, lo que repercute en una estatura final que se puede situar dentro de los parámetros poblacionales normales.

Además, mantiene las proporciones corporales y mejora la masa y fuerza muscular.

En general, muestran una ganancia significativa de talla adulta de 1.4 ± 0.8 desviaciones estándar (correspondientes a 9.5 ± 5.4 cm), tanto para los pacientes portadores de la mutación en el gen *PTPN11* como en los que no la presentan, aunque los resultados de los estudios publicados son difíciles de comparar debido a los distintos esquemas, dosis, edades de los pacientes, y tiempos de tratamiento.¹⁷³

¿Cuál es la dosis recomendada?

El tratamiento debe ser considerado de manera individual teniendo en cuenta la edad, la talla y la patología asociada. La dosis inicial de 0.2 a 0.33 mg/kg/semana (0.6 a 1.0 U/kg/semana) puede incrementarse a 0.46 mg/kg/semana (1.38 U/kg/semana) con controles de los niveles de IGF-1, si la respuesta es pobre. Si la respuesta no es apropiada en los dos primeros años de tratamiento este debería ser suspendido.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶

¿A partir de qué edad?

Como en otras indicaciones de tratamiento con GH, la ganancia es mayor a menor edad de comienzo y se recomienda iniciar a partir de los 2 años, aunque en algunos países se autoriza el tratamiento sólo a partir de los 4 años.

¿Cuándo debe terminar el tratamiento?

Al terminar el crecimiento.

No se ha observado mejoría en la composición corporal, calidad del hueso ni en otros aspectos si se continúa en la vida adulta.

¿Qué se debe vigilar durante y después del tratamiento?

Se recomienda el seguimiento a largo plazo por un equipo multidisciplinario que incluya médicos clínicos, endocrinólogos, genetistas y cardiólogos.

Debido a que este grupo de pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasias, ocho veces superior al de la población general, se ha planteado si el tratamiento con rhGH podría aumentar su incidencia, aunque no se ha demostrado en ninguno de los estudios publicados un incremento de estas.

Destacan los gliomas (tumores neuroepiteliales disembrionarios), leucemia linfoblástica aguda, neuroblastoma y rhabdomyosarcoma. Las sustituciones

en el codón 61 y la sustitución 218C >T (p. Thr73Ile) en el gen *PTPN11*, la variante p. Thr58Ile en *KRAS*, y las alteraciones en el gen *CBL* se asocian a una mayor frecuencia de leucemia mielo monocítica juvenil (LMMJ), un trastorno mieloproliferativo grave. Los casos de LMMJ tienden a tener una presentación precoz y un curso benigno, con casos descritos de resolución espontánea. Un estudio reciente documenta, sin embargo, una mortalidad más alta de la esperada en el SN atribuible a casos de LMMJ neonatal grave y sugiere que este trastorno podría pasar desapercibido dada la evolución fatal de estos casos.

Respecto a la hipertrofia miocárdica, que pueden presentar un 20% de los pacientes, no hay evidencia de que empeore bajo tratamiento.

Además, se debe vigilar la existencia o aparición de:¹⁷⁷

- Hipotiroidismo
- Enfermedad celiaca
- Vitiligo
- Lupus eritematoso sistémico
- Uveítis anterior

Talla baja idiopática y talla baja familiar

¿Qué es esta enfermedad?

La talla baja idiopática (TBI) abarca un grupo heterogéneo de pacientes cuya talla baja no puede ser explicada por una patología subyacente conocida. Por lo tanto, constituye un diagnóstico de exclusión que requiere un exhaustivo estudio del paciente con el fin de descartar patologías endocrinológicas.

La talla baja familiar se define cuando uno o ambos padres tiene una estatura por debajo de 2 DE respecto a la media poblacional, de tal manera que la talla familiar heredada o diana, se sitúa por debajo de 2 DE por debajo de la media poblacional.

Por definición, en ambas entidades se deben cumplir las siguientes condiciones:

- a) Talla y peso normales al nacimiento.
- b) Proporciones corporales armónicas o normales.
- c) Ausencia de dismorfias sindromáticas.
- d) Sin presencia ni antecedentes de desnutrición, enfermedades sistémicas crónicas y/o de medicamentos que lesionen el crecimiento.

Para la talla baja familiar, estas condiciones también aplican para el padre y la madre.

Entre más severa sea la talla baja, probablemente haya una mejor indicación para tratar de utilizar rhGH.¹⁷⁸

¿Es una indicación formal?

En EUA la talla baja idiopática y algunos casos de talla baja familiar no sindrómica son manejados para lograr estaturas cercanas a 170 cm, bajo la aprobación en 2003 por la FDA para pacientes con talla final esperada inferior a -2.25 DE.

Posteriormente, pocos países aprobaron su uso con criterios muy estrictos; sin embargo, en Europa no se autoriza el uso de rhGH para estos fines.^{179,180}

¿Por qué?

El tratamiento con rhGH debe tener como objetivo no sólo incrementar la talla sino también lograr una mejoría en la calidad de vida. Aunque la consulta por tratamiento para mejorar la baja talla en niños con baja estatura familiar es frecuente el tratamiento con GH no debería ser considerado ni está aprobado su uso. Por otro lado, cuando alguno de los padres presente una baja talla inusual podría ser portador de una patología y por lo tanto un niño bajo con mal pronóstico de talla final debería ser incluido dentro de la categoría de baja talla idiopática y estudiado para descartar formas sutiles de displasias óseas o alteraciones génicas.

En condiciones normales, cuando el tratamiento con rhGH de la TBI ha sido aprobado en un país, deben estar claros los criterios de inclusión, la confirmación del diagnóstico y el período de tratamiento. Se propone el tratamiento con rhGH para pacientes con talla por debajo de -2.25 DE en relación con la media de referencia y velocidad de crecimiento menor al percentil 25, con edad cronológica mayor a 4 años, sin evidencia de enfermedad sistémica, endócrina, nutricional o anomalías cromosómicas, sin antecedente de retardo de crecimiento intrauterino y con nivel de GH normal. Se puede necesitar una evaluación genética previa a fin de descartar las alteraciones génicas.¹⁸¹

¿Cuál es la dosis recomendada? (recuperación vs mantenimiento)

La dosis inicial recomendada es de 0.33 mg/kg/semana (1.0 U/kg/semana).

La dosis máxima que se debe considerar en el seguimiento y de acuerdo con la velocidad de crecimiento es de 0.47 mg/kg/semana (1.41 U/kg/semana).

Durante el primer año de tratamiento se considera una respuesta adecuada el incremento de la velocidad de crecimiento equivalente a 3 cm/año o más respecto de la velocidad previa al inicio de este. El déficit de talla debe ir disminuyendo a través del curso del tratamiento.¹⁸²

¿A partir de qué edad?

Idealmente a partir de los 4 años, y como en todas las indicaciones de uso de rhGH, a menor edad es mejor la respuesta y a mayor tiempo de tratamiento es mejor la estatura final alcanzada.

La ganancia total de talla es de 5 a 8.7 cm, lo que sitúa la talla final en -1.51 DE en contraste con los grupos no tratados en los que la estatura adulta se sitúa en -2.29 DE;¹⁸³ sin embargo, otros estudios han demostrado ganancias medias de 10 cm, con máximas de 18 cm, con mejor respuesta en varones que en mujeres.¹⁸⁴

En términos generales se ha observado que se requiere por lo menos un período de 2-3 años de manejo antes de iniciar la pubertad y además es importante considerar que el tratamiento se debe continuar durante todo el brote de crecimiento de la pubertad para lograr un mejor resultado.

A mayor talla media familiar, mejor es el resultado, y en este sentido se observa una mayor respuesta en niños con talla baja idiopática que en aquellos con talla baja familiar.

También a mayor dosis (0.6 mg/kg/semana o 1.8 U/kg/semana) es mejor el resultado.¹⁸⁵

¿Cuándo debe terminar el tratamiento?

El alta del tratamiento se establece en todo paciente que presente, al final del brote de crecimiento de la pubertad una velocidad de crecimiento inferior a 2 a 2.5 cm/año durante un período de 6 meses, con edad ósea igual o mayor a 14 años en las mujeres y a 15 años en los varones.

¿Qué se debe vigilar durante y después del tratamiento?

Deben controlarse además de la respuesta de crecimiento, la tensión arterial, los niveles de IGF-1, insulina y glucemia en ayunas.

También es importante recordar que dado que la talla baja idiopática y en muchas ocasiones la talla baja familiar, engloba una gran cantidad de condiciones patológicas no identificadas, y que cada una de ellas puede asociarse con comorbilidades propias.

Sobrevivientes de neoplasias

¿Qué es esta enfermedad?

En la actualidad, cerca del 90% de niños con linfoma de Hodgkin, leucemia aguda linfoblástica y tumor de Wilms, 80% de pacientes con linfomas no Hodgkin y de neuroblastoma, y más del 65% de aquellos con tumores de sistema nervioso central, tumores hepáticos, sarcoma de Ewing y osteosarcoma tienen una sobrevida mayor a 20-25 años, por lo que nos enfrentamos con complicaciones a mediano y largo plazo ocasionadas no sólo por la enfermedad, sino además por secuelas de quimioterapia, radioterapia y cirugía.

En el 90% de los pacientes que recibieron 18 o más Gy de radioterapia, a nivel craneal, espinal, nasofaríngeo y radiación corporal total, se desarrolla deficiencia de GH en los siguientes 5-6 años.

Además, en los que recibieron 30 Gy o más, desarrollan deficiencia de otras hormonas hipofisarias (LH/FSH 90%, TSH 50%, ACTH 5-10%). Por lo tanto, cuando hay antecedentes de radioterapia con dosis total acumulada de 18 Gy o más, se debe vigilar la velocidad de crecimiento durante la infancia y la pubertad, la proporcionalidad corporal (la radioterapia tiene un mayor efecto deletéreo sobre la columna vertebral que sobre las extremidades), la masa corporal, tolerancia al ejercicio y fuerza muscular y la acumulación de grasa abdominal mediante el índice de masa corporal y la determinación de los índices de circunferencia de cintura/cadera y/o de circunferencia cintura/talla.

Ante evidencia de disminución de la velocidad de crecimiento, crecimiento de tronco y/o tolerancia al ejercicio y fuerza muscular, aunado a aumento de grasa abdominal, se debe sospechar deficiencia de GH y proceder a determinar IGF-1 y de ser necesario pruebas de estimulación de la secreción de GH.¹⁸⁶⁻¹⁹⁰

¿Es una indicación formal?

Aún existe controversia de si se trata de una indicación formal o relativa; sin embargo, debe considerarse que cuando existe deficiencia de GH deberá considerarse como una indicación formal.

¿Por qué?

En pacientes sobrevivientes de neoplasias la decisión del tratamiento debe tomarse de manera conjunta entre el endocrinólogo y el oncólogo y debe ser consensuada con la familia.

Debe informarse a la familia sobre los posibles riesgos y señalar que aún no existen suficientes evidencias de aumento de recurrencia del tumor primario durante la terapéutica con rhGH en pacientes que recibieron tratamiento satisfactorio de su enfermedad de base y que, por otra parte, el riesgo a largo plazo en la vida adulta de que exista una mayor incidencia y mortalidad por cáncer aún no se encuentra bien dilucidado; sin embargo, los estudios más recientes indican que la posibilidad de recurrencia tumoral en pacientes en tratamiento con rhGH es 0.57 (0.31-1.02) menor que la observada en los que no la reciben, y que el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia es 1.34 (0.92-1.96) veces superior en los manejados con rhGH, pero todos los que las desarrollaron recibieron radioterapia. Cuando se analiza por separado aquellos que recibieron y no recibieron radioterapia, el desarrollo de una segunda neoplasia es de 1.47 y 0.82, respectivamente.

En términos generales, se puede señalar que la evidencia viene aumentando sobre el hecho de que el uso de rhGH no se asocia a recurrencia de la neoplasia ni a la generación de una segunda neoplasia.¹⁹¹⁻¹⁹⁴

¿Cuál es la dosis recomendada?

La dosis recomendada va desde 0.175 hasta 0.33 mg/kg/semana (0.5 hasta 1.0 U/kg/semana).

¿A partir de qué edad?

Para el inicio de la GH se requiere documentar que existe deficiencia de GH, y evidencia de que hay curación del tumor primario, certificada por el oncólogo de cabecera. Es recomendable un período de espera de 12 meses entre la finalización de la terapia oncológica y el inicio del tratamiento con GH.¹⁹⁵

¿Cuándo debe terminar el tratamiento?

El alta del tratamiento se establece en todo paciente que presente una velocidad de crecimiento inferior a 2 a 2.5 cm/año en un período de 6 meses, con edad ósea igual o mayor a 14 años en mujeres y a 15 años en varones.

¿Qué se debe vigilar durante y después del tratamiento?

En los pacientes que recibieron radioterapia que involucra a la columna vertebral, esta presentará un crecimiento limitado a dosis convencionales, y se podrá aumentar la desproporción entre la longitud del tronco y la de las piernas.

Durante el tratamiento se deben controlar los niveles de IGF-1 cada 6 a 12 meses, manteniéndolos dentro del rango normal para edad, sexo y estadio puberal del paciente. Se requiere certificación periódica por oncólogo tratante informando acerca de la permanencia en remisión del tumor primario.¹⁹⁶

Contraindicaciones generales para el uso de rhGH

Cuando un individuo presente una o más de las siguientes condiciones, debe diferirse el tratamiento hasta haberla resuelto o neutralizado:

- No existe diagnóstico etiológico.
- Existe diagnóstico etiológico, pero no se ha realizado tratamiento de la patología de base.
- Existe diagnóstico etiológico y se han implementado medidas terapéuticas apropiadas, pero las condiciones del paciente, su respuesta terapéutica, su adherencia o dos o más de ellas, son insuficientes para garantizar que se logren los objetivos o se cumplan las metas de seguridad y eficacia, utilidad y eficiencia.
- Se utilizan una dosis de hidrocortisona igual o superior a 30 mg/m²/día, o su equivalente para otros glucocorticoides (prednisona, prednisolona, dexametasona, etcétera).
- Existe un riesgo elevado de presentar efectos adversos severos.
- Inmediatamente después de una cirugía cardiovascular o cerebral y/o el o la paciente se encuentra en una Unidad de Cuidados Intensivos.
- No se tiene la certeza de que se pueda adquirir la hormona durante el tiempo mínimo necesario.

Por otro lado, se recomienda no iniciar tratamiento con rhGH cuando:

- La edad ósea es mayor a 13 años en las mujeres o 14.5 años en los varones.
- La velocidad de crecimiento, después del desarrollo puberal espontáneo o inducido es menor a 1 o 2 cm/año (crecimiento casi final).
- Existe un riesgo muy elevado de morbilidad y/o mortalidad.
- La relación de costo-beneficio (eficiencia), es francamente inadecuada.

Recomendaciones generales para el uso de hGH

En términos generales, e independientemente de la causa que motive el uso de rhGH, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:¹⁹⁷⁻²¹³

- Como en muchas enfermedades crónicas, el éxito del tratamiento depende del grado de compromiso de los padres y del paciente para mantener un tratamiento adecuado.
- Es por ello indispensable explicar y concientizar al paciente y a su familia sobre la importancia de seguir correctamente las indicaciones del médico tratante, y reforzar estos conceptos en cada consulta, resaltando los éxitos conseguidos hasta ese momento.
- La dosis ponderal puede variar desde 0.175 hasta 0.35 o, incluso, 0.46 mg/kg/semana, (0.5 hasta 1.05 o incluso 1.38 U/kg/semana) y debe definirse desde el inicio del tratamiento de acuerdo con las características particulares de cada individuo (diagnóstico, edad, género, uso de medicamentos concomitantes, comorbilidades, riesgos, etcétera).
- A mayor deficiencia de GH, mejor es la respuesta.
- A mayor dosis ponderal “segura”, mayor es la velocidad de crecimiento y a mayor tiempo de tratamiento, mayor es la estatura final lograda.
- La utilización todos los días de la semana produce mejores resultados que 6 (efectividad del 85%), 5 (efectividad del 71%), o 3 (efectividad del 43%) dosis semanales, lo que se debe tener en consideración tanto para la prescripción, como para la educación del paciente y su familia, así como para la vigilancia de la adherencia. Los análogos de rhGH de acción prolongada para aplicación semanal, quincenal, mensual y trimestral, se encuentran en la actualidad en protocolos de investigación que corresponden a la fase III. Aun manteniendo la misma dosis semanal, la aplicación en 7 días vs 2-3 veces por semana produce una mayor velocidad de crecimiento 7.4 vs 5.3 cm/año, respectivamente), y una mayor ganancia de talla (4.27 vs. 1.95 DE, respectivamente).
- La adherencia al tratamiento es un punto clave en la optimización de los efectos. Si esta es superior al 90% la velocidad de crecimiento es adecuada, pero por debajo de este porcentaje, cada 10% menor

representa una velocidad de crecimiento 10-15% menor; por ejemplo, Aydin y colaboradores demostraron que cuando existe una buena adherencia ($\geq 90\%$), la velocidad de crecimiento es significativamente mejor (9.1 ± 2.7 cm/año), que cuando es regular o mala ($\leq 60\%$, con velocidad de crecimiento de 7.6 ± 1.6 cm/año). Es por lo tanto indispensable tener en consideración los siguientes puntos:

- a) La adherencia disminuye conforme aumenta la duración del tratamiento.
 - b) Se debe analizar las características sociales, culturales, afectivas, psicológicas e incluso económicas de la familia, antes de decidir iniciar el tratamiento.
 - c) Se debe explicar detalladamente la relación adherencia-beneficio y conseguir un compromiso familiar para asegurar una buena adherencia.
 - d) Las mayores fallas a la adherencia se observan durante la pubertad, en familias no integradas y/o en familias con disfunción psicológica y afectiva. Algunos médicos recomiendan administrar sólo 6 veces a la semana que insistir en la aplicación de todos los días, pues esto se asocia a mayor adherencia, sobre todo cuando empiezan a dormir en casas de amigos una noche o a asistir a fiestas o a lugares para bailar. Además, no hay tanto diferencia en la ganancia de talla anual cuando se comparan 6 vs. 7 aplicaciones a la semana.
 - e) La adherencia es mejor en varones que en mujeres.
 - f) Se debe plantear el análisis periódico con la familia de la velocidad de crecimiento lograda, la ganancia de estatura observada, la talla final que se espera alcanzar y el deseo de continuar el tratamiento.
- La hora de aplicación más favorable es entre las 21 y las 23 horas, particularmente en pacientes que no tienen deficiencia de GH, y debe inyectarse cada 24 horas. Históricamente, la recomendación de aplicación nocturna se hizo porque la secreción de GH se observa con picos más altos y anchos durante las etapas 3 y 4 del sueño más profundo asociado a movimientos oculares no rápidos, conocido como sueño de ondas lentas.
 - Si bien la GH debe mantenerse preferentemente refrigerada a temperaturas entre 2 y 8°C, no debe aplicarse a menos de 15°C (debido

a que pueden formarse agregados multi y macromoleculares que impiden su absorción), por lo que se recomienda sacarla del refrigerador 30 a 40 minutos antes de aplicarla. Este lapso puede aumentarse hasta 60 minutos cuando la pluma inyectora o el dispositivo de aplicación son de plástico metalizado o de metal.

- Algunas preparaciones pueden permanecer, una vez que se inicia el uso del cartucho, 28 días fuera de refrigeración, siempre y cuando la temperatura ambiental sea menor a 25°C, por lo que deberá consultarse las indicaciones del fabricante.
- No se debe agitar vigorosamente la preparación comercial, ya que la rhGH es sensible a traumatismos y se puede provocar la generación de fragmentos biológicamente inactivos.
- La talla final es mayor a menor edad cronológica y edad ósea al inicio del tratamiento, a mayor estatura y menor velocidad de crecimiento al inicio del tratamiento, mayor talla diana familiar, mayor duración del tratamiento y mayor edad de inicio espontáneo o inducido de la pubertad, siempre y cuando esta inicie dentro de límites fisiológicos.
- De existir, se deben tener en consideración los modelos predictivos de crecimiento con el uso de rhGH para evaluar la respuesta de cada individuo.
- Es conveniente, en todos los casos, determinar periódicamente las concentraciones en sangre de IGF-1 (que deben mantenerse por arriba de la media, pero por debajo de +2 DE), y de la hemoglobina glucosilada A1C, así como la progresión semestral o anual de la edad ósea.
- Aunque la rhGH es segura y no se han demostrado efectos adversos, los factores de riesgo intrínsecos de cada paciente deben evaluarse de manera periódica (desarrollo de neoplasias, diabetes mellitus, escoliosis, aparición de otras deficiencias hormonales, desarrollo de enfermedades autoinmunes, etcétera).
- Durante el período de tratamiento, el análisis de la velocidad de crecimiento es igual o incluso más importante que los niveles de IGF-1, para definir si es necesario ajustar la dosis.
 - a) Esto es especialmente importante en pacientes con mala adherencia, que se aplican la rhGH sólo 3 o 4 veces por semana, pero

que la semana previa a realizar los estudios de IGF-1, se aplican el doble de la dosis y así garantizan niveles normales o incluso elevados de IGF-1.

- b) En pacientes con buena velocidad de crecimiento, no es recomendable determinar IGF-1 más de 1 o 2 veces al año.
- c) Además, se ha demostrado que hay una gran variabilidad de sensibilidad, de tal manera que una misma dosis ponderal produce valores muy variados de IGF-1, no sólo entre pacientes sino incluso en el mismo paciente a diferentes edades.

Se debe considerar que existe una mala respuesta al tratamiento, cuando:

- La modificación en la velocidad de crecimiento es menor a 2 cm/año.
- La diferencia en la velocidad de crecimiento es menor a 0 DE.
- La diferencia de estatura es menor a 0.3 DE/año en los primeros 6 a 12 meses de tratamiento.

Cuando la respuesta es menor de la esperada o predicha, se deben descartar una o más de las siguientes condiciones:

- Mala adherencia al tratamiento.
- Preparación y/o aplicaciones inadecuadas del medicamento.
- Horario de administración.
- Desarrollo de escoliosis
- Dosis de esteroides u otros medicamentos concomitantes que pueden disminuir o incluso bloquear el efecto de la hormona.
- Desbalance nutricional no diagnosticado.
- Enfermedad crónica no diagnosticada, mal controlada o exacerbada (enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Hirschprung, hipotiroidismo, síndromes genéticos, displasia ósea, etcétera).
- Cambios psicológicos y/o sociales en el paciente y/o en la familia.
- Presencia de anticuerpos contra rhGH.
- Diagnóstico equivocado.

Si no se encuentra ninguna causa para la respuesta subóptima, es aconsejable aumentar la dosis para lograr mayores niveles de IGF-1 hasta +2 DE.

Si a pesar de lo anterior no se logra una buena respuesta, se debe considerar suspender el tratamiento.

Qué estudios se deben realizar (por qué, periodicidad)

Las indicaciones sobre el seguimiento del tratamiento con rhGH se basan principalmente en recomendaciones de expertos. La analítica se propone de manera semestral o anual salvo que algún parámetro se altere y requiera revaloración más frecuente. De manera general se sugiere la valoración periódica de IGF-1, IGFBP-3, TSH, T4L y HbA1c y edad ósea o carpograma, para vigilancia de la bioseguridad y el seguimiento del impacto de la nueva dinámica del crecimiento sobre la maduración ósea. Dependiendo de la indicación se adicionarán otros paraclínicos con glicemia, insulinemia, perfil lipídico, hemograma, imágenes de columna entre otros, como en el caso de las pacientes con Turner, retraso de crecimiento intrauterino y síndrome de Prader-Willi.

La determinación de niveles de IGF-1 se recomienda hacer en forma semestral o anual, o bien en el primer mes posterior a la modificación de la dosis, en la mañana y con un ayuno menor a 12 horas.

En una encuesta realizada entre miembros de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica (SLEP), la mayoría evalúan la maduración esquelética, los niveles de IGF-1 y el perfil tiroideo. Existe variabilidad sobre la realización de HbA1c, glicemia, perfil de lípidos, insulina y pruebas de función hepática. En algunos países no hay requerimientos obligatorios sobre el tipo de paraclínicos a realizar para el seguimiento ni la periodicidad.^{13,214,215}

Después del final de tratamiento en algunos grupos con riesgos propios de su patología de base por ejemplo déficit congénito o adquirido de GH, retraso de crecimiento intrauterino, y síndrome de Turner se debería monitorizar, el perfil metabólico, la composición corporal y la densitometría ósea durante la etapa de transición, y de manera individual evaluar la pertinencia de verificar la secreción dinámica de hormona de crecimiento en los pacientes deficitarios.^{216,217}

Uso de GH durante la pubertad

Se ha demostrado que los niños con pubertad ausente o retardada como resultado del déficit de GH y de gonadotrofinas combinados presentan alturas superiores a los niños con déficit de GH aislado que han tenido una pubertad espontánea.

Tanto en pacientes con deficiencia de GH como en los que no la tienen (síndromes genéticos, talla baja idiopática, talla baja familiar, insuficiencia renal crónica, etcétera), no existe consenso en la bibliografía sobre el resultado favorable de aumentar la dosis de GH en pubertad.

Algunos estudios han demostrado que al inicio de la pubertad (volumen testicular igual o mayor a 4cc en varones y Tanner mamario II en mujeres), se debe modificar la dosis de rhGH de acuerdo a las siguientes consideraciones:²¹⁸⁻²²⁹

- a) Si no es necesario mantener un crecimiento de recuperación y sólo hay que tratar de alcanzar una velocidad de crecimiento similar a la del brote puberal de crecimiento, la dosis debe aumentarse 25-35% respecto a la utilizada en la etapa prepuberal.
- b) Cuando aún es necesario mantener un crecimiento de recuperación, y por lo tanto crecer a mayor velocidad de lo esperado para el brote de crecimiento de la pubertad, la dosis de rhGH debe aumentarse 40-50%; sin embargo, algunos estudios han señalado que este aumento en la dosis puede acompañarse de una aceleración de la velocidad de maduración esquelética, obteniéndose una ganancia pobre de talla.
- c) También puede considerarse utilizar análogos de la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas hipofisarias (GnRH), para bloquear la pubertad y lentificar (o incluso detener la maduración esquelética), aumentando así el tiempo de crecimiento prepuberal y logrando una mayor estatura al prolongar la etapa de crecimiento. En estas condiciones se debe seguir utilizando la dosis prepuberal. Esta parece ser la mejor opción para mantener una ganancia adecuada de talla final.
- d) Finalmente, si no se quiere bloquear la pubertad por condiciones sociales, psicológicas o afectivas, se puede asociar a la rhGH a dosis puberales, el uso de inhibidores de la aromataza esteroideos que

bloquean a la aromatasas en forma reversible (letrozol, anastrozol), durante 4 años o más. Los inhibidores de aromatasas se usan con la finalidad de disminuir la velocidad de maduración esquelética y prolongar el período de crecimiento.

¿Es necesaria la etapa de transición?

La etapa de transición ha sido definida como el período entre la finalización de la pubertad y la adquisición de la maduración física completa.

En forma práctica se inicia cuando finalizado el crecimiento lineal los pacientes son derivados al endocrinólogo de adultos con el fin de revalorar su secreción de GH y establecer o no la necesidad de reemplazo. Idealmente, la última etapa del seguimiento pediátrico debería hacerse en forma compartida con los endocrinólogos que realizaran el seguimiento en la vida adulta, esto no siempre es posible. Una solución intermedia sería contar con unidades de derivación que centralicen el seguimiento de estos pacientes.

En adultos con deficiencia de GH han sido descritos que hay disminución de la masa magra, alteración del metabolismo lipídico y de la densidad mineral ósea, aumento del riesgo cardiovascular y alteraciones de la calidad de vida por lo que se ha propuesto revalorar la secreción de GH una vez finalizado el crecimiento y retomar el tratamiento a la dosis de adulto en los pacientes con persistencia de la deficiencia.

Un porcentaje de niños con diagnóstico de deficiencia de GH no confirman la deficiencia cuando se los revalora en el período de transición por lo que se recomienda la reevaluación, excepto para aquellos con diagnóstico de deficiencia de GH de origen genético, con defectos estructurales hipotálamo-hipofisario o portadores de deficiencias hormonales múltiples en los que las posibilidades de recuperación de la secreción de GH son bajas. Se recomienda reevaluar a los pacientes con deficiencia aislada de GH asociada con sólo una deficiencia de otra hormona hipofisaria y a los que tengan diagnóstico de deficiencia de GH post radioterapia. Si los niveles de IGF-1 son bajos se recomienda realizar una prueba de estímulo siendo la recomendada la prueba de estimulación mediante hipoglucemia inducida por insulina, que puede hacerse a partir de los treinta días de suspendido el tratamiento.

El seguimiento y control de los pacientes con insuficiencia hipotálamo hipofisaria en una unidad especializada mejora además el cumplimiento del

tratamiento en los que requieren manejo con hormonas tiroideas, corticoides o esteroides sexuales y contribuye a una mejor calidad de vida.²³⁰⁻²³²

¿Hay indicaciones familiares y/o socioculturales válidas para el uso de hGH con el fin de mejorar la calidad de vida?

La talla baja es considerada por algunos como una discapacidad física que ocasiona al niño dificultades en las actividades cotidianas que pueden convertirse en un problema en su vida actual o futura. Por lo tanto, los beneficios del tratamiento con rhGH podrían incluir no sólo los beneficios físicos, sino además la mejoría en la función psicosocial a través del incremento de la talla, mejorando la calidad de vida.

La visión de la sociedad en las últimas décadas respecto a que ser más alto es mejor y que la talla baja obstaculiza el éxito y la talla alta lo facilita, aunado a una mayor disponibilidad de rhGH, incrementa el deseo de los padres por acceder a esta terapéutica.

Algunas familias buscan tratamiento con rhGH para evitar la desventaja en el rendimiento deportivo debido a la talla del niño.

No obstante, la indicación de un tratamiento debe realizarse sólo si la talla baja condiciona una discapacidad física actual o futura, y debe individualizarse en cada caso, e incluso, en pacientes específicos es útil el acompañamiento psicológico del paciente y de su familia, considerando que la sensación de discapacidad es muy personal, y asociada a otras situaciones que no se van a mejorar necesariamente con el tratamiento con rhGH.²³³

Hormona de crecimiento de larga duración

La rhGH está actualmente aprobada para su uso en niños y adultos con deficiencia de GH en muchos países con relativamente pocos efectos secundarios. No obstante, las inyecciones diarias pueden ser dolorosas y asociarse a angustia para algunos pacientes, lo que a menudo resulta en incumplimiento y reducción de los resultados del tratamiento.

Esto ha impulsado el desarrollo de numerosos análogos de GH de acción prolongada (LAGH) que permiten una frecuencia de inyección disminuida, que varía de semanal, quincenal a mensual. Estos análogos de LAGH son atractivos, ya que teóricamente pueden ofrecer una mayor aceptación, tolerabilidad y flexibilidad terapéutica por parte del paciente.

Por el contrario, también puede haber dificultades para estos análogos de LAGH, incluido un perfil de GH no fisiológico y diferentes estructuras moleculares que plantean problemas clínicos potenciales en términos de inicio de la dosis, monitorización terapéutica, incidencia y duración de los efectos secundarios y seguridad a largo plazo.

Además, las fluctuaciones de los niveles séricos pico y mínimo de GH e IGF-1 y las variaciones en la eficacia terapéutica pueden depender de la tecnología utilizada para prolongar la acción de la GH. Estudios previos de algunos análogos de LAGH han demostrado la no inferioridad en comparación con la rhGH diaria en términos de mayor velocidad de crecimiento y mejor composición corporal en niños y adultos con deficiencia de GH, respectivamente, sin eventos adversos significativos no anticipados.

En la actualidad, dos análogos de LAGH se comercializan en Asia, uno aprobado recientemente en los Estados Unidos de Norteamérica, otro aprobado previamente pero no comercializado en Europa y varios otros que atraviesan diversas etapas de desarrollo clínico.

Los métodos para crear preparaciones de LAGH se pueden clasificar en formulaciones que crean un depósito subcutáneo desde el cual la GH nativa o modificada se difunde lentamente hacia la vasculatura, y formulaciones que permiten una rápida absorción desde el sitio de administración subcutánea, pero una lenta eliminación de la circulación. Los métodos de desarrollo han incluido complejos reversibles para estabilizar la rhGH, la fabricación de preparaciones de liberación sostenida que utilizan diversas matrices para contener la rhGH y modificaciones estructurales de la rhGH. Las modificaciones

estructurales que prolongan la vida media pueden alterar la potencia y cambiar la afinidad de unión al receptor. En teoría, una potencia reducida combinada con una vida media más larga debería aumentar la exposición y compensar, pero este equilibrio ha sido difícil de lograr.

El primer intento de crear una formulación de LAGH fue un depósito de rhGH preparado en una solución de gelatina. Esta formulación no logró alcanzar concentraciones sistémicas satisfactorias de GH.²³⁴

Después de este intento, el siguiente gran avance fue la inclusión de rhGH no modificada dentro de microesferas biodegradables que dio como resultado una liberación sostenida de rhGH durante un período de un mes. Los niveles séricos de IGF-1 aumentaron durante los primeros 14 a 17 días y la liberación lenta continua de GH se extendió a casi 60 días, pero los eventos adversos relacionados con el lugar de la inyección, incluidos nódulos, eritema y dolor post inyección, el hecho de que en niños de más de 30 kg, se requerían múltiples inyecciones para proporcionar la dosis deseada y los problemas de fabricación a gran escala, limitaron la producción continua y finalmente llevaron a la interrupción de su fabricación en 2004. Actualmente se encuentra en desarrollo utilizando tecnología de microesferas, en la que la rhGH nativa se incorpora en microesferas de hialuronato de sodio suspendidas en triglicéridos de cadena media antes de la inyección. La liberación de rhGH nativa de las microesferas está regulada por la hialuronidasa tisular en los lugares de inyección. Los estudios farmacocinéticos han demostrado el potencial de la dosificación semanal.²³⁵⁻²⁴¹

Formulaciones pegiladas

El polietilenglicol (PEG) es un polímero hidrófilo con baja inmunogenicidad que se ha utilizado para modificar proteínas y péptidos terapéuticos para aumentar la solubilidad, reducir la toxicidad y prolongar la vida media de la circulación, pero aumenta el peso molecular. Los primeros hidrogeles de rhGH-PEGilada, formados por la reticulación de monómeros de PEG, tenían una gran cantidad de efectos indeseables. La modificación del PEG con grupos terminales fluoro carbonados resultó en mejores formas de liberación sostenida, aunque los estudios de toxicidad a dosis repetidas en monos cynomolgus que recibieron restos de PEG >40 kDa durante al menos 6 semanas mostraron vacuolación celular en las células epiteliales del plexo coroideo

y otros tejidos. Se encontró, además, que múltiples versiones tempranas de GH PEGilada causan lipoatrofia en el lugar de la inyección que se cree que está relacionada con la absorción retardada de LAGH de alto peso molecular en la ubicación del depósito subcutáneo. Este evento adverso condujo posteriormente a la interrupción del desarrollo de numerosos productos de rhGH PEGilada.

En la actualidad, una formulación de rhGH PEGilada unida permanentemente a través de su extremo amino a un residuo de PEG hidrófilo ramificado de 40 kDa, no ha demostrado lipoatrofia y los estudios farmacocinéticos demostraron el potencial de la dosificación una vez a la semana en pacientes con deficiencia congénita y adquirida de GH.²⁴²⁻²⁵⁰

Formulaciones profármacos

La generación de LAGH mediante la unión de rhGH de forma reversible a un portador de acción prolongada para formar un profármaco se ha investigado como un medio para liberar rhGH durante un período definido. En la actualidad, el único producto en estudio utiliza rhGH unida a ACP-001, tiene un peso molecular de 22 kDa no modificado covalentemente a un portador de PEG a través de un ligador hidrolizable. Las características del enlazador hidrolizable determinan el pH, la temperatura y el período de tiempo durante el cual se libera la rhGH sin modificar. Los estudios farmacocinéticos en humanos han demostrado una buena respuesta con aplicación semanal.^{251,252}

rhGH modificada con aumento de la unión a albúmina

Un método para prolongar la vida media de un medicamento es aumentar su afinidad por las proteínas séricas comunes, como la albúmina. Uno de los estudios utiliza un derivado reversible de rhGH que se une a la albúmina, en el que un ácido graso con propiedades de unión a la albúmina no covalentes se ha conjugado mediante alquilación a rhGH con un sólo cambio de aminoácido que da como resultado una molécula de 23 kDa. La modificación de la proteína denominada somapacitan para promover la unión de la albúmina, agregando un enlazador de ácido graso, se ha utilizado con éxito en otros productos disponibles comercialmente para prolongar la vida media: insulina detemir (ácido mirístico C14 enlazado por lisina nativa), insulina degludec (ácido palmítico

C16 enlazado vía ácido glutámico a lisina nativa), liraglutida (ácido palmítico C16 unido por glutamato agregado a lisina nativa) y semaglutida (ácido esteárico C18 unido a lisina nativa con un espaciador hidrófilo). Los estudios farmacocinéticos han demostrado una buena respuesta con aplicación semanal.²⁵³⁻²⁵⁵

Proteínas de fusión

La estructura y el tamaño de la GH se conservan estrechamente en diversas especies animales, con un peso molecular que varía de 19.4 a 22 kDa. Esta conservación de tamaño puede representar un control evolutivo para permitir que la GH transite por tejidos menos vascularizados (grasa, hueso y placas de crecimiento) y tejidos bien vascularizados (músculo, corazón). Los estudios con dextranos marcados muestran un límite de peso molecular de 40 kDa para la difusión en la placa de crecimiento de los ratones, pero otros estudios sugieren que el límite de peso molecular de penetración del cartílago de la proteína puede estar en realidad entre 240 y 440 kDa.

Las proteínas de fusión prolongan la vida media y reducen el aclaramiento de rhGH, pero pueden aumentar drásticamente el peso molecular, lo que puede afectar la penetración tisular. Las proteínas de fusión de GH se han desarrollado con albúmina, fragmentos de inmunoglobulina personalizados, el segmento extracelular de la proteína de unión a GH del receptor de GH, el péptido C-terminal de la gonadotropina coriónica humana, una forma de ingeniería de alfa-1 anti tripsina y secuencias de aminoácidos sin sentido.

Se ha demostrado que las proteínas de fusión que consisten en IGF-1 unido a un fragmento de anticuerpo de 58 kDa con alta afinidad por la proteína matrilina-3 específica del cartílago promueven el crecimiento óseo lineal en ratones. Teóricamente, los análogos de GH > 40 kDa pueden ser capaces de generar IGF-1 hepático, pero no pueden activar la lipólisis en el tejido adiposo o promover la entrada de condrocitos en reposo en la zona proliferativa de la placa de crecimiento. Por lo tanto, las proteínas de fusión de GH grandes pueden generar una respuesta que es más característica de la terapia con IGF-1 con un crecimiento subóptimo y un aumento de la masa grasa/índice de masa corporal; sin embargo, la capacidad de LAGH para alcanzar diferentes tejidos diana puede depender de características distintas del tamaño molecular, incluida la carga de la molécula.^{256,257}

Múltiples preparaciones de LAGH se encuentran actualmente en diversas etapas de desarrollo, lo que permitiría disminuir la frecuencia de inyección de rhGH de diaria a semanal o mensual, como ya se mencionó. Los atributos de las preparaciones de LAGH, incluido el peso molecular y la carga iónica, pueden afectar el acceso de LAGH a los tejidos diana dando lugar a diferencias en la eficacia y la seguridad. Después de la administración de LAGH, los niveles séricos máximos y mínimos de GH e IGF-1 pueden variar según el mecanismo utilizado para prolongar la acción de la GH. La relación de las elevaciones transitorias de GH e IGF-1 con la eficacia y la seguridad aún no se ha dilucidado. Los ensayos controlados aleatorios de algunas preparaciones de LAGH han informado de no inferioridad en comparación con la rhGH diaria para mejorar la velocidad de crecimiento y la composición corporal en pacientes con deficiencia congénita o adquirida de GH, sin que se hayan informado nuevos eventos adversos relacionados con LAGH durante la terapia a corto plazo.²⁵⁸

Aún hay una serie de preguntas que se deberán responder en relación con la LAGH, incluidos los métodos de ajuste de dosis, el momento para monitorizar IGF-1, la seguridad, la eficacia y la rentabilidad. Se necesitará una vigilancia a largo plazo de la eficacia y seguridad para responder a estas importantes preguntas clínicas.²⁵⁹

- ¿Hay consecuencias metabólicas de la elevación prolongada de LAGH en la circulación?
- ¿Se prolongan los efectos secundarios con las preparaciones de LAGH?
- Debido a que las preparaciones de LAGH con moléculas de gran tamaño pueden afectar su capacidad para penetrar en todos los tejidos, ¿diferirán sus efectos metabólicos y de crecimiento de la rhGH diaria y de otras preparaciones de LAGH?
- La farmacodinámica y la farmacocinética de diferentes preparaciones de LAGH dan como resultado perfiles de IGF-1 sérico que difieren de la rhGH diaria.
- En relación con las diferentes preparaciones de LAGH, ¿cómo y cuándo se deben medir los niveles séricos de IGF-1 para monitorear la seguridad? ¿Será útil su medición para guiar la titulación de la dosificación de LAGH? En general, se recomienda determinar IGF-1 a los 3 o 4 días después de la aplicación, pero hay que considerar que hay una gran variación en las respuestas individuales.

- Debido a que las nuevas preparaciones de LAGH se están investigando como no inferiores a la rhGH diaria, ¿serán una terapia alternativa rentable?
- ¿Recibirá LAGH la aprobación regulatoria si la conveniencia no se acepta como valor agregado?
- ¿LAGH (intervalo semanal o más largo) realmente mejorará el cumplimiento y la eficacia en comparación con la rhGH diaria?
- ¿Los efectos de las preparaciones de LAGH son duraderos a largo plazo?
- ¿El perfil de seguridad de las preparaciones de LAGH será diferente al de la rhGH diaria?

Por lo tanto, se requieren estudios a largo plazo para demostrar la seguridad, siguiendo a los pacientes incluso hasta la vida adulta, para resolver estos interrogantes.

Referencias

1. Raben, MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18:901-903.
2. Frasier SD. The not-so-good old days: working with pituitary growth hormone in North America, 1956 to 1985. *J Pediatr* 1997;131:S1-S4.
3. Cronin MJ. Pioneering recombinant growth hormone manufacturing: pounds produced per mile of height. *J Pediatr* 1997;131:S5-S7.
4. Kaplan SL, Underwood LE, August GP, Bell JJ, Blethen SL, Blizzard RM, et al. Clinical studies with recombinant-DNA-derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children. *Lancet* 1986;1(8483):697-700. doi: 10.1016/S0140-6736(86)91098-6.
5. Lindholm J. Growth hormone: historical notes. *Pituitary* 2006;9:5-10.
6. Ayyar VS. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15(Suppl3):S162-S165.
7. FDA Approves Genentech's Drug to Treat Children's Growth Disorder. 1985. Disponible en: <http://www.gene.com/media/press-releases/4235/1985-10-18/fda-approves-genentechs-drug-to-treat-ch>. Último acceso: 4-Abril-2015
8. Cohen LE. Discovery of Growth Hormone and Synthesis of Recombinant Human Growth Hormone, en Cohen LE (Editor): *Growth Hormone Deficiency: Physiology and Clinical Management*. Springer International Publishing Switzerland. ISBN 978-3-319-28036-3. 2016 páginas 1-7.
9. Calzada-León Raúl. Uso de GH humana recombinante. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017;55(2):196-213.

10. Pozo Román J. Indicaciones de la hormona de crecimiento y posibles indicaciones futuras *Pediatr Integral* 2003;VII(7):512-525.
11. López Tricas. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/obituarios/obituario-de-robert-martin-blizzard-la-hormona-de-crecimiento>
12. Gómez Gila AL. Controversias en el tratamiento con hormona de crecimiento en la talla baja idiopática. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018;9(Suppl 1).
13. Ross RJ, Buchanan CR. Growth hormone secretion: its regulation and the influence of nutritional factors. *Nutr Res Rev* 1990;3:143-162.
14. Perrini S, Carreira MC, Conserva A, Laviola L, Giorgino F. Metabolic implications of growth hormone therapy. *J Endocrinol Invest* 2008;31:79-84.
15. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 2008;29:535-559.
16. Perrini S, Laviola L, Carreira MC, Cignarelli A, Natalicchio A, Giorgino F. The GH/IGF-1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *J Endocrinol* 2010;205:201-210.
17. Lindholm J. Growth hormone: historical notes. *Pituitary* 2006;9:5-10.
18. Ayyar VS. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15 (Suppl3):S162-S165.
19. Calzada-León R, Dorantes AL, Barrientos M. Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, A.C., para el uso de GH en niños y adolescentes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;62:362-374.
20. Takeda A, Cooper K, Bird A, Baxter L, Frampton GK, Gospodarevskaya E. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:1-209.
21. Richmond E, Rogol AD. Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. *Endocr Dev* 2010;18:92-108.
22. Loche S, Carta L, Ibba A, Guzzetti C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:1-7.
23. Pfäffle R. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-1. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:339-352.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence: Human growth hormone (Somatotropin) for the treatment of growth failure in children. NICE technology appraisal guidance 188. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12992/48715/48715.pdf>
25. Cabral de Barros A. Las Políticas Farmacéuticas: ¿Al servicio de los sistemas de salud? Cap. 1; Pag.21-36 UNESCO 2004.
26. Vernengo M, Pérez J. Análisis de legislación comparada de medicamentos. Revisión y análisis de la legislación vigente en los países objeto de estudio.1992. Disponible en: www.trantor.sisib.uchile.cl/bdigital.
27. Legislación y Regulación de Medicamentos. Disponible en: www.cfe-fcm.unc.edu.ar.
28. IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. República Dominicana 2005. Disponible en: www.ops.org.
29. Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, Brown P, Durako SJ, Cox C. Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients. *J Pediatr*. 2004;144:430-436.

30. Glasbrenner K. Technology spurt resolves growth hormone problem ends shortage (Medical News). *JAMA* 1986;255:443-447.
31. Collett-Solberg PF, Misra M, for the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. The role of recombinant human insulin-like growth factor-I in treating children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:10-18.
32. Bakke OI, Carné Cladellas X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Cap V. Investigación y desarrollo de nuevos fármacos. 1º Edición, 1994.
33. Organización Panamericana de la Salud: Regulación de Productos Biológicos y Biotecnológicos En Latinoamérica y el Caribe. Junio de 2008.
34. Calzada-León R. Qué tan segura es la GH humana recombinante *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017;55(3):341-52.
35. Angell M. The truth about the drug companies. *The New York Review of Books*, 15 de julio, 2004:52-57.
36. 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;85:3990-3993.
37. Rudge P, Jaumuktane Z, Adlard P, Bjurstrom N, Caine D, Lowe J, Norsworthy P, Hummerich H, Druyeh R, Wadsworth JD. Iatrogenic CJD due to pituitary-derived growth hormone with genetically determined incubation times of up to 40 years. *Brain* 2015;138:3386-3399.
38. Richmond E, Rogol AD. Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. *Endocrine Development* 2010;18:92-108.
39. Tellez Perez A. Analisis de la normatividad nacional e internacional en estudios de estabilidad de medicamentos. Tesis. México: UNAM, 2004.
40. Yahni ZC, Segú Tolsa L, Font Pous M, Rovira J: La regulación de los medicamentos: teoría y práctica *Gac Sanit* 1998;12:39-49. DOI: 10.1016/S0213-9111(98)76441-76446.
41. WHO. Technical Report Series, No. 992. Annex 4. General guidance on hold-time studies, 2015.
42. Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:573-579.
43. Ramírez R, Soto NE, COFEPRIS: Estudios pre-clínicos y clínicos. Disponible en: [www.cofepris.gov.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/estructura de expedientes/11 estudios pre y clinicos.pdf](http://www.cofepris.gov.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/estructura_de_expedientes/11_estudios_pre_y_clinicos.pdf)
44. Artículo 167 de Fracción I inciso C del Reglamento de Insumos Para la Salud. Ley General de Salud en Materia de Investigación en Materia de Salud.
45. Artículos 62, 65, 66, 67. Capítulo II: De la investigación Farmacológica del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Materia de Salud.
46. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:167-177.
47. COFEPRIS. Medicamentos biotecnológicos de referencia. Disponible en: <http://www.cofepris.gov.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Relación de Medicamentos Biotecnológicos de Referencia.pdf>

48. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline Q1D: Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Feb. 2002).
49. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonized Tripartite Guideline Q5C Stability testing of biotechnological / biological products (Feb 2002).
50. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet*. 2002;360: 273-277.
51. Pedrajo Zenteno CA: Farmacovigilancia. Comisión de evidencia y manejo de riesgos. Dirección Ejecutiva de Farmacopea y Farmacovigilancia. COFEPRIS 14 septiembre de 2012. Disponible en: ww.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/estructura de expedientes/16FV.pdf
52. WHO. Technical Report Series, No. 992. Annex 4. General guidance on hold-time studies, 2015. Disponible en: http://www.cofepris.gob.mx/_layouts/OSSSearchResults.aspx?k=informe%20de%20seguridad&cs=Este%20sitio&u=http%3A%2F%2Fwww.cofepris.gob.mx
53. Lineamientos que establecen los requisitos que se deben cumplir para la Acreditación de los Certificados de Buenas Prácticas de Fabricación para la solicitud de Modificaciones, Prórrogas y Registros Sanitarios de Medicamentos. CAS/1/OR/20/2016
54. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2016;174(2):P1-9.
55. Boguszewski MCS, Cardoso-Demartini AA, Boguszewski CL, Chemaitilly W, Higham CE, Johannsson G, Yuen KCJ. Safety of growth hormone (GH) treatment in GH deficient children and adults treated for cancer and non-malignant intracranial tumors-a review of research and clinical practice. *Pituitary*. 2021;24(5):810-827.
56. NOM 059-SSA1-2015: Buenas prácticas de fabricación de medicamentos: Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 5 de febrero de 2016
57. Hormone Research Society. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1868-1870.
58. Deodati A, Ferroli BB, Cianfarani S. Association between growth hormone therapy and mortality, cancer, and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis. *Growth Horm IGF Res* 2014;24:105-111.
59. Stochholm K, Johannsson G. Reviewing the safety of GH replacement therapy in adults. *Growth Horm IGF Res* 2015;25:149-157.
60. Hou L, Luo XP, Du ML, Ma HM, Gong CX, Li YC, Shen SX, Zhao ZH, Liang L, Dong GP, Yan CY, Du HW. Efficacy and safety of recombinant human growth hormone solution in children with growth hormone deficiency in China: a multicenter trial. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2009;47:48-52.
61. Chae HW, Kim DH, Kim HS. Growth hormone treatment and risk of malignancy. *Korean J Pediatr* 2015;58:41-46.
62. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med* 2010;363:2477-2481.

63. Domene H, Martínez A, Heinrich JJ. Deficiencia hereditaria de GH. En Tratado de Endocrinología Pediátrica. Eds. M Pombo Arias y Cols. McGraw/Hill Interamericana, Madrid, España, 2012.
64. Wit JM, Kamp GA, Rikken B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res* 1996;39(2):295-302.
65. Rogol AD, Cohen P, Weng W, Kappelgaard AM, Germak JA: Prepubertal children with growth hormone deficiency treated for four years with growth hormone. Experience dose-dependent increase in height, but not in the rate of puberty initiation. *Horm Res Paediatr* 2013;80:28-37. doi: 10.1159/000353429.
66. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Consensus statement: 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;92:804-810. doi: 10.1210/jc.2006-2017.
67. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond. *Endocr Rev* 2007;28:219-251. doi: 10.1210/er.2006-0039.
68. Silver HK, Kiyasu W, George J, Deamer WC. Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins. *Pediatrics* 1953; 12:368-376.
69. Silver HK. Asymmetry, short stature, and variations in sexual development. A syndrome of congenital malformations. *Am J Dis Child* 1964;107:495-515. doi: 10.1001/archpedi.1964.02080060497011.
70. Russell A. A Syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 Examples). *Proc R Soc Med* 1954;47:1040-1044.
71. Tanner JM, Ham TJ. Low birthweight dwarfism with asymmetry (Silver's Syndrome): Treatment with human growth hormone. *Arch Dis Child* 1969;44:231-243. doi: 10.1136/adc.44.234.231.
72. Grunt JA, Enriquez AR, Daughaday WH. Acute and long-term responses to hGH in children with idiopathic small-for-dates dwarfism. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;35:157-168. doi: 10.1210/jcem-35-1-157.
73. Lee PA, Blizzard RM, Cheek DB, Holt AB. Growth and body composition in intrauterine growth retardation (IUGR) before and during human growth hormone administration. *Metabolism* 1974;23(10):913-919. doi:10.1016/0026-0495(74)90040-7.
74. Foley TP, Thompson RG, Shaw M, Baghdassarian A, Nissley SP, Blizzard RM. Growth responses to human growth hormone in patients with intrauterine growth retardation. *J Pediatr* 1974;84:635-641. doi: 10.1016/S0022-3476(74)80002-8.
75. Ranke MB, Lindberg A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: Results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatr Suppl* 1996;417:18-26. doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14288.x.
76. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Chatelain P, Jonsson B, Lofstrom A, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age:

- metanalysis of four independents, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr Suppl* 1996;417:27-31. doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14289.x.
77. de Zegher F, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, Lv Du Caju M, Thiry G, et al. High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1887-1892. doi:10.1210/jcem.81.5.8626853.
 78. Wilton P, Albertsson-Wikland K, Butenandt O, Chaussain J, de Zegher F, Jonsson B, et al. Growth hormone treatment induces a dose-dependent catch-up growth in short children born small for gestational age: A summary of four clinical trials. *Horm Res* 1997;48(suppl 1):67-71. doi:10.1159/000191275.
 79. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S, Gustafsson J, Hagenäs L, Westgren U, et al. Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational age: The Nordic Multicentre Trial. *Acta Paediatr* 1998;87:257-263. doi: 10.1111/j.1651-2227.1998.tb01434.x.
 80. Leger J, Garel C, Fjellestad-Paulsen A, Hassan M, Czernichow P. Human growth hormone treatment of short-stature children born small for gestational age: Effect on muscle and adipose tissue mass during a 3-year treatment period and after 1 year's withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3512-3516. doi: 10.1210/jcem.83.10.5165.
 81. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body Composition, Blood Pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3786-3792. doi: 10.1210/jc.85.10.3786.
 82. Ranke MB, Lindberg A, on behalf of KIGS International Board. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report in final height". *Acta Paediatr* 1996;417(suppl):18-26.
 83. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small for gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1998;49(suppl 2):7-13.
 84. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 2003;111:1253-1261.
 85. Calzada-León R. Tratamiento hormonal en niños con retraso de crecimiento intrauterino. En Calzada-León R: Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas. 2007 páginas 364-373. ISBN 970-655-942-6.
 86. Clayton P. Consensus Statement: 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;92:804-810.
 87. Jung H. Growth hormone treatment for short stature in children born small for gestational age. *Adv Ther* 2008;25:951-978.
 88. Chatelain P. Children born small for gestational age or with very low birth weight: clinical similarities and potential benefits of growth hormone therapy. *Pediatr Endocrinol Rev* 2009;6(suppl 4):514-518.
 89. Maiorana A. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics* 2009;124:e519-e531.

90. Bannink K. Adult height and health-related quality of life after growth hormone therapy in small for gestational age subjects. *J Med Econ* 2010;13:221-227.
91. Ranke MB, Lindberg A, on behalf of KIGS International Board. Height at start, first-year growth response and cause of shortness at birth are major determinants of adult height outcome of short children born small for gestational age and Silver Russell syndrome treated with growth hormone: analysis of data from KIGS. *Horm Res Pediatr* 2010;74:259-266.
92. Ranke MB, Lindberg A, on behalf of KIGS International Board. Prediction models for short children born small for gestational age covering the total growth phase. Analysis based on data from KIGS. *BMC Med Inform Decis Mak* 2011;11:38-45.
93. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, on behalf of KIGS International Board. Observed and predicted total pubertal growth during treatment with GH in adolescents with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome, short stature, borne small for gestational age and idiopathic short stature: KIGS analysis and review. *Horm Res Pediatr* 2011;75:423-432.
94. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics* 2009;124(3):e519-e531.
95. Boguszewski M, et al. Latin American Consensus: Children Born Small for Gestational Age. *BMC Pediatrics* 2011;11:66-75.
96. Calzada-León R. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *Topics Endocrinol Metab* 1998;9:233-237.
97. Willemsen RH, Arends NJ, Bakker-van Waarde WM, Jansen M, van Mil EG, Mulder J. Long-term effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born small for-gestational-age: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:485-492.
98. Schweizer R, Martin DD, Schonau E, Ranke MB. Muscle function improves during growth hormone therapy in short children born small for gestational age: results of a peripheral quantitative computed tomography study on body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2978-2983.
99. Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst FJ, Mulder JC. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4096-4105.
100. Menke LA, Sas TC, de MuinckKeizer-Schrama SM, Zandwijken GR, de Ridder MA, Odink RJ. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1151-1160.
101. Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, Casey S, Paterson WF, Hindmarsh PC. Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomized, double blind, placebo-controlled trial. *BMJ* 2011;342:d1980.
102. Stephure DK. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):2360-2366.
103. Morin A, Guimarey LM, Apezteguia M, Santucci ZC. Adult height in Turner Syndrome girls after long-term growth hormone treatment. *Medicina (BAires)*. 2009;69(4):431-436.

104. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2033-2041.
105. van Pareden YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ. 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;88:1119-1125.
106. Teran E, Chesner J, Rapaport R. Growth and growth hormone: An overview *Growth Horm IGF Res* 2016;28:3-5.
107. Altamirano BN, Robles VC, Calzada-León R. Bone mineral density and metabolism in Mexican girls with Turner's syndrome under estrogens and biosynthetic human growth hormone: One year follow-up. *Horm Res* 1997;48(suppl 2):177.
108. Ranke MB, Lindberg A, on behalf of KIGS International Board. Predicting the response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: KIGS models. *Acta Paediatr* 1999;88(suppl 433):122-125.
109. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, on behalf of KIGS International Board. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: Development and validation of mathematical models. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4212-4218.
110. 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;90:3360-3366.
111. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD003887.
112. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3406-3416.
113. Calzada-León R. Tratamiento hormonal en niñas con síndrome de Turner. En Calzada-León R: Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas. 2007 páginas 421-425. ISBN 970-655-942-6.
114. Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011;164:891-897.
115. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1230-1242.
116. YavaşAbalı Z, Darendeliler F, Neyzi O. A critical appraisal of growth hormone therapy in growth hormone deficiency and Turner syndrome patients in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016 Jun 29. doi: 10.4274/jcrpe.3209.
117. Díez JJ, Iglesias P. Hormona de crecimiento: una nueva perspectiva terapéutica en la malnutrición asociada a uremia. *Nefrología* 1995;XV(6).
118. Pinzón Serrano E, González López V, Toro-Ramos M, Argente Oliver J, Barrero Garzón L, Mendivelson Duarte F, Yomayusa González N, Céspedes Salazar C, Escobar O, et al Recomendaciones para el uso de la hormona de crecimiento humana

- recombinante en pacientes pediátricos de talla baja en Colombia. *Rev. Colomb. Nefrol* 2020;7(1):149-177. <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.1.375>.
119. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wuhl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:577-589. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0161-4>.
 120. Rimoin DL, Cohn D, Krakow Det al. The skeletal dysplasias: clinical-molecular correlations. *Ann. N Y Acad. Sci*. 2007;1117:302-309.
 121. Massart F, Miccoli M, Baggiani A, Bertelloni S. *Pharmacogenomics* 2015;16(17):1965-1973.
 122. Harada D, Namba N, Hanioka Y, Ueyama K, Sakamoto N, Nakano et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients *Eur J Pediatr* 2017;176:873-879.
 123. Högler W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia. *Wien Med Wochenschr* 2020;170:104-111. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10354-020-00741-6>.
 124. Wright NM. Just taller or more bone? The impact of growth hormone on osteogenesis imperfecta and idiopathic juvenile osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(Suppl 2):999-1002.
 125. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta, current and future medical treatment. *Am J Med Gen Part C, Seminars in Medical Genetics*. 2005;139C(1):31-37. doi:10.1002/amjmg.c.30072.
 126. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Interventions for improving bone mineral density and reducing fracture risk in osteogenesis imperfecta: A mixed treatment comparison network meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Current Reviews in Clin Exp Pharmacol* 2018;13(3). 10.2174/1574884713666180829143927
 127. Borrego E, Farrington DM, Downey FJ. Novedades en displasias óseas. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2014;58(3):171-181.
 128. Munns CJ, Haase HR, Crowther LM, Hayes MT, Blaschke R, Rappold G. Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4130-4135.
 129. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):245-9.
 130. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 2000;9(5):695-702.
 131. Kosho T, Muroya K, Nagai T, Fujimoto M, Yokoya S, Sakamoto H, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4613-4621.
 132. Rappold GA, Durand C, Decker E, Marchini A, Schneider KU. New roles of SHOX as regulator of target genes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012;9(Suppl 2):733-738.
 133. Calzada-León R. Deficiencia de SHOX. En Calzada-León R: Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas. 2007 páginas 865-874. ISBN 970-655-942-6.

134. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr* 2011;75:81-89.
135. Rosilio M, Huber-Lequesne C, Sapin H, Carel JC, Blum WF, Cormier-Daire V. Genotypes and phenotypes of children with SHOX deficiency in France. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1257-E1265.
136. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007;44(5):306-313.
137. Salmon-Musial A-S, Rosilio M, David M, Huber C, Pichot E, Cormier-Daire V, et al. Clinical and radiological characteristics of 22 children with SHOX anomalies and familial short stature suggestive of Léri-Weill Dyschondrosteosis. *Horm Res Paediatrics* 2011;76(3):178-185.
138. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, et al. Growth Hormone Is Effective in Treatment of Short Stature Associated With Short Stature Homeobox-Containing Gene Deficiency: Two-Year Results of a Randomized, Controlled, Multicenter Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:219-228. doi: 10.1210/jc.2006-1409.
139. Binder G. Short Stature due to SHOX Deficiency: Genotype, Phenotype, and Therapy. *Horm Res Paediatr* 2011;75:81-89. DOI: 0.1159/000324105.
140. Benabbad I, Rosilio M, Child CJ, Carel JC, Ross JL, Deal CL, et al. Safety Outcomes and near-adult height gain of growth hormone-treated children with SHOX deficiency: Data from an observational study and a clinical trial. *Horm Res Paediatr* 2017;87:42-50. doi: 10.1159/000452973.
141. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Kalifa G. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1383-E1392.
142. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:219-228.
143. Sandberg ES, Calikoglu AS, Loechner KJ, Snyder LL. Short stature homeobox-containing haploinsufficiency in seven siblings with short stature. *Case Rep Endocrinol* 2017:7287351.
144. Benabbad I, Rosilio M, Child CJ, Carel JC, Ross JL, Deal CL et al. Safety outcomes and near-adult height gain of growth hormone-treated children with SHOX deficiency: data from an observational study and a clinical trial. *Horm Res Paediatr* 2017;87(1):42-50.
145. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, et al. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):219-228.
146. Calzada-León R. Síndrome de Prader-Willi. En Calzada-León R: Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas. 2007 páginas 426-444. ISBN 970-655-942-6.

147. Bieth E, Eddiry S, Gaston V, Lorenzini F, Buffet A, Conte Auriol F. Highly restricted deletion of the SNORD116 region is implicated in Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2015;23:252-255.
148. Cappa M, Grossi A, Borrelli P, Ghigo E, Bellone J, Benedetti S. Growth hormone (GH) response to combined pyridostigmine and GH-releasing hormone administration in patients with Prader-Labhard-Willi syndrome. *Horm Res* 1993;39:51-55.
149. Eiholzer U, Stutz K, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A. Low insulin, IGF-1 and IGFBP-3 levels in children with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 1998;157:890-893.
150. Corrias A, Bellone J, Beccaria L, Bosio L, Trifiro G, Livieri C. Genetic Obesity Study Group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. GH/IGF-1 axis in Prader-Willi syndrome: evaluation of IGF-1 levels and of the somatotroph responsiveness to various provocative stimuli. *J Endocrinol Invest* 2000;23:84-89.
151. Diene G, Mimoun E, Feigerlova E, Caula S, Molinas C, Grandjean H, et al. Endocrine disorders in children with Prader-Willi syndrome: data from 142 children of the French database. *Horm Res Paediatr* 2010;74:121-128.
152. Grugni G, Crino A, Pagani S, Meazza C, Buzi F, De Toni T. Growth hormone secretory pattern in non-obese children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:477-481.
153. McCandless SE. Clinical report-health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics* 2011;127:195-204. doi: 10.1542/peds.2010-2820.
154. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader-Willi syndrome: A controlled study. *J Pediatr* 1999;134:215-221.
155. Tauber M, Barbeau C, Jouret B, Pienkowski C, Malzac P, Moncla A. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader-Willi syndrome: effect of GH therapy in 14 children. *Horm Res* 2000;53:279-287.
156. Carrel AL, Moerchen V, Myers SE, Bekx MT, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2004;145:744-749.
157. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, on behalf of KIGS International Board. Growth hormone treatment and adverse events in Prader-Willi syndrome: data from KIGS (the Pfizer International Growth Database): *Clin Endocrinol* 2006;65:178-185.
158. Ranke MB, Lindberg A, on behalf of KIGS International Board. GH treatment completely normalizes adult height and improves body composition in the Prader-Willi syndrome: experience from KIGS. *Horm Res* 2007;70:182-187.
159. Festen DA, Wevers M, Lindgren AC, Bohm B, Otten BJ, Wit JM. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:919-925.
160. Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, van Alfen-van der Velden AA, Otten BJ. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2307-2314.

161. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-de Heus GC. Eight years of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome: maintaining the positive effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4013-4022.
162. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1072-E1087.
163. Eizholer U, Nordmann Y, l'Allemand D. Fatal outcome of sleep apnoea in PWS during the initial phase of growth hormone treatment: A case report. *Horm Res* 2002;58(suppl 3):24-26. doi: 10.1159/000066478.
164. Grungi G, Livieri C, Corrias A, Sartorio A, Crinò A. Death during GH therapy in children with Prader-Willi syndrome: Description of two new cases. *J Endocrinol Invest* 2005;28:554-557. doi: 10.1007/BF03347245.
165. Riedl S, Blümel P, Zwiauer K, Frisch H. Death in two female Prader-Willi syndrome patients during the early phase of growth hormone treatment. *Acta Paediatr* 2005;94(7):974-977. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02022.x.
166. Sacco M, Di Giorgio G. Sudden death in Prader-Willi syndrome during growth hormone therapy. *Horm Res* 2005;63:29-32. doi: 10.1159/000082525.
167. Craig ME, Cowell CT, Larsson P, Zipf WB, Reiter EO, Wikland KA, et al. Growth hormone treatment and adverse events in Prader-Willi syndrome: Data from KIGS (the Pfizer International Growth Database). *Clin Endocrinol* 2006;65:178-185. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02570.x.
168. Festen DAM, de Weerd AW, van den Bossche RAS, Joosten K, Hoeve H, Hokken-Koelega ACS. Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4911-4915. doi: 10.1210/jc.2006-0765.
169. Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A. The RASopathy Family: Consequences of germline activation of the RAS/MAPK pathway. *Endocr Rev*. 2018;39(5):676-700. doi: 10.1210/er.2017-00232. PMID: 29924299.
170. Stevenson DA, Feng-Chun Y: The musculoskeletal phenotype of RASopathies. *Am J Clin Genet* 2011;157(2):90-103.
171. Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184:73-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.31765>.
172. Yart, T. Edouard. Noonan syndrome: an update on growth and development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25:67-73.
173. Noordam C, Peer DGM, Francois I, Dh Schepper J, I van den Burgt, Otten BJ. Long-term GH treatment improves Height in children with Noonan Syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11. *Eur J Endocrinol* 2008;159:203-208.
174. Giacomozzi C, Deodati A, Shaikh MG, Ahmed SF, Cianfarani S. The impact of growth hormone therapy on adult height in Noonan syndrome: a systematic review. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):167-176. doi: 10.1159/000371635. Epub 2015 Feb 21. PMID: 25721697.

175. Malaquias AC, Noronha RM, Souza TTO, Homma TK, Funari MFA, Yamamoto GL, et al. Impact of growth hormone therapy on adult height in patients with ptpn11 mutations related to Noonan syndrome. *Horm Res Paediatr* 2019;91:252-261.
176. Ranke MB, Lindberg A, Carlsson M, Camacho-Hübner C, Rooman R. Treatment with growth hormone in Noonan syndrome observed during 25 years of KIGS: Near adult height and outcome prediction. *Horm Res Paediatr* 2019;91:46-55.
177. 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(3):157-66. doi: 10.1159/000369012. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25503994.
178. Cohen LE. Idiopathic short stature: a clinical review. *JAMA* 2014;311:1787-1796.
179. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:4210-7.
180. Wit JM, Clayton PE, Rogol DA, Savage M, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* 2008;18(2):89-110.
181. Halas G, Grimberg A. Dilemmas of growth hormone treatment for GH deficiency and idiopathic short stature: Defining, distinguishing, and deciding. *Minerva Pediatr* 2020;72(3):206-225.
182. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr* 2019;92(1):1-14.
183. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marreo U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(3):230-240.
184. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;340(7):502-507.
185. Elder CJ, Baron JS, Brook GC, Preece MA, Dattani MT, Hindmarsh PC. A randomized study of the effect of two doses of biosynthetic human growth hormone on final height of children with familial short stature. *Horm Res* 2008;70(2):89-92.
186. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, Murad MH. Hypothalamic-Pituitary and growth disorders in survivors of childhood cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(8):2761-2784. doi: 10.1210/je.2018-01175.
187. Melmed S. Pathogenesis and diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *N Engl J Med* 2019;380:2551-2562.
188. Sfeir JG, Kittah NEN, Tamhane SU, Jasim S, Chemaitilly W, Cohen LE, Murad MH. Diagnosis of GH deficiency as a late effect of radiotherapy in survivors of childhood cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2785-2793.
189. Chemaitilly W, Cohen LE. diagnosis of endocrine disease: Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *Eur J Endocrinol* 2017;176:R183-R203.
190. Kremer LC, Mulder RL, Oeffinger KC, Bhatia S, Landier W, Levitt G, Constine LS, Wallace WH, Caron HN, Armenian SH et al. A worldwide collaboration to harmonize

- guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatric Blood and Cancer* 2013;60:543-549.
191. Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, Borgström B, Europe PMC Funders Group Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: The SAGhE European cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;102:1661-1672.
 192. Thomas-Teinturier C, Oliver-Petit I, Pacquement H, Fresneau B, Sétchéou Allodji RS, Veres C, Bolle S, Berchery D, DemoorGoldschmidt C, Haddy N et al. Influence of growth hormone therapy on the occurrence of a second neoplasm in survivors of childhood cancer. *Eur J Endocrinol* 2020;183:471-480.
 193. Tamhane S, Sfeir JG, Kittah NEN, Jasim S, Chemaitilly W, Cohen LE, Murad MH. GH Therapy in childhood cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2794-2801.
 194. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, Occhiogrosso G, Qin J, Heller G, Yasui Y & Robison LL. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3136-3141.
 195. Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski M, Burman P, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults. *Eur J Endocrinol* 2015;174(2):1-9.
 196. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. 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(6):361-397.
 197. Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretsky M. Burden of growth hormone deficiency and excess in children. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2016;138:143-66.
 198. Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PC. Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children with growth hormone deficiency, low birth weight, inherited smallness, Turner's syndrome and other complaints. *Arch Dis Childhood* 1971;46:745-782.
 199. Milner RD, Russell-Fraser T, Brook C.D. Experience with human growth hormone in Great Britain: the report of the MRC Working Party. *Clin Endocrinol* 1979;11:15-38.
 200. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, on behalf of International Board of KIGS. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency". *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1174-1183.
 201. Ranke MB, Lindberg A, Calzada-León R, on behalf of KIGS International Board. The potential of prediction models based on data from KIGS as tools to measure responsiveness to growth hormone. *Horm Res* 2001;55(suppl 2):44-48.
 202. Calzada-León R. Generalidades del uso de GH. En Calzada-León R: Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas. 2007 páginas 1276-18284 ISBN 970-655-942-6.
 203. Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1229-1237.

204. Lui JC, Nilsson D, Baron J. Growth plate senescence and catch-up growth. *Endoc Dev* 2011;21:23 -29.
205. Hughes IP, Harris M, Choong CS. Growth hormone treatment regimens in Australia: analysis of the first three years of treatment for idiopathic growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Clin Endocrinol* 2012;77:62 -71.
206. García RJ, Martínez-Aguayo A, Mericq V. How to Optimally Manage Growth Hormone Therapy: Survey of Chilean Pediatric Endocrinologists. *Horm Res Paediatr* 2012;77:94-99.
207. Straetermans S, de Schepper J, Thomas M, Verlinde F, Rooman R. Validation of prediction models for near adult height in children with idiopathic growth hormone deficiency treated with growth hormone: A Belgian Registry Study. *Horm Res* 2016;86:161-168.
208. Grumbach MM, Bin-Abbas BS, Kaplan SL. The growth hormone cascade: progress and long-term results of growth hormone treatment in growth hormone deficiency. *Horm Res* 1998;49(Suppl 2):41-57.
209. Calzada-León R. Deficiencia de GH en menores de dos años. En Calzada-León R: Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas. 2007 páginas 761-766. ISBN 970-655-942-6.
210. Calzada-León R. Deficiencia de GH en niños y adolescentes. En Calzada-León R: Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas. 2007 páginas 767-788. ISBN 970-655-942-6.
211. Calzada-León R. Deficiencia genética de GH. En Calzada-León R: Identificación y manejo del niño con talla baja. México: Intersistemas. 2007 páginas 789-810. ISBN 970-655-942-6.
212. Collet-Solberg PF, Amber G, Backeljauw PF. Diagnosis, genetic and therapy of short stature in children: Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr* 2019;9:1-14.
213. Boguszewski MCS. Growth hormone deficiency and replacement in children. *Rev Endocr Metab Disord* 2021;22(1):101-108.
214. Cassorla F, Cianfarani S, Haverkamp F, Labarta JI, Loche S, Luo X et al. Growth hormone and treatment outcomes: Expert review of current clinical practice. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011;9(2):554-565.
215. Criterios de utilización de hormona de crecimiento. Comité Asesor de Hormona de Crecimiento. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/HormonaCrecimiento/home.htm>.
216. Çamtosun E, Şıklar Z, Berberoğlu M. Prospective Follow-up of Children with Idiopathic Growth Hormone Deficiency After Termination of Growth Hormone Treatment: Is There Really Need for Treatment at Transition to Adulthood? *J Clin Res Paediatr Endocrinol* 2018;10(3):247-255.
217. Hokken-Koelega ACS1, De Waal WJ, Sas TCJ, Van Panderen Y, Arends NJT. Small for gestational age (SGA): endocrine and metabolic consequences and effects of growth hormone treatment. *J Paediatr Endocrinol Metab* 2004;17(Suppl 3):463-469.
218. Ranke MB, Price DA, Albertsson Wikland K, Maes M, Lindberg A. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic,

- growth hormone deficiency. Analysis of patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res* 1997;48:62-71.
219. Tanaka T, Satoh M, Yasunaga T, Horikawa R, Tanae A, Hibi I. GH and GnRH analog treatment in children who enter puberty at short stature. *J Pediatr Endocr Metab* 1997;10:623-628.
220. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence-Part 2: Growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:323-341.
221. Burns EC, Tanner JM, Preece MA, Cameron N. Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone. *Eur J Pediatr* 1981;137:155-164.
222. Kamp GA, Waelkens JJ, Muinck Keizer-Schrama SMPF de, Delemarre-van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child* 2002;87:215-220.
223. Mericq MV, Eggers M, Avila A, Cutler GB Jr, Casorla F. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomised trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:569-573.
224. Castro Feijóo L, Barreiro Conde J, Quintero García C, et al. Estudio de la eficacia de la GH y análogos de gonadotrofinas en pacientes afectos de talla baja familiar: Resultados preliminares al tercer año de seguimiento. *An Esp Pediatr* 2001;54:88-89.
225. Castro Feijóo L, Quintero García C; Campbell Cruz J, Barreiro Conde J, Pombo Arias M. Tratamiento con análogos de GnRH y GH en niños con talla baja familiar. *An Esp Pediatr* 2002;56:106-112.
226. Castro-Feijóo L, Peinób R, Lageb M, Quintero C, Barreiroa J, Cabanasa P, Diéguez C, Casanueva F, Pombo M. Optimización terapéutica del déficit de GH en niños y adolescentes. *An Esp Pediatr* 2003;58:3-11.
227. Shulman D, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA for the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and Therapeutics Committee. Use of Aromatase Inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and development. *Pediatrics* 2008;121(4):975-983.
228. Mauras N, Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, Desrosiers P, Rapaport R, Schawartz ID and cols. Anastrozole increases Predicted Adult Height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):823-831.
229. Mauras N. Strategies for maximizing growth in puberty in children with short stature. *Pediatr Clin NA* 2011;58(5):1167-1179.
230. Radovick S, DiVall S. Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1195-200. doi:10.1210/jc.2007-0167. PMID: 17409338.
231. Fideleff HL, Boquete HR, Suarez M, Azaretzky M. La GH durante el periodo de transición. Revision. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2014;12(3):148-156.

232. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, Murad MH; Drug and Therapeutics Committee and Ethics Committee of the Pediatric Endocrine Society. 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(6):361-397. doi: 10.1159/000452150. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27884013.
233. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, et al. 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(6):361-397.
234. Lippe B, Frasier SD, Kaplan SA. Use of growth hormone-gel. *Arch Dis Child* 1979;54(8):609-613.
235. Johnson OL, Cleland JL, Lee HJ, et al. A month-long effect from a single injection of microencapsulated human growth hormone. *Nat Med* 1996;2(7):795-799.
236. Johnson OL, Jaworowicz W, Cleland JL, et al. The stabilization and encapsulation of human growth hormone into biodegradable microspheres. *Pharm Res*. 1997;14(6):730-735.
237. Kemp SF, Fielder PJ, Attie KM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a long-acting growth hormone (GH) preparation (nutropin depot) in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3234-3240.
238. Silverman BL, Blethen SL, Reiter EO, Attie KM, Neuwirth RB, Ford KM. A long-acting human growth hormone (Nutropin Depot): efficacy and safety following two years of treatment in children with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(Suppl 2):715-722.
239. Herbert P, Murphy K, Johnson O, et al. A large-scale process to produce microencapsulated proteins. *Pharm Res* 1998;15(2):357-361.
240. Tracy MA. Development and scale-up of a microsphere protein delivery system. *Biotechnol Prog* 1998;14(1):108-115.
241. Peter F, Savoy C, Ji HJ, Juhasz M, Bidlingmaier M, Saenger P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of a new sustained-release GH formulation, LB03002, in children with GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2009;160(3):349-355.
242. Davis FF. The origin of peganology. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54(4):57-458.
243. Tae G, Kornfield JA, Hubbell JA. Sustained release of human growth hormone from in situ forming hydrogels using self-assembly of fluoroalkyl-ended poly(ethylene glycol). *Biomaterials* 2005;26(25):5259-5266.
244. Sprogøe K, Mortensen E, Karpf DB, Leff JA. The rationale and design of TransCon growth hormone for the treatment of growth hormone deficiency. *Endocr Connect* 2017;6(8):R171-R181.
245. European Medicines Agency. CHMP Safety Working Party's Response to the PDCO Regarding the Use of PEGylated Drug Products in the Paediatric Population. 2012. Disponible en: www.ema.europa.eu. Último acceso: Abril 8, 2019.
246. Luo X, Hou L, Liang L, et al. Long-acting PEGylated recombinant human growth hormone (Jintrolong) for children with growth hormone deficiency: phase II and phase III multicenter, randomized studies. *Eur J Endocrinol* 2017;177(2):195-205.

247. Pasut G, Veronese FM. State of the art in PEGylation: the great versatility achieved after forty years of research. *J Controlled Release* 2012;161(2):461-472.
248. Touraine P, D'Souza GA, Kourides I, et al. GH Lipoatrophy Study Group Lipoatrophy in GH deficient patients treated with a long-acting pegylated GH. *Eur J Endocrinol* 2009;161(4):533-540.
249. Hou L, Chen ZH, Liu D, Cheng YG, Luo XP. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of a PEGylated recombinant human growth hormone and daily recombinant human growth hormone in growth hormone-deficient children. *Drug Des Devel Ther.* 2015;10:13-19.
250. Guan Y, He F, Wu J, et al. A long-acting pegylated recombinant human growth hormone (Jintrolong®) in healthy adult subjects: Two single-dose trials evaluating safety, tolerability, and pharmacokinetics. *J Clin Pharm Ther* 2018;43(5):640-646.
251. Chatelain P, Malievskiy O, Radziuk K, et al. TransCon GH Working Group. A randomized phase 2 study of long-acting TransCon GH vs daily GH in childhood GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(5):1673-1682.
252. Beckert M, Gilfoyle D, Pihl S, Chatelain P. Pediatric phase 2 data demonstrate that TransCon hGH has an anti-hGH immunogenic profile that is comparable to daily hGH. *Growth Horm IGF Res* 2016;30-31:S41.
253. Thygesen P, Andersen HS, Behrens C, et al. Nonclinical pharmacokinetic and pharmacodynamic characterisation of somapacitan: A reversible non-covalent albumin-binding growth hormone. *Growth Horm IGF Res* 2017;35:8-16.
254. Juul RV, Rasmussen MH, Agersø H, Overgaard RV. Pharmacokinetics, and pharmacodynamics of once-weekly somapacitan in children and adults: supporting dosing rationales with a model-based analysis of three phase I trials. *Clin Pharmacokinet* 2019;58(1):63-75.
255. Battelino T, Rasmussen MH, De Schepper, et al. NN8640-4042 Study Group. Somapacitan, a once-weekly reversible albumin-binding GH derivative, in children with GH deficiency: A randomized dose-escalation trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87(4):350-358.
256. Cohen-Barak O, Sakov A, Rasamoelísólo M, et al. Safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of TV-1106, a long-acting GH treatment for GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2015;173(5):541-551.
257. Lui JC, Colbert M, Cheung CSF, et al. Cartilage-targeted IGF-1 treatment to promote longitudinal bone growth. *Mol Ther* 2019;27(3):673-680.
258. Yuen KCJ, Miller BS, Boguszewski CL, Hoffman AR. Usefulness and potential pitfalls of long-acting growth hormone analogs. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:637209. doi: 10.3389/fendo.2021.637209.
259. Miller BS, Velazquez E, Yuen KCJ. Long-Acting Growth Hormone Preparations - Current status and future considerations *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(6):e2121-e2133. doi:10.1210/clinem/dgz149.

Anexo. Material complementario

Características fenotípicas de acuerdo con su frecuencia de las patologías contenidas en este escrito:

Todos los datos obtenidos de: Orphanet 2022. Human Phenotype Ontology. © Orphanet versión 5.52.0 - Última actualización: 2022-02-02

Características fenotípicas en el síndrome de Silver-Russell

Muy frecuente	Frecuente	Ocasional
Cara triangular	Adrenarca prematura	Anomalía cardiovascular
Dificultad de alimentación	Alteración del sueño	Anomalía urinaria
Esclerótica azul	Anomalía calcáneo	Anomalía de vagina
Frente prominente	Apiñamiento dental	Autismo
Macrocefalia relativa	Artralgia	Escoliosis
Orejas bajas	Asimetría cara/cuerpo	Hiperhidrosis
Peso bajo	Cierre tardío fontanela	Hipospadias
Talla baja pre y postnatal	Clinodactilia 5° dedo	Hipotonía neonatal
	Comisuras de la boca hacia abajo	Manchas café con leche
	Constipación	Microcefalia postnatal
	Edad ósea retrasada	Pubertad precoz
	Hipoglucemia recurrente	
	Hoyuelo en el hombro	
	Masa muscular baja	
	Micro/criptorquidia	
	Micrognatia	
	Orejas bajas y rotación posterior	
	Prematurez	
	Reflujo gastroesofágico	
	Resistencia a insulina	
	Retraso motor	
	Voz aguda	

Características fenotípicas en el síndrome de Turner

Muy frecuente	Frecuente	Ocasional	Raro
Cúbito valgo y/o morfología anormal del cúbito	Agrandamiento de la epifisis femoral distal y/o epifisis tibial proximal irregular	Alopecia	Angiodisplasia gastrointestinal
Cuello corto	Ansiedad, anomalía de comportamiento	Anormalidad de la dentición	Cirrosis biliar
Hipogonadismo hipergonadotrópico (sin desarrollo de pubertad, pubertad retrasada, amenorrea primaria o menopausia precoz)	Cifosis	Aplasia/hipoplasia de la mandíbula	Corazón izquierdo hipoplásico
Hipoplasia o inversión de pezones	Conductas no verbales pobres	Autoinmunidad	Disección aórtica
Edad ósea retrasada	Cuello ancho o alado con o sin pterigion	Cardiopatía congénita: Comunicación interauricular, válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta	Disección arterial
Osteopenia, Osteoporosis	Dermatoglifos anormales	Cicatrización anormal	Gonadoblastoma
Segmento inferior corto	Dilatación del arco aórtico	Déficit de atención con hiperactividad	Hipoplasia/aplasia renal
Talla baja postnatal con o sin retraso de crecimiento intrauterino	Esteatosis hepática	Deformidad de Madelung	Inflamación del intestino grueso
Teletelia	Geno valgo	Desarrollo social retrasado	Inflamación intestinal
Tórax ancho	Elasticidad dedos	Depresión	Melanoma
	Hipertensión	Diabetes mellitus tipo 2	Retraso psicomotor
	Hipoacusia	Displasia de cadera	
	Intolerancia a la glucosa	Enfermedad celíaca	
	Línea baja de Implantación de cabello occipital	Colestasis hepática	
	Metacarpianos 4° y 5° cortos	Epicanto	
	Micrognatia, retrognatia	Escoliosis	
	Orejas de implantación baja	Estrabismo	
	Paladar alto y/o estrecho		
	Plegue cutáneo nucal engrosado	Fibrosis hepática	
	Problemas de aprendizaje	Higroma quístico	

Características fenotípicas en el síndrome de Turner (continuación)

Muy frecuente	Frecuente	Ocasional	Raro
	Obesidad	Hiperinsulinemia	
	Otitis media recurrente	Hiperlipidemia combinada	
	Transaminasa hepática elevada	Linfedema	
	Tiroiditis autoinmune	Miopía	
		Nevos melanocíticos	
	Uñas hipoplásicas	Oído externo malformado	
		Osteopenia, osteoporosis	
		Pectus excavatum	
		Pie plano	
		Ptosis	
		QT prolongado	
		Riñón ectópico	
		Riñón en herradura	
		Uñas hiperconvexas y/o de morfología anómala	
		Vitiligo	

Características fenotípicas en deficiencia de SHOX

Muy frecuente	Frecuente
Cuello corto	Obesidad
Cetoacidosis episódica	
Cúbito valgo	
Deformidad de Madelung	
Dislocación de cabeza radial cubital	
Geno valgo	
Escoliosis	
Hipertrofia muscular	
Hipocrecimiento de antebrazo/fémur	
Inclinación tibial	
Micrognatia	
Paladar alto	
Pie corto	
Talla baja	

Características fenotípicas en el síndrome de Prader Willi

Muy frecuente	Frecuente	Ocasional	Raro
Criptorquidia	Amenorrea primaria	Adrenarca prematura	Pubertad precoz
Hipotonía severa RN	Apnea	Anomalia sustancia blanca cerebral	
Hipotonía moderada	Conducta anormal	Comisuras de la boca hacia abajo	
Infertilidad	Dentición anormal	Comportamiento autista	
Peso bajo <2 años	Deficiencia de GH	Convulsiones	
Obesidad > 2 años	Diabetes mellitus	Discapacidad intelectual, moderada	
Polifagia	Discapacidad aprendizaje	Disminución de inhibina B	
Retraso motor	Edema	Displasia de cadera	
Talla baja	Erisipela	Hipertensión	
	Escoliosis	Hipotiroidismo central	
	Estrabismo	Ojos almendrados	
	Fracturas fáciles	Psicosis	
	Gastroparesia	Puente nasal estrecho	
	Hipogonadismo hipogonadotrópico	Pubarquia prematura	
	Hipopigmentación piel y cabello	Somnolencia diurna excesiva	
	Hiporreflexia	Vómitos	
	Hipoplasia clítoris	Xerostomía	
	Hipoplasia escroto		
	Hipoplasia hipófisis		
	Hipoplasia labios mayores y menores		
	Infecciones respiratorias frecuentes		
	Insuficiencia adrenal central		
	Manos y pies chicos		
	Osteopenia/osteoporosis		
	Periodontitis		
	Polimicrogiria presilviana		
	Retraso en el lenguaje		
	Retraso mental leve a moderado		
	REM anormales		
	Percepción anormal de la temperatura		
	Sueño anormal		
	Testículos pequeños		
	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad		
	Ventriculomegalia		

Características fenotípicas en el síndrome de Noonan

Muy frecuente	Frecuente	Ocasional
Hipoplasia músculos abdominales	Anormalidad del bazo	Aplasia del canal semicircular
Cara triangular	Anomalías genitales	Braquidactilia
Cuello alado	Anomalías linfáticas	Clinodactilia 5º dedo
Debilidad muscular	Arritmia	Hipoacusia neurosensorial
Dificultades del habla	Cabello grueso y/o escaso	Linfedema
Disartria	Coagulación anormal	Nevo melanocítico
Estenosis pulmonar	Criptorquidia	Nistagmo
Frente alta	Dermatoglifos anormales	Sinóstosis radiocubital
Hélix engrosado	Dificultades alimentación	
Higroma quístico	Escoliosis	
Hipertelorismo	Estrabismo	
Hiperflexibilidad	Edad ósea retrasada	
Hipogonadismo hipogonadotrófico	Función anormal de plaquetas	
Labio inferior grueso bermellón	Hepatomegalia	
Malformación corazón y grandes vasos	Hipotonía muscular	
Micrognatia	Implantación baja de cabello occipital	
Ojos antimongoloides	Morfología anormal válvula pulmonar	
Orejas de implantación baja rotadas posteriormente	Sangrado anormal	
Paladar alto		
Pectus carinatum		
Pectus excavatum		
Pliegue cutáneo nugal engrosado		
Proptosis		
Ptoxis		
Retrusión del tercio medio facial		
Talla baja		
Teletelia		
Tórax agrandado		

MERCK

25 de noviembre de 2022

Sres MERCK SA

Tronador 4890, piso 4to

Buenos Aires

Argentina

De nuestra consideración:

Dr. Fernando Cassorla (agregar Nro de documento de identificación 5199982-7), por derecho propio constituyendo domicilio en Av Las Condes 9792, Santiago, Chile;

Dr. Raúl Calzada León (agregar Nro de documento de identificación Pasaporte G12152104), por derecho propio constituyendo domicilio en Luis Murillo 1, Bosques de Tetlameya, Coyoacán, Ciudad de México, 04730;

Dr. Alexander Jorge (agregar Nro de documento de identificación 247870098-00), por derecho propio constituyendo domicilio en Rua Nilo 170, São Paulo, SP, Brazil;

Dra. Ana Keselman (agregar Nro de documento de identificación 11960004), por derecho propio constituyendo domicilio en Freire 1070;

Dra. Alicia Martínez (agregar Nro de documento de identificación 5255109), por derecho propio constituyendo domicilio en PARANA 989 CABA 1017 AEGENRINA;

Dra. Analía Morin (agregar Nro de documento de identificación 18421373), por derecho propio constituyendo domicilio en 25 numero 2020. La Plata;

Dra. María de la Luz Ruiz Reyes (agregar Nro de documento de identificación NO1148536), por derecho propio constituyendo domicilio en J J CLARK FLORES 11-1, CIUDAD DE MÉXICO 04710;

Dra. Margaret Boguszewski (agregar Nro de documento de identificación 3.396.561-3), por derecho propio constituyendo domicilio en Rua Major Heitor Guimarães, 1023, Curitiba, Brasil;

Dra. Camila Céspedes S (agregar Nro de documento de identificación 51891634), por derecho propio constituyendo domicilio en Bogotá;

Dr. Horacio M. Domené (agregar Nro de documento de identificación 8490418), por derecho propio constituyendo domicilio en Honduras 3773, Piso 6;

Dra. Ximena Gaete (agregar Nro de documento de identificación 10382753-1), por derecho propio constituyendo domicilio en Fontana Rosa 6640;

ológrafo siendo plenamente válidos y exigible la autorización y derechos de uso del Manual que bajo esta carta se otorga a Merck.

Atentamente,

Signature: *Fernando Cassorla*
Fernando Cassorla (Nov 26, 2022 12:09 GMT-3)
Email: fcassorl@med.uchile.cl

Signature: *Raúl Calzada*
Raúl Calzada (Nov 25, 2022 13:22 CST)
Email: raulcalzada@yahoo.com

Signature: 
Email: alexj@usp.br

Signature: 
Ana keselman (Nov 28, 2022 19:00 GMT-3)
Email: akeselman@cedie.org.ar

Signature: *AA*
ALICIA MARTINEZ (Nov 28, 2022 11:45 GMT-3)
Email: martinezalicia946@gmail.com

Signature: 
Anaía Morin (Nov 25, 2022 12:51 GMT-3)
Email: morinania@yahoo.com.ar

Signature: *María de la Luz Ruiz R*
María de la Luz Ruiz R (Nov 27, 2022 23:33 CST)
Email: luceroruiz15@yahoo.com

Signature: *Margaret C S Boguszewski*
Margaret C S Boguszewski (Nov 27, 2022 19:21 GMT-3)
Email: margabogus@gmail.com

Signature: *Cespedes*
Camila Cespedes S (Nov 25, 2022 10:48 EST)
Email: camilacespedes@yahoo.com

Signature: 
Ximena Gaete (Dec 1, 2022 09:49 GMT-3)
Email: gaete.ximena@gmail.com

Signature: 
Gil Guerra (Nov 28, 2022 14:58 GMT-3)
Email: gileandrea@uol.com.br

Signature: *Horacio Domene*
Horacio Domene (Nov 28, 2022 12:38 GMT-3)
Email: horacio.domene@gmail.com

Signature: *RR*
RR (Nov 25, 2022 17:16 GMT-3)
Email: rodolforey@cedie.org.ar

Autorización a Merck_

Final Audit Report

2022-12-01

Created:	2022-11-25
By:	Valentina Lawson (valentina.lawson@merckgroup.com)
Status:	Signed
Transaction ID:	CBJCHBCAABAAgOE5Wf57QGijD6Qul-jmgR6Sqdh9jZeO

"Autorización a Merck_" History

 Document created by Valentina Lawson (valentina.lawson@merckgroup.com)

2022-11-25 - 2:32:00 PM GMT

 Document emailed to fcassorl@med.uchile.cl for signature

2022-11-25 - 2:41:01 PM GMT

 Document emailed to raulcalzada@yahoo.com for signature

2022-11-25 - 2:41:01 PM GMT

 Document emailed to alexj@usp.br for signature

2022-11-25 - 2:41:02 PM GMT

 Document emailed to akeselman@cedie.org.ar for signature

2022-11-25 - 2:41:02 PM GMT

 Document emailed to martinezalicia946@gmail.com for signature

2022-11-25 - 2:41:02 PM GMT

 Document emailed to morinanalía@yahoo.com.ar for signature

2022-11-25 - 2:41:02 PM GMT

 Document emailed to luceroruiz15@yahoo.com for signature

2022-11-25 - 2:41:02 PM GMT

 Document emailed to margabogus@gmail.com for signature

2022-11-25 - 2:41:02 PM GMT

 Document emailed to camilacespedes@yahoo.com for signature

2022-11-25 - 2:41:03 PM GMT

 Document emailed to gaeteximena@gmail.com for signature

2022-11-25 - 2:41:03 PM GMT



eSign Non-GxP

Powered by
Adobe
Acrobat Sign

-  Document emailed to gilandrea@uol.com.br for signature
2022-11-25 - 2:41:03 PM GMT
-  Document emailed to Horacio Domene (horacio.domene@gmail.com) for signature
2022-11-25 - 2:41:04 PM GMT
-  Document emailed to rodolforey@cedie.org.ar for signature
2022-11-25 - 2:41:04 PM GMT
-  Email sent to gilandrea@uol.com.br bounced and could not be delivered
2022-11-25 - 2:41:14 PM GMT
-  Email viewed by fcassori@med.uchile.cl
2022-11-25 - 2:43:13 PM GMT
-  Email viewed by martinezalicia946@gmail.com
2022-11-25 - 2:43:42 PM GMT
-  Email viewed by alexj@usp.br
2022-11-25 - 2:45:54 PM GMT
-  Email viewed by Horacio Domene (horacio.domene@gmail.com)
2022-11-25 - 2:54:21 PM GMT
-  Email viewed by rodolforey@cedie.org.ar
2022-11-25 - 3:31:35 PM GMT
-  Email viewed by camilacespedes@yahoo.com
2022-11-25 - 3:43:28 PM GMT
-  Signer camilacespedes@yahoo.com entered name at signing as Camila Cespedes S
2022-11-25 - 3:48:05 PM GMT
-  Document e-signed by Camila Cespedes S (camilacespedes@yahoo.com)
Signature Date: 2022-11-25 - 3:48:07 PM GMT - Time Source: server
-  Email viewed by morinania@yahoo.com.ar
2022-11-25 - 3:49:32 PM GMT
-  Signer morinania@yahoo.com.ar entered name at signing as Analia Morin
2022-11-25 - 3:51:43 PM GMT
-  Document e-signed by Analia Morin (morinania@yahoo.com.ar)
Signature Date: 2022-11-25 - 3:51:45 PM GMT - Time Source: server
-  Signer alexj@usp.br entered name at signing as Alexander Augusto de Lima Jorge
2022-11-25 - 6:29:45 PM GMT



 Document e-signed by Alexander Augusto de Lima Jorge (alexj@usp.br)

Signature Date: 2022-11-25 - 6:29:47 PM GMT - Time Source: server

 Email viewed by raulcalzada@yahoo.com

2022-11-25 - 7:08:50 PM GMT

 Signer raulcalzada@yahoo.com entered name at signing as Raúl Calzada

2022-11-25 - 7:22:01 PM GMT

 Document e-signed by Raúl Calzada (raulcalzada@yahoo.com)

Signature Date: 2022-11-25 - 7:22:03 PM GMT - Time Source: server

 Signer rodolforey@cedie.org.ar entered name at signing as RR

2022-11-25 - 8:16:57 PM GMT

 Document e-signed by RR (rodolforey@cedie.org.ar)

Signature Date: 2022-11-25 - 8:16:59 PM GMT - Time Source: server

 Signer fcassorl@med.uchile.cl entered name at signing as Fernando Cassorla

2022-11-26 - 3:09:32 PM GMT

 Document e-signed by Fernando Cassorla (fcassorl@med.uchile.cl)

Signature Date: 2022-11-26 - 3:09:34 PM GMT - Time Source: server

 Email viewed by margabogus@gmail.com

2022-11-26 - 11:12:31 PM GMT

 Email viewed by gaeteximena@gmail.com

2022-11-27 - 6:36:19 AM GMT

 Signer margabogus@gmail.com entered name at signing as Margaret C S Boguszewski

2022-11-27 - 10:21:21 PM GMT

 Document e-signed by Margaret C S Boguszewski (margabogus@gmail.com)

Signature Date: 2022-11-27 - 10:21:23 PM GMT - Time Source: server

 Email viewed by luceroruiz15@yahoo.com

2022-11-28 - 5:22:35 AM GMT

 Signer luceroruiz15@yahoo.com entered name at signing as María de la Luz Ruiz R

2022-11-28 - 5:33:21 AM GMT

 Document e-signed by María de la Luz Ruiz R (luceroruiz15@yahoo.com)

Signature Date: 2022-11-28 - 5:33:23 AM GMT - Time Source: server

 Signer martinezalicia946@gmail.com entered name at signing as ALICIA MARTINEZ

2022-11-28 - 2:45:18 PM GMT



eSign Non-GxP

Powered by
Adobe
Acrobat Sign

 Document e-signed by ALICIA MARTINEZ (martinezalicia946@gmail.com)

Signature Date: 2022-11-28 - 2:45:20 PM GMT - Time Source: server

 Document e-signed by Horacio Domene (horacio.domene@gmail.com)

Signature Date: 2022-11-28 - 3:38:27 PM GMT - Time Source: server

 Valentina Lawson (valentina.lawson@merckgroup.com) added alternate signer gileandrea@uol.com.br. The original signer gilandrea@uol.com.br can still sign.

2022-11-28 - 5:19:59 PM GMT

 Document emailed to gileandrea@uol.com.br for signature

2022-11-28 - 5:19:59 PM GMT

 Email sent to gilandrea@uol.com.br bounced and could not be delivered

2022-11-28 - 5:20:14 PM GMT

 Email viewed by gileandrea@uol.com.br

2022-11-28 - 5:50:48 PM GMT

 Signer gileandrea@uol.com.br entered name at signing as Gil Guerra Junior

2022-11-28 - 5:58:52 PM GMT

 Document e-signed by Gil Guerra Junior (gileandrea@uol.com.br)

Signature Date: 2022-11-28 - 5:58:55 PM GMT - Time Source: server

 Email sent to Gil Guerra Junior (gileandrea@uol.com.br) bounced and could not be delivered

2022-11-28 - 5:59:09 PM GMT

 Email viewed by akeselman@cedie.org.ar

2022-11-28 - 9:58:54 PM GMT

 Signer akeselman@cedie.org.ar entered name at signing as Ana keselman

2022-11-28 - 10:00:53 PM GMT

 Document e-signed by Ana keselman (akeselman@cedie.org.ar)

Signature Date: 2022-11-28 - 10:00:55 PM GMT - Time Source: server

 Valentina Lawson (valentina.lawson@merckgroup.com) added alternate signer gaete.ximena@gmail.com. The original signer gaeteximena@gmail.com can still sign.

2022-12-01 - 12:45:02 PM GMT

 Document emailed to gaete.ximena@gmail.com for signature

2022-12-01 - 12:45:03 PM GMT

 Email viewed by gaete.ximena@gmail.com

2022-12-01 - 12:46:19 PM GMT



eSign Non-GxP

Powered by
Adobe
Acrobat Sign

 Signer gaete.ximena@gmail.com entered name at signing as Ximena Gaete

2022-12-01 - 12:49:57 PM GMT

 Document e-signed by Ximena Gaete (gaete.ximena@gmail.com)

Signature Date: 2022-12-01 - 12:50:00 PM GMT - Time Source: server

 Agreement completed.

2022-12-01 - 12:50:00 PM GMT



eSign Non-GxP

Powered by
Adobe
Acrobat Sign