

REVISIÓN

CONTROVERSIAS EN EL MANEJO DE LA TALLA BAJA IDIOPÁTICA.

Ana Colmenares.

Departamento de Pediatría, Hospital Dr. Patrocinio Peñuela-I.V.S.S. San Cristóbal, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(1): 4-13

RESUMEN

La talla baja idiopática (TBI) es un diagnóstico de exclusión que abarca un amplio y heterogéneo grupo de niños aparentemente sanos pero con talla inferior a -2 desviaciones estándar. En los Estados Unidos está aprobado el uso de hormona de crecimiento (HC) en niños con TBI, a diferencia de la mayoría de países Europeos. La respuesta terapéutica de los niños con TBI tratados con HC es muy variable y dependiente de múltiples factores al inicio y durante el tratamiento, por lo cual el beneficio de su uso no ha podido establecerse de forma consensual. Esta revisión recoge información actualizada sobre los más recientes estudios publicados en pacientes con TBI tratados con HC hasta alcanzar talla final, los diferentes factores asociados a la respuesta terapéutica, los efectos metabólicos, psicosociales y efectos adversos de la HC, y sobre otras opciones terapéuticas a considerar tales como HC con análogos de la GnRH, inhibidores de aromatasa e IGF1 humana recombinante.

Palabras clave: Talla baja idiopática, talla baja familiar, hormona de crecimiento, talla final.

ABSTRACT

Idiopathic short stature (ISS) is an exclusion diagnostic which includes a broad and heterogeneous group of supposedly healthy children with height below -2 standard deviations. In the United States, treatment with growth hormone (GH) is approved for children with ISS, as opposed to the majority of European countries. The final height of children with ISS whom are treated with GH is highly variable and dependent on multiples factors at the beginning and during the treatment. For this reason, the indication of GH therapy in ISS children is not consensual. This revision contains actual data about the most recently published studies in patients with ISS treated with GH until final height, associated factors to height gaining, metabolic, psychosocial and adverse events, and finally, other therapeutic options such as GH combined with GnRH analogues, aromatase inhibitors and recombinant human IGF1.

Key words: Idiopathic short stature, familial short stature, growth hormone treatment, final height.

INTRODUCCIÓN

Pocos temas en endocrinología generan tanta discusión y polémica como la Talla Baja Idiopática (TBI), lo cual pudiera atribuirse a la poca evidencia científica relacionada con el tema. Diez años después de la aprobación del uso de la hormona de crecimiento (HC) en niños con TBI en los Estados Unidos, aún no ha sido aprobado su uso en Europa. Este hecho puede atribuirse a varios factores: 1. Falta de una definición universal de la TBI, 2. Diversidad de trastornos subyacentes a la TBI, 3. Inclusión en la mayoría de estudios con TBI, de pacientes con retardo constitucional del crecimiento y desarrollo (RCCD) y talla baja

familiar (TBF), 4. Mayor incidencia de TBI en comparación con otras indicaciones de HC lo cual pudiera generar un uso indiscriminado de la misma, 5. Elevado costo del tratamiento con HC, 6. Incertidumbre con el resultado a talla final, el beneficio psicosocial y el riesgo a largo plazo del uso de la HC en niños con TBI.

DEFINICIÓN DE TALLA BAJA IDIOPÁTICA.

La talla baja es el motivo de consulta más frecuente del endocrinólogo infantil. Sin embargo, hasta un 24,5 % de los pacientes evaluados por talla baja tienen una talla normal¹.

Artículo recibido en: Abril 2014. **Aceptado para publicación en:** Octubre 2014.

Dirigir correspondencia a: Ana Colmenares, **Email:** acolmena62@hotmail.com

La TBI es un diagnóstico de exclusión que abarca un amplio y heterogéneo grupo de niños con talla baja pero aparentemente sanos. La TBI es una definición auxológica que implica una talla inferior a -2 desviaciones estándar (equivalente al pc 3) de la población de referencia (en Venezuela, FUNDACREDESA² u OMS³) asociada a una velocidad de crecimiento baja (inferior al pc 25). Los pacientes clasificados como TBI deben tener por ende el antecedente de peso y talla al nacer adecuados para la edad gestacional, niveles de factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF1) y hormona de crecimiento normales y ausencia de una enfermedad sistémica, endocrinológica, nutricional, cromosómica u ósea⁴. Los niños con TBI comparados con niños de talla normal suelen presentar una talla al nacer más baja, disminución gradual de la velocidad de crecimiento en la infancia, pubertad más tardía y una talla final adulta espontánea alrededor de -1,5 DS (varones 164,8 cm y en hembras 152,7 cm en promedio)⁵.

La TBI ocupa el primer lugar dentro de las causas de talla baja en niños. Representa alrededor del 17 % de los casos de talla baja¹ (Figura 1).

La TBF y el RCCD son entidades clínicas generalmente incluidas dentro del concepto de TBI. Sin embargo, hay evidencia de que se comportan de forma diferente. Los niños con

TBF suelen alcanzar una talla final 1,5 a 3 cm por debajo del potencial genético, por el contrario los niños con TBI sin TBF suelen alcanzar una talla final alrededor de 5 cm por debajo del potencial genético⁵. El RCCD ha sido imposible de separar de la TBI antes de los 14 años en varones y 12 años en hembras, al no poder predecir el desarrollo puberal. Sin embargo, los pacientes con RCCD suelen alcanzar una talla final normal, y se manejan de forma diferente a lo propuesto en pacientes con TBI. Por lo cual, y en acuerdo con lo planteado por Carrascosa y col⁶, se considera que los pacientes con RCCD no deben incluirse en este grupo.

Por otra parte, las displasias esqueléticas (especialmente la Hipocondroplasia y la Discondrosteosis) son enfermedades de diagnóstico radiológico relativamente fácil y de una elevada frecuencia en pacientes con TBI (21,8 %), especialmente cuando existe el antecedente de TBF (50%)¹; por ello, deben ser descartadas en todo paciente con presumible TBI, a pesar de tener segmentos corporales armónicos. Entre los pacientes clasificados como TBI, 2,5% pueden tener criterios diagnósticos de Deficiencia Severa en IGF1 y ser candidatos potenciales al tratamiento con IGF1 humana recombinante⁷. Es importante evaluar de forma exhaustiva a los pacientes con talla baja antes de clasificarlos como TBI.

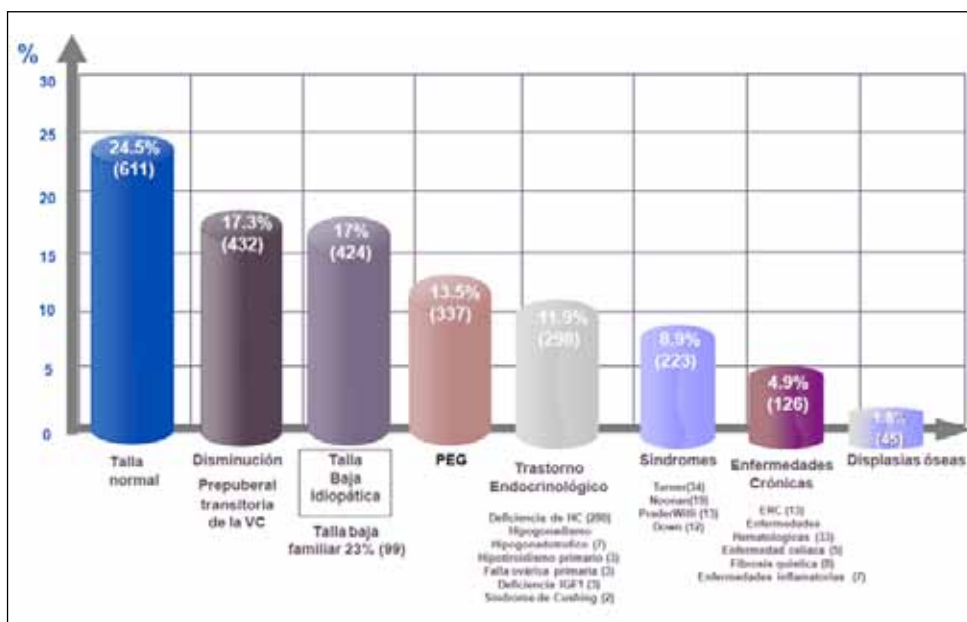


Fig. 1: Causas de talla baja en niños

Modificado de:
Flechtner I, Lambot K, Teissier R, Colmenares AC, Baujat G, Beltrand J, Ajaltouni Z, Pauwels C, Pinto G, samara-Boustani D, Simon A, Thalassinos C, Le Merrier M, Cormier-Daire V, Polak M. Unexpected High Frequency of Skeletal Dysplasia in Idiopathic Short Stature and Small for Gestational Age Patients. Eur J Endocrinol 2014; 170: 677-684¹

USO DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN NIÑOS CON TBI.

La hormona de crecimiento (HC) es una opción terapéutica en un grupo específico de condiciones o enfermedades que originan talla baja patológica (ej. pequeño para la edad gestacional sin crecimiento compensatorio^{8,9}, deficiencia de hormona de crecimiento¹⁰, síndrome de Turner^{11,12}, síndrome de Prader Willi¹³, enfermedad renal crónica¹⁴). Además, pudiera considerarse en otros casos de talla baja patológica como discondrosteosis¹⁵, hipocondroplasia¹⁶ y síndrome de Noonan¹⁷.

La administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de HC en

niños con TBI en el año 2003. Su uso fue aceptado exclusivamente en pacientes con una talla < - 2,25 DS y a una dosis inicial de 0,37 mg/kg/sem (equivalente a 0,053 mg/Kg/día)⁴. En Europa no ha sido aprobada su indicación en niños con TBI. En Latinoamérica su uso está aprobado en la mayoría de países.

Resultados a talla final en niños con TBI tratados con HC

Se han publicado alrededor de 20 estudios con resultados a talla final en niños con TBI tratados con HC, entre ellos 6 estudios controlados, 3 estudios aleatorizados y 1 estudio con grupo placebo¹⁸ (Tabla 1).

Tabla I. Estudios en niños con talla baja idiopática tratados con hormona de crecimiento y resultados a talla final

Primer autor (año)	Tipo de estudio	Número de pacientes con talla adulta	Edad de inicio de la HC	Talla al inicio (DS)	Potencial genético (DS)	Dosis de HC (ug/Kg/d)	Duración de la HC (años) (rango)	Ganancia estatural (DS) (rango)	Delta Talla adulta (DS)
Mc. Caughey (1998)	Aleatorizado	Tratados: 8 No tratados: 6	6.2 ± 0.4 6.1 ± 0.6	-2.5 ± 0.2 -2.5 ± 0.3	N.D	40	6.2	1.3 ± 0.7 0.2 ± 0.4	1.2
Hintz (1999)	No aleatorizado	80	10±1.9	-2.8±0.5	-0.9±0.5	43 (3xsem)	5.9±1.7	1±1	N.D
Wit (2002)	No aleatorizado	Tratados: 30 Controles: 64	10.5±2.0	-3.2±0.5	-0.9	30-47	5.9(0.2-11.7)	Dosis baja: 0.6 Dosis alta: 1 (-0.7-3)	N.D
Leschek (2004)	Aleatorizado	Tratados: 22 No tratados: 11	12.5 ± 1.6 12.9 ± 1.1	-2.7 ± 0.6 -2.8 ± 0.6	-1.1±1 -1.3±0.7	30	4.4 ± 1.6 4.1 ± 1.7	0.9 ± 0.2 0.5 ± 0.1	0.6
Kemp (2005)	Registro (2 cohortes)	1:303 2:85	1:10.5±2.7 2:3.7±0.9	1:-2.9±0.6 2:-3.2±0.8	N.D	44	Solo los pacientes que recibieron 7 años se incluyeron	1:1.6±0.7 2:2.2±1	N.D
Ranke (2007)	Registro	256	10	-2.5	-1	27	>4	1.1	N.D
Albertsson-Wikland (2008)	Aleatorizado	Tratados: 49 No tratados: 19	11.5 ± 1.3 12 ± 1.6	-2.8 ± 0.5 -2.8 ± 0.4	-1.36 -1.30	30-60	5.6 ± 1.3	1.2 ± 0.8 0.5 ± 0.6	0.6

Modificado de: Dahlgren J. Growth outcomes in individuals with idiopathic short stature treated with growth hormone therapy. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 42-4518. N.D: no disponible

Hintz y col.¹⁹ realizaron un estudio multicéntrico, no aleatorizado en niños con TBI tratados con HC por 2 a 10 años. Reportan una ganancia estatural total de 1 DS en 80 pacientes con talla final disponible. Sin embargo, por tratarse de un estudio sin grupo control, cuya ganancia estatural espontánea ha sido estimada en 0,5 DS, se sabe que sobreestima el beneficio del tratamiento.

Wit y col.²⁰ realizaron un estudio multicéntrico,

no aleatorizado que incluyó 34 niños (agrupados en 3 subgrupos según la dosis de HC) que fueron comparados con 64 casos históricos no tratados en los mismos centros. Reportan una respuesta terapéutica dependiente de la dosis de HC. Destacan que los pacientes con TBI sin TBF tratados con HC tienen una ganancia estatural superior a la de los pacientes con TBI y TBF (1,5 DS vs. 0,8 DS, respectivamente). Sin embargo, al comparar la ganancia estatural total en individuos

con o sin TBF, la diferencia fue menor al ajustarla con la ganancia estatural del grupo control no tratado (ganancia estatural ajustada de 0,7 DS sin TBF vs. 0,5 DS con TBF).

Kemp y col.²¹ reportan la data de 2 de las 3 cohortes (que incluyeron 303 y 85 niños, respectivamente) del Estudio de Crecimiento Cooperativo Nacional Genentech, con más de 7 años de tratamiento con HC. El primer grupo inició tratamiento a una edad promedio de $10,5 \pm 2,7$ años y el segundo a $3,7 \pm 0,9$ años. La ganancia estatural observada fue de $1,6 \pm 0,7$ DS, sin embargo, dicho resultado tampoco fue ajustado por un grupo control.

Ranke y col.²² analizaron la data del Estudio Internacional de Crecimiento de Pfizer (KIGS), la cual incluyó 256 niños tratados con HC por más de 4 años. La ganancia estatural se correlacionó positivamente con la dosis de HC, el peso al inicio del tratamiento, la talla en DS al inicio del tratamiento, el potencial genético y la respuesta

Han sido publicados 3 estudios aleatorizados en niños con TBI tratados con HC (ver Tabla 1). En el estudio de Leschek y col.²³ la respuesta a la HC fue pobre, pero el tratamiento fue iniciado de forma tardía y suministrado 3 veces por semana. La respuesta terapéutica fue muy variable (de hasta 3 DS). Se obtuvo una mejor respuesta en los siguientes casos: 1. A mayor diferencia entre la talla al inicio del tratamiento y el potencial genético, 2. A mayor retardo en la edad ósea, 3. A menor velocidad de crecimiento y niveles más bajos de IGF1 pre-tratamiento.

En el estudio de Albertsson-Wikland y col.²⁴ basados en 68 pacientes con TBI (divididos en 3 grupos) evaluados hasta talla final, encontraron una ganancia estatural de 0,5 DS en el grupo control, 0,6 DS en el grupo tratado a una dosis de 0,033 mg/Kg/día y 0,8 DS en el grupo tratado a 0,067 mg/Kg/día. No hubo diferencias significativas en la ganancia estatural según la dosis, pero en el grupo tratado a mayor dosis la diferencia entre el potencial genético y la talla final fue menor. De tal manera que la dosis de HC fue el factor más importante asociado a la variabilidad individual, seguido por la diferencia entre la talla inicial y el potencial genético,

y la diferencia entre la edad ósea y la edad cronológica. Pacientes con TBF respondieron menos que aquellos sin TBF (+0,9 DS vs. +1,4 DS, respectivamente).

Factores predictores de la respuesta al tratamiento con HC en niños con TBI

La respuesta terapéutica de los niños con TBI tratados con HC ha sido muy variable, por lo cual se han establecido factores asociados a una mejor respuesta.

Los principales factores predictores de la respuesta a la HC son^{20,22-24}:

- 1.-Mayor peso y talla al nacer.
- 2.-Menor edad al inicio del tratamiento: estudios han demostrado una mejor respuesta a la HC a menor edad de inicio del tratamiento²⁵ (Figura 2). Se plantea como período óptimo para el inicio del tratamiento desde los 5 años hasta el inicio de la pubertad⁴.
- 3.-Menor talla, menor velocidad de crecimiento, menor edad ósea, y menor IGF1 al inicio del tratamiento.
- 4.-Padres de talla normal.
- 5.-Mayor dosis de la HC: Se ha reportado una ganancia estatural promedio de 0,5 a 0,7 DS (3,5-5 cm) con una dosis de 0,033 mg/Kg/día vs. una ganancia adicional de 0,3 a 0,5 DS con una dosis de 0,050-0,067 mg/Kg/día.
- 6.-Niveles de IGF1 alrededor de + 2 SD durante el tratamiento.

Características del paciente con TBI mal respondedor a la HC:

- Velocidad de crecimiento normal al inicio del tratamiento.
- Edad ósea acorde a la edad cronológica.
- Índice de masa corporal bajo.
- TBF.

-Etapa puberal.

Se han establecido algoritmos matemáticos para la estimación de la dosis de HC, la velocidad de crecimiento y la talla final en niños con TBI²⁴. En un estudio que incluyó 316 niñas con TBI (edades

entre 3 y 14 años) se comparó la dosis estándar de HC basada en el peso con una dosis calculada, sin encontrarse diferencias significativas²⁴. De tal manera que la dosis propuesta por la FDA parece ser suficiente y eficaz.

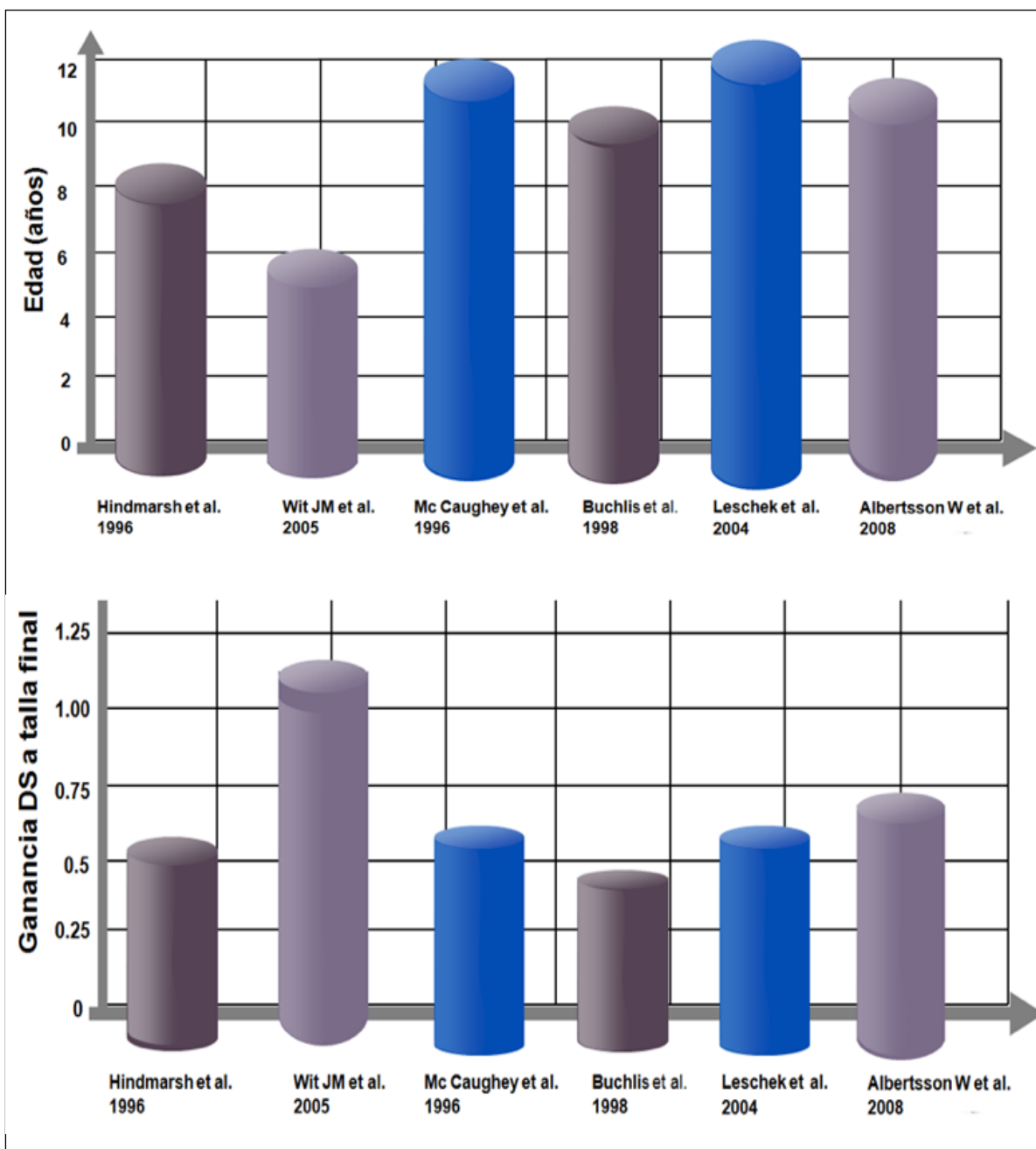


Fig. 2: Factores predictores de la respuesta a la hormona de crecimiento en niños con talla baja idiopática: Edad de inicio del tratamiento con hormona de crecimiento. Modificado de: Sandro L. Auxological criteria for treating children with idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 16-18²⁵.

Efectos metabólicos y psicosociales de la HC en niños con TBI

Desde el punto de vista metabólico algunos estudios en pacientes con TBI tratados con HC, han demostrado una respuesta metabólica similar a la observada en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento^{26,27}: a) Disminución de la masa grasa, b) Diminución de los niveles de leptina, c) Disminución transitoria y reversible de la sensibilidad a la insulina, sin incremento en el riesgo de diabetes.

Desde el punto de vista psicosocial, basado en 3 estudios aleatorizados, la calidad de vida y la autoestima en niños con TBI tratados con HC no es diferente a la observada en los no tratados²⁸⁻³⁰. Estudios relacionados demuestran que la percepción de la talla y el grado de satisfacción con su propia talla, son factores predictores de las funciones psicosociales más importantes que la talla²⁹. Por otra parte, Chaplin y col.³¹ estudiaron 67 niños con TBI tratados con HC (edades comprendidas entre 3 y 11 años), reportan una disminución significativa en los trastornos de internalización (aislamiento, timidez, ansiedad, trastorno de conducta alimentaria) a los 3, 12 y 24 meses de tratamiento. Así como también un incremento significativo en la autoestima y disminución en la frecuencia de depresión en los pacientes con TBI tratados con HC.

Seguridad de uso o efectos adversos de la HC en niños con TBI

Este aspecto merece especial atención, pues el paciente con TBI es un niño aparentemente sano, por lo cual cualquier intervención debe tener un beneficio significativo y un riesgo mínimo. La frecuencia de efectos adversos reportados en pacientes con TBI tratados con HC parece ser similar a la reportada en otros pacientes que han recibido HC por otras indicaciones.

A pesar de las limitaciones metodológicas que pudiera tener el estudio SAGhE³², en el cual compararon adultos que recibieron tratamiento con HC en la infancia con la población general, reportan en la cohorte francesa un incremento en la mortalidad del 33% y un aumento del

riesgo de tumores óseos y riesgo cardiovascular especialmente con dosis mayores a 0,050 mg/Kg/día. A pesar de que dichos resultados no fueron corroborados por el análisis realizado en el resto de los países europeos incluidos en el estudio³³, se debe recordar que en los niños con TBI, generalmente se usan dosis suprafisiológicas de HC por períodos de tiempo prolongados, por lo cual la indicación debiera estar lo suficientemente justificada considerando la posibilidad de dicho riesgo.

A pesar de la aprobación por la FDA del uso de HC en los Estados Unidos, hay fuertes críticas entre conocidos expertos en el área a nivel mundial, que abogan en contra de dicha indicación. Algunas de ellas pudieran resumirse así:

- 1.-No se está tratando una enfermedad sino modificando la apariencia física.
- 2.-¿Normalidad es necesariamente estar en el promedio?.
- 3.-Los problemas psicosociales de los padres y el niño deben recibir apoyo psicológico y no tratamiento farmacológico.
- 4.-La indicación de la HC en niños con TBI pudiera generar un uso indiscriminado de la misma.
- 5.-50% de los niños con TBI no responden bien al tratamiento con HC.
- 6.-El elevado costo del tratamiento.
- 7.-Es un tratamiento invasivo.
- 8.-La posibilidad de efectos adversos a largo plazo.
- 9.-No tratar debiera ser la primera opción, basado en la respuesta tan variable y frecuentemente pobre a la HC.

OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN EL MANEJO DEL NIÑO CON TBI.

Terapia combinada: Análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa) y HC:

Pocos estudios han evaluado el efecto de la terapia combinada con HC y GnRHa en la talla final de pacientes con TBI y sus resultados han sido contradictorios (efecto positivo³⁴ vs. ningún efecto³⁵⁻³⁸). En el año 2012 fue publicado un estudio realizado en Venezuela, que incluyó 32 niños con TBI (18,7% con TBF) y pubertad de inicio normal, evaluados hasta alcanzar talla casi final. Veinte niños fueron tratados con GnRHa y HC y 12 con HC³⁸. La edad promedio al inicio del tratamiento en todo el grupo fue de $12,1 \pm 1,6$ años, con una edad ósea promedio de $11,2 \pm 1,4$ años. En dicho estudio, se observó que el tratamiento combinado no ofrecía beneficios adicionales a la HC como monoterapia (ganancia estatural total de 0,8 DS en el grupo con tratamiento combinado vs. 2,4 DS en el grupo tratado solo con HC). Por otra parte, el estudio recientemente publicado por Toumba y col.³⁹ basado en 8 pacientes femeninos con TBI y pubertad temprana, tratados con terapia combinada por 3,5 años, muestra una ganancia estatural de 5 cm. Concluyen en considerar esta costosa opción terapéutica sólo en pacientes con TBI con muy bajo pronóstico de talla final y pubertad de inicio muy temprano. Dichos resultados deben interpretarse con cautela por las limitaciones del estudio: pequeño número de pacientes y ausencia de grupo control. Los resultados variables y el elevado costo del tratamiento combinado, asociado a las potenciales consecuencias psicosociales del retardo puberal inducido, son evidencias que cuestionan dicho tratamiento.

Inhibidores de aromataza de tercera generación (Ais): Letrozol, Anastrozol

Pocos estudios han evaluado el tratamiento con Ais en niños con TBI. No hay resultados a talla final sino estudios con predicciones de talla final^{40,41}. Dos estudios aleatorizados con Letrozol y placebo demostraron un claro impacto en la predicción de talla final en pacientes con TBI y RCCD^{40,41}. El estudio doble ciego de Wickman y col.⁴⁰, incluyó 23 adolescentes con RCCD, los cuales recibieron testosterona a dosis bajas durante 6 meses y Letrozol por 1 año. Reportan una ganancia de 5,1 cm en la predicción de talla adulta vs. ningún cambio en el grupo placebo.

Hero y col.⁴¹ reportan una ganancia de 5,9 cm en relación al grupo control.

A pesar del probable beneficio desde el punto de vista estatural del tratamiento con Ais en varones con TBI y RCCD, se dispone de poca evidencia en relación a la seguridad de su uso para esta indicación, por lo cual no se recomienda el manejo de adolescentes con TBI con Ais fuera de protocolos de investigación. Se han reportado en estos pacientes: malformaciones vertebrales⁴², trastornos en la espermatogénesis⁴³, disminución en los niveles de cHDL⁴⁴, insuficiencia suprarrenal bioquímica y asintomática⁴⁵. Cabe destacar el reporte de un caso (data no publicada) de un adolescente masculino de 14 años con TBI tratado con Anastrozol, quien 4 meses posterior al inicio del tratamiento presenta dolor precordial, elevación de las enzimas cardíacas y del segmento ST de más de 1 mm con alteraciones en la resonancia cardíaca compatibles con un infarto agudo al miocardio. A pesar de que no pueda demostrarse causalidad con el reporte de 1 solo caso, es importante considerar esta observación como otra advertencia al plantearse el uso no aprobado de este medicamento en paciente con TBI. Su uso está contraindicado en el sexo femenino bajo esta indicación.

IGF1 humana recombinante (rhIGF1)

El tratamiento con rhIGF1 ha demostrado ser eficaz en pacientes con resistencia a la hormona de crecimiento. Se han descrito incrementos en la velocidad de crecimiento de 5,4 a 6,1 cm/año según la dosis (80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ a 120 $\mu\text{g}/\text{Kg}/12$ horas⁴⁶). Un estudio controlado que evaluó la eficacia en niños con TBI del tratamiento con rhIGF1⁴⁷, demuestra un incremento en la velocidad de crecimiento con diferentes dosis (7 y 7,9 cm/año vs. 5,2 cm/año en grupo control) y un incremento en la talla (+0,4 y +0,5 SD vs. 0,02 SD en el grupo control). Resultados que son similares a los reportados en pacientes con TBI tratados con HC previamente descritos. Sin embargo observan: 1. Incremento significativo en los niveles de IGF1 a +2 DS (80 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) o a +2.2 DS (120 $\mu\text{g}/\text{Kg}$) lo cual se encuentra por encima de las recomendaciones internacionales⁴⁸; 2. Adelanto de la edad ósea

comparado con el grupo control (1,1 y 1,2 años vs. 0,8 años); y 3. Número significativamente mayor de pacientes que iniciaron pubertad (12 vs. 1). Además, dicho estudio compara el tratamiento a dosis diferentes de rhIGF1 con pacientes no tratados, en lugar de compararlo con pacientes con TBI tratados con HC, lo cual representa la primera opción terapéutica a considerar en estos casos⁷.

CONCLUSIONES FINALES

1. El uso de HC en niños con TBI es un tratamiento electivo. No hay un consenso definitivo incluso en los países donde su uso está aprobado.

2. La decisión de tratar o no tratar con HC al niño con TBI debe ser individualizada y basada en criterios auxológicos, de laboratorio, radiológicos y psicosociales.

3. Es indispensable involucrar a los padres y al niño en la toma de decisiones.

4. La respuesta individual es muy variable. El tratamiento debe ser muy selectivo y basado en los múltiples parámetros asociados a la buena o mala respuesta terapéutica.

5. Pacientes con TBI en etapa puberal, edad ósea acorde a la edad cronológica, TBF sin evidencia de displasia esquelética, IGF1 normal, no debieran tratarse con HC.

6. Si el paciente no responde al tratamiento luego de 1 año, es recomendable interrumpirlo.

7. Es importante considerar: efectos adversos, costo del tratamiento, expectativas del niño y de sus padres.

Conflictos de interés

A. Colmenares no tiene conflictos de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Flechtner I, Lambot K, Teissier R, Colmenares AC, Baujat G, Beltrand J, Ajaltouni Z, Pauwels C, Pinto G, samara-Boustani D, Simon A, Thalassinos C, Le Merrer M, Cormier-Daire V, Polak M. Unexpected High Frequency of Skeletal Dysplasia in Idiopathic Short Stature and Small for Gestational Age Patients. *Eur J Endocrinol* 2014;170:677-684.
- Mendez Castellano H y colaboradores. Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humano de la República de Venezuela. Proyecto Venezuela. Escuela Técnica Editorial Don Bosco 1996.
- Centers for Disease Control and Prevention Growth Chart 2000. Disponible en <http://www.cdc.gov/growthcharts/>. Accesado Enero 2013.
- Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausk SD, Savage MO, Wit JM; 2007 ISS Consensus Workshop participants. 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.
- Rekers-Mombarg LT, Wit JM, Massa GG, Ranke MB, Buckler JM, Butenandt O, Chaussain J.L. Frisch, H. Leiberman, E. Spontaneous growth in idiopathic short stature. European Study Group. *Arch Dis Child* 1996;75:175-180.
- Carrascosa A, Fernandez Longas A, Gracia Bouthelie R, Lopez Siguero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R. Idiopathic short stature. A literature review and update. *An Pediatr (Barc)* 2011;75:204 e1-11.
- Teissier R, Flechtner I, Colmenares A, Lambot K, Baujat G, Pauwels C, Samara-Boustani D, Beltrand J, Simon A, Thalassinos C, Crosnier H, Latrech H, Pinto G, Le Merrer M, Cormier-Daire V, Souberbielle JC, Polak M. Characterization and Prevalence of Severe Primary IGF-1 Deficiency in a Large Cohort of French Children with Short Stature. *Eur J Endocrinol* 2014;170:847-854.
- Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003;111:1253-1261.
- Boguszewski MV, Bergada I, Damiani D, Belgorosky A, Gunzler P, Ortiz T, Llano M, Domene H, Calzada-Leon R, Blanco A, Barrientos M, Procel P, Lanes R, Jaramillo O. Latin American Consensus: Children born small for gestational age. *BMC Pediatrics* 2011;11:1471-2431.
- 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.
11. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:10-25.
 12. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, Gunther DF, Liu C, Geffner ME, Thrailkill K, Huseman C, Zagar AJ, Quigley CA. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3406-16.
 13. Deal CL, Tony M, Hoybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS. GrowthHormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1072-1087.
 14. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Genentech Cooperative Study Group. *J Pediatr* 1994;124:374-382.
 15. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, Braun L, Rappold, G. 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.
 16. Tanaka N, Katsumata N, Horikawa R, Tanaka T. The comparison of the effects of short-term growth hormone treatment in patients with achondroplasia and with hypochondroplasia. *Endocr J* 2003;50:69-75.
 17. Choi JH, Lee BH, Jung CW, Kim YM, Jin HY, Kim JM, Hwang JS, Yang SW, Lee J, Yoo HW. Response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: correlation with or without PTPN11 gene mutation. *Horm Res Paediatr* 2012;77:388-393.
 18. Dahlgren J. Growth outcomes in individuals with idiopathic short stature treated with growth hormone therapy. *Horm Res Paediatr* 2011;76:42-45.
 19. 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;340:502-507.
 20. Wit JM, Rekers-Mombarg LT. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:604-611.
 21. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, Lippe B. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5247-5253.
 22. Ranke MB, Lindberg A, Price DA, Darendeliler F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Reiter EO. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res* 2007;68:53-62.
 23. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, Crowe BJ, Ross JL, Cassorla FG, Blum WF, Cutler GB Jr, Baron J. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3140-3148.
 24. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenas L, Ivarsson SA, Jonsson B, Kristrom, B, Marcus C, Nilsson KO, Ritzen EM, Tuvemo T, Westphal O, Aman J. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4342-4350.
 25. Sandro L. Auxological criteria for treating children with idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr* 2011;76:16-18.
 26. Dahlgren J. Metabolic benefits of growth hormone therapy in idiopathic short stature. *Horm Res Paediatr* 2011;76:56-58.
 27. Allen DB. Safety of growth hormone treatment of children with idiopathic short stature: the US experience. *Horm Res Paediatr* 2011;76:45-47.
 28. Downie AB, Mulligan J, McCaughey ES, Stratford RJ, Betts PR, Voss LD. Psychological response to growth hormone treatment in short normal children. *Arch Dis Child* 1996;75:32-35.
 29. Theunissen NC, Kamp GA, Koopman HM, Zwiderman KA, Vogels T, Wit JM. Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. *J Pediatr* 2002;140:507-515.
 30. Ross JL, Sandberg DE, Rose SR, Leschek EW, Baron J, Chipman JJ, Cassorla FG, Quigley CA, Crowe BJ, Roberts K, Cutler GB Jr. Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4873-4878.
 31. Chaplin JE, Kristrom B, Jonsson B, Hagglof B, Tuvemo T, Aronson AS, Dahlgren J, Albertsson-Wikland

- K. Improvements in behaviour and self-esteem following growth hormone treatment in short prepubertal children. *Horm Res Paediatr* 2011;75:291-303.
32. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguellati-Hakkas D, Kaguelidou F, Rey G, Coste J. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:416-425.
 33. Savendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, Borgstrom B, Carel JC, Henrard S, Speybroeck N, Thomas M, Zandwijken G, Hokken-Koelega A. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E213-217.
 34. Pasquino AM, Pucarelli I, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:619-622.
 35. Balducci R, Toscano V, Mangiantini A, Municchi G, Vaccaro F, Picone S, Di Rito A, Boscherini B. Adult height in short normal adolescent girls treated with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;80:3596-3600.
 36. Lanes R, Gunczler P. Final height after combined growth hormone and gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy in short healthy children entering into normally timed puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:197-202.
 37. Van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, Verhoeven-Wind L, Delemarre-Van de Waal HA, De Muinck Keizer-Schrama SM, Leusink G, Roos JC, Wit JM. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1402-1408.
 38. Colmenares A, Gonzalez L, Gunczler P, Lanes R. Is the growth outcome of children with idiopathic short stature and isolated growth hormone deficiency following treatment with growth hormone and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist superior to that obtained by GH alone? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:651-657.
 39. Toumba M, Kokotsis V, Savva SC, Skordis N. Expensive therapies in children: benefit versus cost of combined treatment of recombinant human growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue in girls with poor height potential. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:311-316.
 40. Wickman S, Sipila I, Ankarberg-Lindgren C, Norjavaara E, Dunkel L. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1743-1748.
 41. Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6396-6402.
 42. Hero M, Makitie O, Kroger H, Nousiainen E, Toivainen-Salo S, Dunkel L. Impact of aromatase inhibitor therapy on bone turnover, cortical bone growth and vertebral morphology in pre- and peripubertal boys with idiopathic short stature. *Horm Res* 2009;71:290-297.
 43. Carreau S, Delalande C, Silandre D, Bourguiba S, Lambard S. Aromatase and estrogen receptors in male reproduction. *Mol Cell Endocrinol* 2006;246:65-68.
 44. Hero M, Ankarberg-Lindgren C, Taskinen MR, Dunkel L. Blockade of oestrogen biosynthesis in peripubertal boys: effects on lipid metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Eur J Endocrinol* 2006;155:453-460.
 45. Karmazin A, Moore WV, Popovic J, Jacobson JD. The effect of letrozole on bone age progression, predicted adult height, and adrenal gland function. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:285-293.
 46. Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Vasconez O, Martinez V, Gargosky SE, Allen L, Rosenfeld RG. Two-year treatment of growth hormone (GH) receptor deficiency with recombinant insulin-like growth factor I in 22 children: comparison of two dosage levels and to GH-treated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:629-633.
 47. Midyett LK, Rogol AD, Van Meter QL, Frane J, Bright GM. Recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I treatment in short children with low IGF-I levels: first-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:611-619.
 48. Sperling MA, Saenger PH, Ray H, Tom W, Rose SR. Growth hormone treatment and neoplasia-coincidence or consequence? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5351-5352.